



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Als Anfang des 20. Jahrhunderts die pharmazeutische Industrie entstand und begann, für ihre Produkte zu werben, wurde 1911 auf dem Kongress für Innere Medizin der Grundstein für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gelegt. Die Aufgabe der seinerzeit berufenen Kommission sollte es sein, *die Ärzteschaft durch Ärzte unabhängig und objektiv zu informieren*. Dieses Ziel verfolgen wir bis zum heutigen Tag, u. a. mit diesem Heft.

Impressum

Herausgeber:

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

Wissenschaftlicher Beirat:

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

Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

Stellvertretender Chefredakteur:

Dr. med. M. Zieschang

Anschrift der Redaktion:

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

Realisation und Vertrieb:

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

Druck: Franz Paffenholz GmbH, Bornheim

Abonnement:

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

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

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2011



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

Editorial

- Vor 100 Jahren – Gründung der Arzneimittelkommission Seite 2
Die „Arzneiverordnungen“ der AkdÄ in 22. Auflage Seite 2

Das aktuelle Thema

- Wie bedeutsam sind Nachweise von Pflanzenschutzmittelrückständen in Gemüse und Obst? Gibt es eine gesundheitliche Gefährdung? Seite 4

Therapie aktuell

- Eine neue Methode zur konservativen Behandlung des M. Dupuytren Seite 5
Die zusätzliche Gabe von Valproat zu Lithium ist ohne Vorteil in der Rückfallprävention bei der Bipolar-I-Erkrankung Seite 7
Procalcitonin (PCT) als Verlaufsparemeter für bakterielle Infektionen Seite 9
Die Norovirusinfektion – Erkennung, Behandlung und Prävention Seite 10
Japanische Enzephalitis (JE) Seite 11
Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD), Antibiotika-assoziierte Diarrhö (AAD) oder pseudomembranöse Kolitis – Was tun? Seite 12
Polymyalgia rheumatica (PMR) – Erkennung und Behandlung Seite 15

Arzneimittel – kritisch betrachtet

- Nischenindikation für Gemfibrozil Seite 16

Neue Arzneimittel

- Daxas® (Roflumilast) Seite 17

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- Akutes Nierenversagen unter Janumet® Seite 19
Haloperidol i.v.? Seite 20

Zitate

- 4-valenter HPV-Impfstoff zeigt gute Wirkung nach vier Jahren Seite 22

Was uns sonst noch auffiel

- Primärprävention mit Statinen – Deja-vu-Erlebnisse Seite 23

In eigener Sache

- AV 22. Aufg. Angebot für AVP-Abonnenten Seite 23
Terminankündigung: 100 Jahre Arzneimittelbewertung Seite 24

Vor 100 Jahren – Gründung der Arzneimittelkommission

innerhalb des Kongresses (später Gesellschaft) für Innere Medizin im Jahre 1911 in Wiesbaden

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wird am 5. Februar 2011 im Rahmen des Interdisziplinären Forums der Bundesärztekammer eine wissenschaftliche Veranstaltung mit dem Titel „100 Jahre Arzneimittelbewertung“ abhalten.

Die Veranstaltung nimmt Bezug auf die Gründung der „Arzneimittelkommission“ – innerhalb des Kongresses (später Gesellschaft) für Innere Medizin – im Jahre 1911 in Wiesbaden (19.–22. April 1911). Ziel war die Schaffung einer unabhängigen ärztlichen Institution zur Bewertung von Arzneimitteln, um bereits damals der Vielzahl von unsicheren, nutzlosen und überflüssigen Präparaten Einhalt zu gebieten und

den Ärzten nur begründbare, vertrauenswürdige und sinnvolle Arzneimittel zu empfehlen. Deshalb erschien schon 1912 eine „I. Arzneimittelliste“, die eine Unterscheidung in positiv und negativ gelistete Arzneimittel ermöglichte. Ihr folgte 1925 die erste Auflage des Buches „Arzneiverordnungen“, welches bis heute – die 22. Auflage erschien 2009 – wichtige, unabhängige Informationen für die Ärzteschaft über rationale und rationelle Arzneimitteltherapien enthält. Das Titelblatt der Ausgabe von 1925 gibt bereits einen Hinweis auf die bis heute anhaltende, erfolgreiche und enge Zusammenarbeit mit „Kassenärztlichen Vereinigungen“ – heute Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) –, denn der Titel verweist ausdrücklich auf den Gebrauch

„besonders in der Kassenpraxis“. Dieses Ziel, die objektive, unabhängige Information der Ärzteschaft war und ist die zentrale Aufgabe dieser Kommission. Dazu stehen u. a. folgende Wege zur Verfügung:

- das Buch „Arzneiverordnungen“ (über das wir weiter unten ausführlicher berichten)
- die Zeitschrift „Arzneiverordnung in der Praxis“ (das vor Ihnen liegende Heft)
- News Letter „Drug Safety Mail“
- Risikobekanntgaben im Deutschen Ärzteblatt
- Wirkstoff AKTUELL
- Information „Neue Arzneimittel“
- Therapieempfehlungen der AkdÄ

Die „Arzneiverordnungen“ der AkdÄ in der 22. Auflage

– Wandel eines Buches über acht Jahrzehnte –

Die Herausgabe des Buches „Arzneiverordnungen“ gehört wie die Herausgabe dieses Blattes (AVP) zu den wenigen in ihrem Statut festgelegten Aufgaben der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Die im November 2009 auf der MEDICA vorgestellte 22. Auflage (vgl. „Arzneiverordnung in der Praxis“, Heft 1, 2010) mag Anlass geben, eine kurze Rückschau auf Entstehung und Zweckbestimmung dieses Buches zu halten, das Generationen von Ärzten und Ärztinnen in ihrer pharmakotherapeutischen Praxis begleitet hat – oft schon seit ihrer Studien- und Examenszeit. Die Gründung der Vorgängerorganisation der heutigen AkdÄ 1911 durch den Kongress für Innere Medizin (ab

1920 Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin) war erfolgt, um erheblichen Missständen im Arzneimittelwesen jener Zeit seitens der Ärzteschaft zu begegnen. Beklagt wurde schon damals, dass die Arzneimittelpreise abnorm hoch seien, Medikamente bei Fach- und Laienpublikum wahrheitswidrig beworben würden und dass eine unsinnige Überproduktion von oft therapeutisch nutzlosen Pharmaka und Präparaten mit fragwürdiger oder schädlicher Wirkung festzustellen sei. Abbildung 1 und 2 verdeutlichen dies.

So entstand aus der Ärzteschaft heraus der Wunsch, den Arzneimittelmarkt in sinnvolle Bahnen zu lenken und der Ärz-

teschaft unabhängige und kompetente Orientierung zu geben. Dies geschah zunächst durch ab 1912 veröffentlichte erste Positiv- und Negativlisten. 1923 erhielt die Arzneimittelkommission den Auftrag, „...ein für den praktischen Arzt und namentlich für den Kassenarzt brauchbares Arzneiverordnungsbuch zu schaffen“. So erschien 1925 die erste Auflage der Arzneiverordnungen (Abbildung 3), die bereits damals die gleiche Zielgruppe wie heute im Auge hatte: Praktische Ärzte, Kassenärzte, Studierende. Es folgten dann rasch weitere Auflagen. Ein Kommentar des seinerzeitigen Schriftleiters des Deutschen Ärzteblattes zur 1932 erschienenen 5. Auflage reflektiert die besondere Bedeutung, die



Abb. 1: Werbeanzeige um 1912

seitens der Ärzteschaft diesem Buch zugemessen wurde:

„Gerade gegenüber den widerstreitenden Interessen, die auf dem Gebiet des Arzneimittelwesens nun einmal bestehen, muß als Hauptvorzug des Buches seine Urheberschaft und die Art seiner Entstehung hervorgehoben werden ... Bei der Flut von Arzneipräparaten, die sich immerfort noch vermehren, bedarf der Arzt einer gewissen Führung, um sich leicht und schnell über die bewährten Mittel, ihre Zusammensetzung, pharmakologische Wirkung, Anwendungsweise, Dosierung und Wirtschaftlichkeit zu orientieren.“

Schriftleiter des Deutschen Ärzteblattes, 1932

Die Arbeit der Kommission wurde durch den Ersten und Zweiten Weltkrieg un-



Abb. 3: Umschlag der 1. Auflage, 1925



Abb. 2: Werbeanzeige um 1912 aus den „Ärztlichen Mitteilungen“

terbrochen. 1934 ließ der damalige Reichsarbeitsminister alle kassenärztlichen Arzneiverordnungsbücher zugunsten einer ideologisch definierten „deutschen Volksmedizin“ außer Kraft setzen; dennoch konnten noch weitere Auflagen des Buches bis 1945 gedruckt werden. 1952 konstituierte sich die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft neu, und es erschien die 9. Auflage der „Arzneiverordnungen“. Seit 1955 ist die AkdÄ ein wissenschaftlich selbständiger Fachausschuss der Bundesärztekammer und damit ständige Beraterin der Bundesärztekammer (BÄK) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV).

Das Buch wurde in den folgenden 54 Jahren 11 mal bearbeitet und neu herausgegeben. Die 21. Auflage des Buches erschien 2006. Der Übergang zu einem neuen dynamischen Verlag (MMI), der von sich aus viele kreative Ideen zur Verbesserung des Buches einbrachte, erforderte einen etwas längeren Zeitraum als die sonst üblichen zwei Jahre für die Aktualisierung des Buches. Auch die vorliegende Auflage, an der 143 Mitglieder und

Nicht-Mitglieder der AkdÄ in verschiedenen Funktionen mitgearbeitet haben, bietet medizinisch-klinische und wirkstoffbezogene Informationen zu nahezu allen hausärztlich wichtigen Indikationsgebieten. Den Schwerpunkt der einzelnen, insgesamt 63 indikationsbezogenen Kapitel, die jetzt auch über doccheck als E-Book-Version erhältlich sind, bildet selbstverständlich die Pharmakotherapie. Kritisch-wertende und wirtschaftlich vergleichende Beurteilungen einzelner Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen sind in dieser Auflage inhaltlich und optisch deutlich in den Vordergrund gerückt, um das Buch eine kompetente Hilfe für die ärztliche Therapieentscheidung werden zu lassen. Dazu trägt auch die erstmals hier veröffentlichte Vorschlagsliste der hausärztlich tätigen AkdÄ-Mitglieder für ein begrenztes, rational zusammen gestelltes Sortiment praktisch wichtiger Wirkstoffe bei.

Es sei hervorgehoben, dass dieses Buch die einzige kompilierte Antwort der verfassten Ärzteschaft auf das interessengeleitete (Des-)Informationsangebot der pharmazeutischen Industrie ist. Dies

wird, wie das Geleitwort des Präsidenten der BÄK und des Vorsitzenden der KBV deutlich macht, auch von den ärztlichen Spitzenorganisationen so gesehen: „Dieses Buch gehört in die Hand jedes Hausarztes und jeder Hausärztin, sollte aber auch ein *praxisnaher Begleiter der Medizin-Studierenden in den höheren Semestern* sein.“ Von alleine wird dies freilich

nicht stattfinden. Die AkdÄ darf deshalb erwarten, dass diesem Wunsch auch Aktionen der verfassten Ärzteschaft folgen werden, um die Inhalte der „Arzneiverordnungen“ in die ärztliche Fortbildung, die vertragsärztliche Praxis und die studentische Ausbildung flächendeckend zu integrieren. Allen Kollegen und Kolleginnen, die uns im Interesse einer op-

timierten Therapie unserer Patienten hierbei unterstützen, sei an dieser Stelle aufrichtig Dank gesagt.

*Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen, Berlin
bmoe@zedat.fu-berlin.de*

Das aktuelle Thema

Wie bedeutsam sind Nachweise von Pflanzenschutzmittelrückständen in Gemüse und Obst? Gibt es eine gesundheitliche Gefährdung?

Gerade in der beginnenden Sommerzeit, in der frisches Gemüse und Obst angeboten wird, findet man in den Medien Berichte über den Nachweis von Pflanzenschutzmitteln beispielsweise in Erdbeeren, oder sogar Überschreitungen von Rückstandshöchstgehalten beispielsweise in ungarischer Paprika. Man ist beunruhigt. Wie soll ein solcher Befund beurteilt werden?

Pflanzenschutzmitteln sind so hergestellt, dass sie Pflanzen oder Pflanzenerzeugnisse vor Schadorganismen schützen, indem sie sie abtöten oder ihre Vermehrung verhindern. Hierzu müssen sie in biologische Abläufe der Schadorganismen eingreifen. Wegen der Ähnlichkeit biologischer Abläufe kann ein Stoff mit einem Schädigungspotential in Tieren und Pflanzen auch die menschliche Gesundheit in Mitleidenschaft ziehen, wenn er in wirksamen Konzentrationen im Lebensmittel vorkommt. Welche regulatorischen Schutzmechanismen gibt es für den Verbraucher, damit er sein Essen unbesorgt genießen kann?

Gesetzliche Regelung

In der Europäischen Union gibt es eine gemeinsame Regelung (Verordnung (EG) Nr. 396/2005) des Europäischen Parlaments und des Rates vom 23. Fe-

bruar 2005) zu Rückstandshöchstgehalten, die auch für in die EU importierten Lebensmittel gilt.

Nach dieser Regelung werden Rückstandshöchstgehalte so niedrig wie realistisch möglich (d. h. eine Wirkung von Pflanzenschutzmitteln zur Bekämpfung von Schadorganismen in der landwirtschaftlichen Kultur muss noch gegeben sein) festgelegt. Eine funktionierende Lebensmittelüberwachung und Kontrolle ist unabdingbar, damit die festgelegten Höchstgehalte auch eingehalten werden. Rückstandshöchstgehalte werden für die Handelsware, das heißt für das gesamte Erzeugnis (beispielsweise Orangen mit Schale) und nicht nur für den essbaren Anteil festgesetzt.

Erforderlich sind Informationen zum Verzehrverhalten der Verbraucher (wie viel isst ein normaler Erwachsener? Wie viel isst ein Kind?) sowie experimentelle Daten zu den Rückständen in rohen und verarbeiteten Lebensmitteln. Es wird die kurzfristige Aufnahme großer Lebensmittelmengen (große Mengen Erdbeeren auf einmal gegessen) und möglicher hoher Rückstände, aber auch die längerfristige (lebenslange) Aufnahme durchschnittlicher Lebensmittelmengen mit durchschnittlichen Rückständen für die

Festlegung der Höchstgehalte berücksichtigt.

Als weitere Information zur Festlegung von Rückstandshöchstgehalten werden Ergebnisse toxikologischer Untersuchungen unter verschiedenen Dosen benötigt, aus denen eine Dosis abgeleitet wird, die noch ohne schädliche Wirkung ist.

• ADI (acceptable daily intake)

Für die Beurteilung von langfristigen Gefahren für Verbraucher durch Pflanzenschutzmittelrückstände in Lebensmitteln wurde von der WHO die Abschätzung der zulässigen täglichen Aufnahmemenge (acceptable daily intake, ADI) als entscheidungsrelevanter Grenzwert eingeführt. Die Grundlage dieses Konzeptes der Risikobewertung von Rückständen in Lebensmitteln ist der empirische Ansatz, dass die höchste Dosis ohne Wirkung im Tierversuch, geteilt durch einen Faktor von 100, als "sichere Dosis" für den Menschen angesehen werden kann. Der Faktor von 100 soll Unterschiede zwischen den Spezies (unter der gut begründeten Annahme, dass die typische Testspezies Ratte weniger empfindlich ist als der Mensch) und die Variabilität innerhalb der Spezies Mensch (inklusive Alte, Säuglinge, Kinder) berücksichtigen.

• ARfD (acute reference dose)

Zur Beurteilung von akuten Gefahren für Verbraucher wird die akute Referenzdosis (acute reference dose, ARfD) benutzt. Für die Festsetzung der ARfD werden im Prinzip die gleichen Grundsätze und Methoden angewandt wie für die Ableitung des ADI, das heißt, der Wert basiert auf einer experimentell ermittelten höchsten (Akut)-Dosis ohne Wirkung im Tierversuch, die durch einen geeigneten Sicherheitsfaktor geteilt wird. Anders als beim ADI ist eine kurzzeitige Überschreitung der ARfD nicht zu tolerieren, da akut toxische Wirkungen unter Umständen bereits nach einer einmaligen Aufnahme auftreten können. Dadurch kann eine Vielzahl von akuten Effekten hervorgerufen werden. Die Relevanz dieser Effekte muss im Einzelnen von Fall zu Fall bewertet werden.

Risikobewertung

Bei der gesundheitlichen Risikobewertung wird der jeweilige toxikologische Grenzwert (ADI, ARfD) der ermittelten lebenslangen oder kurzzeitigen Rückstandsaufnahme der Verbraucher gegenübergestellt. Das Ergebnis dieses Vergleichs kann zu der Schlussfolgerung führen, dass schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden können. Dies ist der Fall, wenn die Aufnahmemenge den toxikologischen Grenzwert nicht überschreitet. Liegt die Aufnahmemenge jedoch über dem toxikologischen Grenzwert, können schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit nicht mit hinreichender Sicherheit ausge-

schlossen werden. In diesem Fall erfolgt eine vertiefte wissenschaftliche Bewertung. Sind die Risiken nicht auszuschließen, werden keine Rückstandshöchstgehalte festgesetzt mit der Folge, dass das Pflanzenschutzmittel für diese Anwendung nicht zugelassen werden kann.

Kontrollprogramme

Programme zur amtlichen Kontrolle sind in Verantwortung der Bundesländer. Im europäischen Rahmen werden 30 Hauptnahrungsmittel in 3-Jahreszyklen auf 166 Wirkstoffe überprüft (Verordnung (EG) Nr. 901/2009 der Kommission über ein mehrjähriges koordiniertes Kontrollprogramm zur Gewährleistung der Einhaltung der Rückstandshöchstgehalte in oder auf Lebensmitteln).

Bewertung von Mehrfachrückständen

Rückstände mehrerer Pflanzenschutzmittelwirkstoffe (sogenannte Mehrfachrückstände) entstehen durch Mehrfachbehandlung aber auch durch Vermischen unterschiedlich behandelter Erzeugnisse (zum Beispiel Salatmischungen, Mischung roter, gelber und grüner Paprika, Sortierung nach Handelsklassen). In vielen Fällen liegen die Rückstände im Bereich der Bestimmungsgrenze, und ihr Nachweis ist auf die hohe Leistungsfähigkeit moderner analytischer Methoden zurückzuführen. Gesundheitlich bedeuten diese Befunde überhaupt nichts.

Der publizistische Aufruhr, der bei Bekanntwerden des Überschreitens einer Rückstandshöchstmenge durch die Medien tobt, ist unangemessen und auf das Prinzip „only bad news are good news“ zurückzuführen. *In den vergangenen Jahren lag in keinem Fall eine gesundheitlich besorgniserregende Situation vor.* Dennoch: auch im Straßenverkehr müssen wir innerorts die 50 km/h einhalten, selbst wenn bei der Überschreitung nicht jedes Mal ein Unfall passiert.

Literatur

Banasiak U et al.: Pflanzenschutzmittel und ihre Rückstände. Bundesgesundheitsbl 2010; 53: 567–576.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von beiden Autorinnen und verneint.

Dr. Ursula Banasiak und Prof. Dr. Ursula Gundert-Remy, Berlin Bundesinstitut für Risikobewertung Ursula.Gundert-Remy@akdae.de

FAZIT

Bei sachgerechter und bestimmungsgemäßer Anwendung von Pflanzenschutzmitteln und Einhaltung der festgesetzten Rückstandshöchstgehalte in Lebensmitteln sind schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit mit hinreichender Sicherheit auszuschließen.

Therapie aktuell

Eine neue Methode zur konservativen Behandlung des M. Dupuytren

Der Morbus Dupuytren ist durch eine schubweise verlaufende Bildung von Knoten und Strängen der Hohlhand gekennzeichnet. Bereits 1831 erkannte der

französische Chirurg Baron Guillaume Dupuytren, dass hierbei die oberhalb der Beugesehnen gelegene Bindegewebschicht (Palmaraponeurose), wel-

che über bandartige Verbindungen die Haut der Hohlhand fixiert, von einer zunehmenden Fibrosierung und Verkürzung betroffen ist. Diese parallel zur

Längsachse der Finger- und Mittelhandknochen verlaufenden Knoten und Stränge führen zu einer progredienten Beugestellung der Phalangen und einem Streckdefizit, vor allem der Fingergrund- und proximalen Interphalangealgelenke. Histologisch findet man eine durch zahlreiche Wachstumsfaktoren hervorgerufene Proliferation von Fibroblasten, vermehrte Kollagenablagerungen und myofibroblastische Kontrakturen.

Man geht davon aus, dass gegenwärtig mehr als 1,5 Millionen Bundesbürger von dieser Erkrankung betroffen sind, wobei die Ursachen unbekannt sind. Neben einer genetischen Disposition, dem gehäuftem Auftreten bei Männern (6:1) und demographischen Auffälligkeiten mit einer erhöhten Inzidenz in Nordeuropa, scheinen Alkohol- und Nikotinabusus zu prädisponieren. Eine Assoziation zu einigen Krankheitsbildern wie dem Diabetes mellitus, der Epilepsie oder AIDS besteht ebenfalls.

Der Krankheitsbeginn ist häufig durch schmerzfreie knotig oder strangförmig tastbare Verhärtungen gekennzeichnet. Im weiteren Verlauf kommt es durch die Verdickung und Verkürzung der Palmaraponeurose zu einer zunehmenden Beugestellung der Finger mit fehlender Streckfähigkeit. Die verdickte Palmarfaszie kann zu Schmerzen führen, die nicht zuletzt durch die funktionelle Beeinträchtigung von Gefäßen und Nerven bedingt ist. Die wichtigste Beeinträchtigung der Patienten in den fortgeschrittenen Stadien liegt jedoch in der eingeschränkten Greiffunktion der Hand, beim Ausführen alltäglicher Verrichtungen und dem häufigem Einhaken der Finger (z. B. an Türgriffen).

Einheitliche Richtlinien zur konservativen oder operativen Behandlung des M. Dupuytren bestehen nicht. An konservativen Behandlungsoptionen stehen zahlreiche medikamentöse Therapieoptionen, systemisch oder lokal appliziert, zur Wahl. Dazu gehören Vitamin E, Kalziumantagonisten, Kortikoide, Interferon und Kollagenasen. Darüber hinaus werden neben Physiotherapie, Bädern und Massagen auch verschiedene physi-

kalische Behandlungen z. B. mit Röntgenstrahlen, Ultraschall- oder Laser-Anwendungen durchgeführt. Jedoch existieren keine gesicherten Studienergebnisse zur konservativen Therapie. Nicht zuletzt deshalb wird gegenwärtig von vielen Handchirurgen, zumindest für fortgeschrittene Stadien, die operative Versorgung favorisiert.

Die Indikation zur operativen Versorgung wird abhängig vom Grad des Streckdefizits, der funktionellen Einschränkung und des Schmerzumfanges gestellt. Verschiedene Operationstechniken werden hierbei stadienabhängig empfohlen. Die reine Fasziotomie, bei der minimalinvasiv oder konventionell die verkürzten Stränge durchtrennt werden, die isolierte Resektion des pathologisch veränderten Gewebes oder die vollständige Entfernung der gesamten Palmaraponeurose. In den Endstadien der Erkrankung wird die Versteifung einzelner Gelenke in korrigierter Stellung oder die Amputation der betroffenen Finger gelegentlich durchgeführt. Auch die operative Versorgung ist suboptimal

1. wegen der hohen Rezidivrate (bis zu 60 %) (1),
2. wegen der hohen postoperativen Komplikationsrate mit Hämatombildung, Hautnekrosen und Infektionen (bis zu 20 %) (2) oder M. Sudeck 25 % (3), heute gerne als CRPS (Complex Regional Pain Syndrome) bezeichnet,
3. wegen der häufigen Ausdehnung auf bisher nicht betroffene Areale,
4. wegen der aufwendigen Rehabilitation und
5. der ungünstigen Kosten-Nutzen-Relation.

Eine vielversprechende neue Methode zur Behandlung des M. Dupuytren wurde von Hurst et al. 2009 publiziert (4). Die Autoren untersuchten in einer Phase-3 Studie die Wirksamkeit der lokalen Injektion einer bakteriellen Kollagenase hinsichtlich ihrer Fähigkeit, die verkürzten und fibrosierten Bindegewebsstränge aufzulösen, respektive zu

rupturieren. Die bakterielle Kollagenase wird von der US-amerikanischen Biotech-Firma Auxilium Pharmaceuticals hergestellt und soll nach Zulassung zusammen mit Pfizer weltweit vertrieben werden. Die oben genannten Autoren rekrutierten in ihrer prospektiv randomisierten und plazebo-kontrollierten Multicenterstudie 308 Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur von mindestens 20 Grad Streckdefizit. Doppelt-verblindet erhielten die Patienten bis zu drei Injektionen in einem 30-Tages-Intervall. Am Folgetag der Injektion erfolgte die manuelle Redression. Der primäre Endpunkt der Studie wurde als Reduktion des Streckdefizites auf 0–5° definiert, der 30 Tage nach der letzten Applikation ermittelt wurde. Verglichen mit der Plazebogruppe (N = 104) beobachteten die Autoren eine signifikante Verbesserung der Extensionsfähigkeit in der mit Kollagenase behandelten Patientengruppe (N = 204). 64,0 % der so behandelten Patienten erreichten den primären Endpunkt, gegenüber 6,8 % in der Plazebogruppe (p < 0,001). Der Vergleich der Ausgangssituation mit dem Zeitpunkt 30 Tage nach der letzten Injektion erbrachte eine durchschnittliche Verbesserung des Streckdefizites von 50,2° auf 12,2° bei den mit Kollagenase therapierten Patienten, gegenüber 49,1° auf 45,7° in der Plazebogruppe. Allerdings berichteten die Untersucher auch, dass 97 % der mit Kollagenase Behandelten mindestens eine therapieassoziierte Nebenwirkung angaben, während nur bei 21 % der Patienten in der Plazebogruppe unerwünschte Wirkungen auftraten (p < 0,02). Dazu gehörten unter anderem Ödeme (73 %), lokale Gewebeschädigung (51 %), Blutungen (37 %), lokale Schmerzen (32 %), die zum Teil in den gesamten Arm ausstrahlten (31 %). Eine routinemäßig anzuordnende ausreichend dosierte Schmerztherapie ist also angezeigt. Ernsthafte therapiebedingte Komplikationen wurden bei drei Patienten beobachtet, zwei Bandrupturen und ein M. Sudeck.

Literatur

1. Moermans JP: Long-term results after segmental aponeurectomy for Dupuytren's disease. *J Hand Surg Br* 1996; 21: 797–800.

2. Bulstrode NW, Jemec B, Smith PJ: The complications of Dupuytren's contracture surgery. *J Hand Surg Am* 2005; 30: 1021–1025.

3. Reuben SS, Pristas R, Dixon D et al.: The incidence of complex regional pain syndrome after fasciectomy for Dupuytren's contracture: a prospective

observational study of four anesthetic techniques. *Anesth Analg* 2006; 102: 499–503.

4. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR et al.: Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med* 2009; 361: 968–979.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von beiden Autoren verneint.

*PD Dr. med. Jens Kordelle und Prof. Dr. Jürgen Steinmeyer, Gießen
Juergen.Steinmeyer@ortho.med.uni-giessen.de*

FAZIT

Die konservative Behandlung des M. Dupuytren durch Injektionen einer bakteriellen Kollagenase aus *Clostridium histolyticum* stellt eine viel versprechende, noch nicht zugelassene neue Therapieform dar, mit ermutigenden kurzfristigen Ergebnissen. Allerdings sollte der Pati-

ent im Vorfeld ausführlich über die relativ häufig auftretenden, jedoch meist reversiblen Nebenwirkungen aufgeklärt werden. Mittel- und langfristige Untersuchungen müssen noch durchgeführt werden, um die für einen Zeitraum von 12 Monaten bereits bekannte geringe

Rezidivrate in Höhe von 7 %, definiert als erneute Zunahme der Kontraktion von mehr als 20°, zu bestätigen. Nur so wäre ein korrekter Vergleich mit den nach operativer Therapie bereits bekannten hohen Rezidivraten von bis zu 60 % (1) erst möglich

Die zusätzliche Gabe von Valproat zu Lithium ist ohne Vorteil in der Rückfallprävention bei der Bipolar-I-Erkrankung

Sowohl Lithium als auch das Antiepileptikum Valproat werden in der Rezidivprophylaxe bipolarer (manisch-depressiver) Erkrankungen eingesetzt. Lithium ist dabei der Goldstandard. In den letzten Jahren nahm jedoch die Verordnung von Valproat zunächst in den USA, dann auch in Europa stark zu. Bisher fehlt hierfür eine rationale, wissenschaftliche Grundlage, da die einzige zu dieser Fragestellung durchgeführte randomisierte und plazebokontrollierte Studie keinen signifikant besseren Schutz vor Rezidiven durch Valproat als durch Plazebo zeigte (1). Nun legen Geddes und seine Mitarbeiter die Ergebnisse der BALANCE-Studie (2) vor, in welcher untersucht wurde, ob die Kombination beider Substanzen besser geeignet ist, Rezidive bei Bipolar-I-Erkrankung zu verhindern als die jeweilige Monotherapie. Obwohl unverblindet, wurde die Studie aufgrund ihrer großen klinischen Relevanz im *Lancet* publiziert.

Methodik

In die multizentrische, internationale Studie wurden 330 Personen mit Bipo-

lar-I-Erkrankung, die zum Zeitpunkt der Rekrutierung remittiert sein musste, eingeschlossen. In einer vier- bis achtwöchigen Eingangsphase erhielten alle Teilnehmer eine Kombination aus Lithium und Valproat (Dosierung wie in den anschließenden Monotherapie-Studienarmen, s. u.), um die individuelle Verträglichkeit der Medikation zu überprüfen. Anschließend wurden die Teilnehmer unter offenen Bedingungen randomisiert und auf drei Studienarme verteilt: im weiteren Studienverlauf wurden 110 Probanden mit einer Lithium-Monotherapie (Serumspiegel 0,4 bis 1,0 mmol/l) behandelt, 110 erhielten Valproat (750 bis 1.250 mg/Tag, Serumspiegel mindestens 50 µg/ml) und bei 110 Teilnehmern wurde die Kombinationsbehandlung fortgeführt. In den Monotherapie-Armen wurde die nicht fortgeführte Substanz über vier Wochen ausgeschlichen, um sog. Rebound-Rezidive durch plötzliches Absetzen zu vermeiden. Die Begleitmedikation konnte während der Studie nach klinischem Ermessen angepasst werden.

Das primäre Zielkriterium war eine erneute Episode der affektiven Erkrankung, definiert als die Notwendigkeit einer gezielten therapeutischen Intervention deswegen (z. B. Änderung der Pharmakotherapie, stationäre Aufnahme). Weitere analysierte Parameter waren unter anderem das psychosoziale Funktionsniveau der Teilnehmer, suizidales Verhalten, die Lebensqualität, (schwere) unerwünschte Ereignisse, Abbruch der Studienteilnahme sowie Therapietreue.

Der Beobachtungszeitraum betrug 24 Monate oder bis zum Auftreten eines Rezidivs. Der Gruppenvergleich erfolgte mit einer Cox-Regressions-Analyse (Intention-to-treat-Analyse). Die Studie wurde finanziert durch das Stanley Medical Research Institute sowie durch Sanofi-Aventis.

Ergebnisse

Im Beobachtungszeitraum erlitten 59 von 110 (54 %) Probanden in der Kombinations-Gruppe eine erneute affektive Episode, 76 von 110 (69 %) Teilnehmern

in der Valproat-Gruppe und 65 von 110 (59 %) Personen in der Lithium-Gruppe. Das Risiko für ein Rezidiv war dabei signifikant niedriger in der Lithium- und in der Kombinations-Gruppe als in der Valproat-Gruppe.

Ausgedrückt als Anzahl der zu behandelnden Patienten, um einen Patienten zusätzlich vor einem Rezidiv zu bewahren (Number needed to treat, NNT), betrug der Unterschied zwischen der Kombinationstherapie und der Valproat-Monotherapie 7. Zwischen der Lithium-Monotherapie und der Valproat-Monotherapie lag die NNT bei 10. Der Unterschied zwischen der Kombinationsbehandlung und Lithium war nicht signifikant.

Die Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen Valproat-Gabe zeigte sich insbesondere bei der Verhütung manischer Episoden, während der Vorteil von Lithium gegenüber Valproat vor allem in der Vermeidung von depressiven Episoden deutlich wurde. Die initiale Schwere der Erkrankung oder die Art der letzten affektiven Episode hatten dabei keinen Einfluss auf das Ergebnis.

Hinsichtlich Behandlungsabbruch, Suizidalität, Lebensqualität und psychosozialen Funktionsniveau unterschieden sich die Gruppen nicht. Nach Randomisierung erlitten 16 Teilnehmer schwere unerwünschte Ereignisse: sieben in der Valproat-Gruppe, fünf in der Lithium-Gruppe, vier in der Kombinations-Gruppe. Suizide traten nicht auf.

Kommentar

Die BALANCE-Studie ging der Frage nach, ob eine Kombination von Lithium und Valproat der jeweiligen Monotherapie in der rezidivprophylaktischen Behandlung bei Bipolar-I-Erkrankung überlegen ist. Es zeigte sich, dass die Kombination zwar der Monotherapie mit Valproat, nicht jedoch der mit Lithium überlegen ist. Die signifikante Wirksamkeitsüberlegenheit von Lithium über Valproat ist von eingeschränkter Aussagekraft, da diese Fragestellung nicht das Ziel der Studie war.

Die Studie zeichnet sich neben der hohen Fallzahl durch ihr durchdachtes, praktikables Design aus. Insbesondere die lange Beobachtungsdauer stärkt die Aussagekraft für diese Fragestellung. Durch die Eingangsphase konnten Patienten identifiziert (und ausgeschlossen) werden, die die Studienmedikation nicht vertrugen. Dabei muss jedoch auch bei langsamem Ausschleichen der nicht fortgeführten Substanzen mit Rezidiven durch Absetzen gerechnet werden. Die Autoren berichten aber, dass auch bei Vernachlässigung von Rezidiven in den ersten drei Monaten die Ergebnisse nicht wesentlich verändert waren. Die Möglichkeit einer Anpassung der Komedikation während der Studie könnte das Ergebnis verzerrt haben. Allerdings berichten die Autoren diesbezüglich, dass die Komedikation im Wesentlichen stabil geblieben sei. Leider musste aus Gründen der Praktikabilität auf eine Verblindung verzichtet werden.

Ein Nachteil einer solch großen, multi-zentrischen Studie (41 Behandlungszentren) ist sicherlich, dass die Erhebung der Daten bei derart vielen Untersuchern schlecht kontrollierbar ist. Ferner erscheint die Valproat-Dosis recht niedrig. Eventuell hätte Valproat bei einer höheren Dosis einen stärkeren Effekt entfalten können. Allerdings gab es bereits in der Eingangsphase zahlreiche Ausschlüsse wegen Unverträglichkeit von Valproat. Unter einer höheren Dosis müssten entsprechend mehr Studienabbrüche erwartet werden.

Literatur

1. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL et al.: A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 481–489.
2. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J et al.: Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. Lancet 2010; 375: 385–395.

Interessenkonflikte

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

T. B.: Der Autor hat Vortragshonorare der Firmen Lilly, Esparma, Sanofi Aventis, Boehringer-Ingelheim und GSK und eine Kongressreiseunterstützung der Firma Lilly erhalten.

*Ursula Köberle, Ärztin, Berlin
Priv.-Doz. Dr. med. Tom Bschor, Berlin
psychiatrie@schlosspark-klinik.de*

Anmerkung der Redaktion:

Wie das Arzneitelegramm (at, 2010, 41: 28–29) berichtet, wird vermutlich die EMA aufgrund der oben dargestellten Ergebnisse die Indikation für Valproat wieder einengen.

FAZIT

Die BALANCE-Studie zeigt, dass die zusätzliche Gabe von Valproat zu einer Lithiumprophylaxe keinen zusätzlichen rezidivprophylaktischen Nutzen bringt. Dies deckt sich mit der bisherigen Erkenntnislage, nach der in der einzigen randomisierten, kontrollierten Studie Valproat nicht signifikant besser vor Rezidiven einer bipolar affektiven Erkran-

kung schützte als Placebo. Es besteht damit unverändert eine erhebliche Diskrepanz zwischen der auch in Deutschland häufigen Verwendung von Valproat zur rezidivprophylaktischen Behandlung bipolar affektiver Erkrankungen und der wissenschaftlichen Erkenntnis bezüglich der Wirksamkeit.

Procalcitonin (PCT) als Verlaufsparemeter für bakterielle Infektionen

Um den klinischen Verlauf einer Infektion oder Sepsis zu beurteilen, kann das Procalcitonin (PCT) bestimmt werden. Ein Anstieg der Konzentration weist auf eine erhöhte entzündliche Aktivität hin, eine Abnahme spricht hingegen für eine Besserung der Infektion. Nach diesem Ergebnis und der Klinik kann die Antibiotikagabe dann ausgerichtet werden. PCT reagiert nicht oder nur im geringem Maße auf Virusinfektionen, chronisch entzündliche Erkrankungen oder Autoimmunprozesse und ermöglicht dadurch eine Differenzierung zwischen diesen verschiedenen Erkrankungen. PCT wird allgemein als ein verlässlicher und spezifischer Marker der bakteriellen Sepsis betrachtet. Patienten ohne Infektion haben sehr niedrige PCT-Werte ($< 0.1 \mu\text{g/L}$), Patienten mit schweren Infektionen und Sepsis hingegen sehr hohe Werte. Die PCT-Konzentration steigt 2–3 Stunden nach Induktion an und erreicht nach 24 Stunden ihren Höchstwert. Werte $\geq 2 \mu\text{g/L}$ sind in hohem Maße mit einer Sepsis assoziiert. Nach erfolgreicher therapeutischer Intervention nehmen die PCT-Spiegel mit einer Halbwertszeit von etwa 24 Stunden wieder ab. Insgesamt leistet das PCT also etwa das Gleiche wie das C-reaktive Protein (CRP). Auf die Möglichkeit, mit diesem Parameter Antibiotika „einzusparen“ hatten wir in der Ausgabe AVP vom September 2010 hingewiesen (AVP 2010, 37. 116). Nach einer großen Übersichtsarbeit von Simon et. al. (1) liegt jedoch die Sensitivität von PCT höher als die des CRP (92 % gegen 86 %). Die Spezifität war mit 73 % gegen 70 % nicht wesentlich verschieden. Ideal wäre es sicher, beide Werte parallel zur Verfügung zu haben.

In der ambulanten Versorgung wird die CRP-Bestimmung häufig vorgenommen. Der PCT-Test wird jedoch bisher nicht von den Krankenkassen bezahlt und kann von Hausärzten nur als IGeL-Leistung für etwa 28 € abgerechnet werden. Zudem lässt sich der Test bisher nur in größeren Labors vornehmen,

wodurch das Ergebnis im günstigsten Fall erst nach einigen Stunden vorliegt (2).

Auf Grund einer weltweit zunehmenden Resistenzentwicklung wird der Ruf nach einem möglichst restriktiven Antibiotika-Einsatz immer lauter. Hierzu gehört auch die Dauer der Behandlung mit einem Antibiotikum. Der Biomarker PCT könnte zu einer Verkürzung der Antibiotika-Therapie einen wichtigen Beitrag leisten.

In einer neueren Studie (3) wurde an nichtchirurgischen Patienten auf Intensivstationen mit nachgewiesener oder vermuteter bakterieller Infektion in einer multizentrischen randomisierten und prospektiv angelegten Untersuchung der Biomarker PCT als Parameter für die Antibiotikatherapie eingesetzt. Ohne Rücksicht auf den PCT-Wert erhielten 314 Patienten eine Leitlinien-gerechte Antibiotikatherapie. In der anderen Gruppe von 307 Patienten (PCT-Gruppe) wurden Antibiotika an- bzw. abgesetzt in Abhängigkeit von der PCT-Konzentration im Plasma der Patienten. Der PCT-Grenzwert wurde in dieser Studie auf $0,5 \mu\text{g/L}$ festgesetzt.

In Bezug auf die Mortalität war die PCT-gesteuerte Antibiotikagabe der leitliniengerechten nicht überlegen. Die Mortalität betrug am 28. Tag 64/314 (ohne PCT) und 65/307 (mit PCT-Kontrolle). Immerhin erhielt die PCT-Gruppe nur an 11,6 Tagen Antibiotika gegenüber 14,3 Tagen (Kontrollgruppe). Die Differenz ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Literatur

1. Simon L, Gauvin F, Amre DK et al.: Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2004; 39: 206–217.

2. Geissel W: Hausärzte brauchen PCT-Schnelltest. Ärzte Zeitung vom 11. November 2009.

3. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F et al.: Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2010; 375: 463–474.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. Dr. Dr. Dieter Adam, München
Dieter.Adam@med.uni-muenchen.de*

FAZIT

Eine Procalcitonin- (PCT) -gesteuerte Therapie bakterieller Infektionen kann – nach einer neueren Arbeit – die Exposition der Patienten gegenüber Antibiotika verkürzen und damit den Selektionsdruck auf die Mikroorganismen im Hinblick auf eine Resistenzentwicklung verringern. Voraussetzung ist allerdings, dass die PCT-Bestimmung rasch erfolgen kann und erschwinglich wird. Ideal wäre die kurzfristige parallele Verfügbarkeit des CRP- und PCT-Tests. Leider sind wir wohl von diesem Ziel – zumindest in der Praxis – noch weit entfernt.

Die Norovirusinfektion – Erkennung, Behandlung und Prävention

Einleitung

Etwa 70 % aller nach dem Infektionsschutzgesetz an das Robert Koch-Institut gemeldeten Gastroenteritiserkrankungen werden durch Viren, vor allem Rota- und Noroviren, verursacht. Während Rotaviren die häufigste Ursache sporadischer Infektionen bei Kindern unter 5 Jahren sind, wird bei ca. 50 % aller gemeldeten Gastroenteritiden in allen Altersgruppen eine Infektion mit Noroviren (NoV) nachgewiesen. Besonders in Gemeinschaftseinrichtungen wie Alten- und Pflegeheimen, Kindereinrichtungen, Krankenhäusern aber auch in Restaurants, Hotels und Kreuzfahrtschiffen können NoV zu Gastroenteritisausbrüchen mit z. T. großen Fallzahlen führen. Infektionen können das ganze Jahr über auftreten, häufen sich aber in den Wintermonaten.

Noroviren sind kleine, unbehüllte Viren mit einem einzelsträngigen RNA-Genom, die erst 1972 durch Immun-Elektronenmikroskopie in Stuhlproben eines Gastroenteritisausbruches in Norwalk, Ohio, entdeckt wurden (früher deshalb auch Norwalk-like Virus genannt). Erst die Entwicklung molekularer Klonierungs- und Diagnostikmethoden führte seit Anfang der 90er Jahre zu einem deutlich verbesserten Verständnis der Rolle von Noroviren als einer der häufigsten Erreger von Gastroenteritiden. Auf Grund ihrer hohen genetischen Diversität werden die NoV in fünf Genogruppen mit bis heute mehr als 30 verschiedenen Genotypen klassifiziert. In Jahren mit besonders hoher NoV-Aktivität hat sich der Genotyp II.4 als Haupterregertyp durchgesetzt. Dieser Genotyp, der seit den 90er Jahren bekannt ist, wandelt durch Mutation und Rekombination sein Kapsidprotein seit dem Jahr 2002 etwa alle 2 Jahre so ab, dass er dem Angriff des menschlichen Immunsystems immer wieder ausweichen und seine Fähigkeit zur Bindung an ein Spektrum verschiedener Blutgruppen-Antigene (ABO, Lewis und Sekretorfamilie), die wahrscheinlich als Rezeptoren dienen, variieren kann.

Krankheitsverlauf und Therapie

Wie alle enteralen Viren zeichnen sich Noroviren durch eine hohe Infektiosität und Umweltresistenz aus. Eine Übertragung erfolgt fäkal-oral durch Schmierinfektionen von Mensch zu Mensch, durch virushaltige Aerosole nach Erbrechen oder über kontaminierte Oberflächen, Lebensmittel oder Wasser.

Eine NoV-bedingte Gastroenteritis beginnt nach einer relativ kurzen Inkubationszeit (10 – 48 Stunden) in der Regel mit plötzlich auftretendem Durchfall und schwallartigem Erbrechen, die unbehandelt zu erheblichen Flüssigkeitsverlusten führen können. Häufig besteht ein ausgeprägtes Krankheitsgefühl mit Übelkeit, Bauch-, Kopf- und Muskelschmerzen, seltener Fieber. Während die Symptome meist nach 1 bis 3 Tagen spontan abklingen, werden die Viren noch 1 bis 2 Wochen, teilweise auch erheblich länger, mit dem Stuhl ausgeschieden. Bei immunsupprimierten Patienten können die Viren teilweise über Monate bis mehrere Jahre nachgewiesen werden. Die Mortalitätsrate ist mit unter 1 % in den entwickelten Ländern gering.

Da es bislang keine kausale antivirale Therapie für NoV Infektionen gibt, kann bei leichten, unkomplizierten Erkrankungen eine orale Rehydrierungslösung zum Ersatz essentieller Elektrolyte plus Glucose verabreicht werden. Patienten mit Anzeichen sehr starker Dehydrierung, oder solche, die orale Flüssigkeitsgaben nicht tolerieren, benötigen möglichst frühzeitig eine parenterale Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution. Der Einsatz von Antiemetika bei Patienten mit starkem Erbrechen kann erwogen werden.

Für den Nachweis von Noroviren aus Stuhl stehen verschiedene Methoden zur Verfügung: Der Nachweis viraler Proteine mittels Antigen-ELISA kann zur Untersuchung von Ausbrüchen eingesetzt werden, sollte aber für die Beurteilung von Einzelerkrankungen, besonders bei weitreichenden Entscheidungen (wie z. B. über Schließung von Kran-

kenhausabteilungen) nicht die einzige Diagnostikmethode sein. Hierfür steht der direkte Nachweis viraler Nukleinsäuren mittels Nukleinsäureamplifikationstechniken (PCR) als Goldstandard zur Verfügung. Der elektronenmikroskopische Nachweis von Viruspartikeln bleibt nur einigen wenigen Speziallaboren vorbehalten.

Prävention und Kontrolle

Infizierte sind während der akuten Erkrankung hoch ansteckungsfähig. Zur Vermeidung der Ausbreitung der Infektion kommt daher der symptomatischen Phase einschließlich der ersten 48 Stunden nach Sistieren der Symptome (d. h. bis zur sicheren Beendigung von Durchfall oder Erbrechen) die größte Bedeutung zu. Die strikte Einhaltung der persönlichen Hygiene, Vermeidung von Kontakten zu Nichtinfizierten, sowie gründliche Reinigung und Desinfektion kontaminierter Oberflächen sind wichtige Maßnahmen zur Unterbrechung der Infektionskette. Erkrankte Personen sollten während dieser Phase keine betreuenden Tätigkeiten in Gesundheits- und Gemeinschaftseinrichtungen ausüben. In Einrichtungen, in denen durch periodischen Wechsel von Menschengruppen (z. B. Kreuzfahrtschiffe, Rehakliniken, Camps, Hotels) verlängerte Ausbruchsgeschehen zu beobachten sind, sollte zur Vermeidung weiterer Transmissionen des NoV eine kurzzeitige Schließung und gründliche Desinfektion erwogen werden.

Amerikanische Studien mit freiwilligen Probanden zeigten, dass nach Infektion nur eine kurzzeitige neutralisierende Immunität über 6 bis 14 Wochen besteht und Re-Infektionen mit dem gleichen NoV-Inoculum nach 2 bis 3 Jahren möglich sind.

Impfstoffentwicklung

Die jährlich steigenden Fallzahlen und die große Belastung des Gesundheitswesens zeigen zunehmend die Notwendigkeit der Entwicklung spezifischer Prä-

ventionsstrategien. Vor allem für bestimmte Personengruppen, wie Reisende oder militärische Einsatztruppen, für die eine Kurzzeit-Immunität ausreichend sein könnte oder für Riegelimpfungen z. B. in Alten- und Pflegeheimen, könnten Impfstoffe von Interesse sein.

Das Fehlen einer Langzeitimmunität, die geringe Kreuzreaktivität der gebildeten Antikörper gegen verschiedene Virustypen, sowie die rasche genetische Veränderlichkeit der Viren durch Akkumulation von Punktmutationen im Kapsidgen stellen eine große Herausforderung für die Entwicklung von Impfstoffen dar. Ähnlich wie bei den Influenzavi-

ren ist davon auszugehen, dass eine häufige Anpassung des Impfstoffes an aktuell zirkulierende Virusvarianten erfolgen müsste.

Literatur

1. Patel MM, Hall AJ, Vinje J, Parashar UD: Noroviruses: a comprehensive review. *J Clin Virol* 2009; 44: 1–8.
2. Lindesmith LC, Donaldson EF, Lobue AD et al.: Mechanisms of GII.4 norovirus persistence in human populations. *PLoS Med* 2008; 5: e31.
3. Herbst-Kralovetz M, Mason HS, Chen Q: Norwalk virus-like particles as

vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2010; 9: 299–307.

4. Robert Koch-Institut: RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte: Noroviren (Stand: Juli 2008): http://www.rki.de/nn_196878/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Mbl_Noroviren.html. Zuletzt geprüft: 21. September 2010.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Dr. med. Marina Höhne, Berlin
HoehneM@rki.de

FAZIT

Noroviren (NoV) sind weltweit die häufigsten Erreger epidemischer Gastroenteritiden in allen Altersgruppen. Ihre hohe Infektiosität und Umweltstabilität führt vor allem in den Wintermonaten zu Gastroenteritis-Ausbrüchen mit einer z. T. großen Zahl infizierter Personen. Besonders betroffen sind Gemeinschaftseinrichtungen aller Art. Da bisher keine spezifische Prävention zur Verfügung steht, ist die konsequente Einhal-

tung der allgemeinen Hygieneregeln in Alten- und Pflegeheimen, Krankenhäusern, Kindereinrichtungen, Küchen aber auch in Privathaushalten wichtig. Die Therapie erfolgt bisher rein symptomatisch durch Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes. Durch eine ungenügende Langzeitimmunität, geringe Kreuzreaktivität der gebildeten Antikörper und die ausgeprägte Variabilität des NoV sind lebenslang wiederholte Infek-

tionen mit Noroviren möglich. Die Entwicklung eines breit wirksamen Impfstoffes stellt nach heutigem Kenntnisstand eine große Herausforderung dar. Erste Versuche mit Virus-ähnlichen Partikeln (VLP) zeigen ihre gute Immunogenität und Verträglichkeit. Die antigene Veränderlichkeit des Virus könnte eine jährliche Anpassung eines Impfstoffes an die aktuell zirkulierenden Genotypen erforderlich machen.

Japanische Enzephalitis (JE)

Die Japanische Enzephalitis (JE) kann beim Menschen schwere Erkrankungen hervorrufen mit persistierenden Lähmungen und nicht selten tödlichem Ausgang, allerdings erkrankt nur etwa 1 Mensch von 250 Infizierten. Verursacht wird sie durch das JE Virus (JEV), ein über Mückenstiche übertragenes Flavivirus. Das Verbreitungsgebiet dieser Zoonose umfasst weite Teile Süd-/Südostasiens. Hauptwirte in den Endemiegebieten sind Schweine und Wasservögel. Eine Übertragung findet insbesondere in solchen Regionen statt, in denen sowohl die tierischen Wirte als auch die Vektoren zahlenmäßig stark vertreten

sind: ländliche Gebiete, bevorzugt Reis- und Anbaugelände und solche mit Schweine- und Rindenzucht. Somit erklärt sich auch die Saisonalität der Übertragung, da die Mückenpopulationen in der Monsunzeit stark zunehmen.

Reisende erkranken nur sehr selten. Retrospektiv wurden 40 JE-Fälle über einen Zeitraum von 30 Jahren (1978–2008) ermittelt, woraus sich rechnerisch eine Inzidenz von 1,3 Fällen pro Jahr für alle Reisenden aus der westlichen Welt ergäbe (1). Dabei bleibt unberücksichtigt, dass die meisten Reisenden endemische Regionen außerhalb der Monsun-

zeit bereisen und/oder sich kaum in ländlichen Regionen aufhalten. Einundzwanzig Fälle zwischen 1992 und 2008 wurden in Skandinavien zusammengetragen, entsprechend einem Risiko von 1:400.000. Die Hälfte der Erkrankten waren Kurzzeit-Reisende, und insgesamt 13 Fälle verliefen letal oder führten zu permanenten neurologischen Schäden (2).

Seit 2009 steht ein neuer, Zellkultur-basierter Impfstoff zur Verfügung (IXIARO®). Er enthält inaktiviertes Virus, welches auf Vero-Zellen (etablierte Zelllinie aus Nierenzellen der Grünen

Meerkatzen) gezüchtet wird. IXIARO® enthält weder Thiomersal noch Gelatine oder andere Stabilisierungsmittel. Aufgrund bislang fehlender Daten ist die Zulassung bisher nur auf Erwachsene beschränkt. In einer Phase 3-Studie zeigte sich ein mit der Placebogruppe vergleichbares Nebenwirkungsprofil (3). Die häufigsten Nebenwirkungen waren leichte Rötung und Verhärtung an der Impfstelle sowie Kopf- und Muskelschmerz und Müdigkeit. Langzeiterfahrungen sind bisher spärlich, die EMA hat neulich die Empfehlung für eine Booster-Impfung nach 12–24 Monaten gebilligt.

Die Nutzen-Risiko-Abwägung ist schwierig bei Krankheiten, die einerseits sehr selten auftreten, andererseits – wenn sie auftreten – für den individuellen Patienten enorme Konsequenzen haben. Vor kurzem haben die Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale

Gesundheit (www.dtg.org) und die Centers for Disease Control and Prevention (4) Empfehlungen veröffentlicht. Danach sollten Reisende, die sich längere Zeit in ländlichen Gebieten in SO-Asien aufhalten, geimpft werden. Bei anderen Erkrankungen durch eng verwandte Flaviviren, insbesondere beim West-Nile-Fieber in den USA, hat man Risikofaktoren identifiziert, die für einen hohen Manifestationsindex bzw. schwere Verläufe prädisponierten. Personen mit solchen Risikofaktoren sollten auch bei kurzen Reisen geimpft werden (siehe Tabelle).

Literatur

1. Hatz C, Werlein J, Mutsch M et al.: Japanese encephalitis: defining risk incidence for travelers to endemic countries and vaccine prescribing from the UK and Switzerland. *J Travel Med* 2009; 16: 200–203.

2. Buhl MR, Lindquist L: Japanese encephalitis in travelers: review of cases and seasonal risk. *J Travel Med* 2009; 16: 217–219.

3. Tauber E, Kollaritsch H, von SF et al.: Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of the safety and tolerability of IC51, an inactivated Japanese encephalitis vaccine. *J Infect Dis* 2008; 198: 493–499.

4. Fischer M, Lindsey N, Staples JE, Hills S: Japanese encephalitis vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010; 59: 1–27.

Interessenkonflikte

Einer der Autoren (G.B.) war an der Industrie-gesponsorten, klinischen Phase-3-Studie des Impfstoffs (siehe Literaturzitat 3) beteiligt und hat Honorare für Vorträge von der Fa. Novartis erhalten.

*Jakob P. Cramer und
Prof. Dr. med. Gerd D. Burchard,
Hamburg
gerd.burchard@bni-hamburg.de*

Tabelle 1.: Empfehlungen zur Impfung gegen Japanische Enzephalitis mit dem neuen Zellkultur-basierten Impfstoff

JE Impfung empfehlen:
<ul style="list-style-type: none"> • allen dauerhaft im endemischen Ausland Lebenden (sog. ‚expatriates‘) • Reisenden mit verlängertem Aufenthalt (ab vier Wochen) in ländlichen Gebieten in SO-Asien
JE Impfung erwägen bei allen Reisenden unabhängig von der Aufenthaltsdauer in ein Endemiegebiete bei:
<ul style="list-style-type: none"> • höherem Lebensalter • chronischen Erkrankungen (Z. n. Organtransplantation, Z. n. Operationen am Zentralnervensystem oder dem Ventrikelsystem, Diabetes mellitus, chronischen Nierenerkrankungen, Immuntherapie wie z.B. mit Infliximab, HIV-Infektion mit CD4 Zahlen >200/µl, etc.) • Homozygote CCR5Delta32-Mutation (falls bekannt)

FAZIT

Die Japanische Enzephalitis (JE) ist eine durch Mücken übertragene seltene, aber u. U. sehr schwer verlaufende Erkrankung, die besonders in ländlichen Gebieten Süd-Ost-Asiens auftritt. Eine Impfung wird bei einem beschränkten Personenkreis (s. Tabelle 1) empfohlen.

Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD), Antibiotika-assoziierte Diarrhö (AAD) oder pseudomembranöse Kolitis – Was tun?

Durchfall im Zusammenhang mit einer Antibiotikatherapie ist eine der häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Dabei ist eine Antibioti-

ka-induzierte (AAD) Kolitis von einer pseudomembranösen, meist durch C. difficile ausgelösten Kolitis zu unterscheiden. Immer häufiger wird von er-

höhten Inzidenzen schwerwiegender Kolitiden nach Antibiotikaeinnahme berichtet – national und international. Bereits vor dem Antibiotika-Zeitalter, näm-

lich vor über 100 Jahren, wurde die pseudomembranöse Kolitis beschrieben. Kurz vor der Einführung des Penicillins in den dreißiger Jahren wurde „*Bacillus difficilis*“, der heute gefürchtete Haupterreger der pseudomembranösen Kolitis, entdeckt. Erst 1978 wurde der Zusammenhang zwischen dem meist harmlosen Keim und der Krankheit hergestellt. Das Bakterium wurde in *Clostridium difficile* umbenannt. Seit einigen Jahren berichten vor allem US-amerikanische und kanadische Forscher deutlich steigende Zahlen an C.-difficile-Epidemien. In Deutschland hat sich die Anzahl von C.-difficile-Infektionen (CDI) zwischen 2001 und 2008 sogar fast verzehnfacht. Aktuell berichtet das Robert-Koch-Institut jährlich von mehr als 400 schwer verlaufenden Fällen der CDAD (siehe Tabelle 1), von denen mehr als 200 tödlich verliefen.

Pathophysiologie der pseudomembranösen Kolitis und der CDAD

Die Pseudomembranen, das typische endoskopische Bild bei der C.-difficile-assoziierten Kolitis, entstehen durch die massive Fibrinbildung im Rahmen der heftigen Entzündungsreaktion. Vier Faktoren sind für die meisten Fälle einer pseudomembranösen Kolitis entscheidend:

1. Eine vorangegangene Antibiotikatherapie (auch viele Wochen zuvor), insbesondere mit *Clindamycin*, *Cephalosporinen*, *Chinolonen* und *Aminopenicillinen*. Andere Penicilline, Sulfonamide, Trimethoprim und Makrolide sind ebenso wie Aminoglykoside und Tetracycline weniger auffällig. Die Rate ist unabhängig von der Applikationsart,

d. h. sie kann sowohl nach oraler wie nach parenteraler Gabe auftreten. Praktisch alle Antibiotika, auch wenn sie nur kurzzeitig gegeben werden, können zu einer C.-difficile-Infektion führen.

2. Eine Kolonisation mit C.-difficile. Der Übertragungsweg des C.-difficile ist fäkal-oral. Hände, kontaminierte Gegenstände, Toiletten, Bettwäsche, Bettgestelle und selbst Telefone und Stethoskope können beteiligt sein. Die wichtigste Quelle der Infektion sind die umweltresistenten Sporen von symptomfreien C.-difficile-Trägern. Möglicherweise kann man sich auch bei Tieren infizieren. Bei verschiedenen Tierspezies wurden C.-difficile Stämme nachgewiesen, auch hier assoziiert mit Kolutiden. Manche Autoren sprechen daher auch von einer Antropozoonose.

3. Auslösende Faktoren. Eine primär asymptomatische Kolonisation mit C.-difficile allein ist noch kein unabhängiger Risikofaktor. Auch nach Antibiotika-Exposition erkranken die meisten kolonisierten Patienten nicht. Zur Erkrankung müssen andere Faktoren dazukommen.

a. Wirtsfaktoren sind Alter, Immunschwäche und Krankenhausaufenthalt. Auffällig ist die überdurchschnittliche Häufung der Erkrankung bei kleinen Kindern, alten Menschen, Schwangeren und immunkompromittierten, z. B. transplantierten Patienten.

b. Pathogenitätsfaktoren des Bakteriums. Die Stämme produzieren in unterschiedlichem Maße Toxine: So hat z. B. der Stamm Ribotyp 027 eine mehr als 60-fach höhere Exotoxinbildung als

andere Stämme. Vor allem werden die Exotoxine A und B sezerniert. Diese zerstören die Darmschleimhaut direkt durch Angriff am Zytoskelett oder durch Induktion von Apoptose.

4. Pseudomembranöse Kolitis sui generis. Nicht immer wird bei einer pseudomembranösen Kolitis C.-difficile als Erreger nachgewiesen. Neben einem fehlenden Keim- oder Toxinnachweis können auch andere Bakterien, beispielsweise *C. perfringens*, gefunden werden.

Hochpathogene Stämme des C.-difficile

C.-difficile ist ein sporenbildendes, obligat anaerobes grampositives Stäbchen. Die Sporen können durchaus 7 Tage im aeroben Milieu überleben und sind auch gegen Austrocknung und viele Desinfektionsmittel resistent. Etwa 2 bis 3 Prozent der gesunden Erwachsenen sind Träger des Bakteriums. In Studien bei Patienten, die wegen einer Erkrankung im Krankenhaus Antibiotika erhalten hatten, fand man bei 15 bis 30 Prozent Clostridien-Toxine. Auch kleine Kinder können zu Dauerausscheidern des Erregers werden, ohne selbst zu erkranken. Ursprünglich verlief eine CDAD eher moderat. Mehr als 60 Prozent der Infizierten entwickelten keinerlei Symptome. Mit dem Auftauchen eines hochvirulenten C.-difficile-Stammes in den USA, Kanada, England, Belgien, Holland und Frankreich erhöhten sich die Kontagiosität, die Morbidität sowie die Todesrate aufgrund der Infektions-assoziierten Diarrhö beträchtlich. Seit inzwischen 10 Jahren kann man molekularbiologisch – d. h. mit der PCR – unterschiedliche Stämme nachweisen. Der sogenannte Ribotyp 027 vereint hochpathogene Eigenschaften: Eine vermehrte Produktion der C.-difficile-Toxine A und B, eine Fluorchinolon-Resistenz und ein binäres Toxin. Binäre Toxine können sich selbst die Membran eines Bakteriums durch Porenbildung öffnen, um dann die Zellfunktionen zu beeinträchtigen. Die Rolle des sogenannten binären Toxins bei der Induktion der pseudomembranösen Kolitis ist noch unklar.

Tabelle 1: Kriterien einer schwerwiegenden – meldepflichtigen – C.-difficile-Infektion (CDI)

- Stationäre Wiederaufnahme aufgrund einer rekurrenten Infektion
- Behandlung auf einer Intensivstation
- chirurgischer Eingriff aufgrund eines Megakolon, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis
- Tod < 30 Tage nach Diagnosestellung und CDI als Ursache oder zum Tode beitragende Erkrankung

Tabelle 2: Therapieoptionen der C.-difficile-Infektion

	gesicherte Evidenz	Therapieempfehlung
Absetzen der antibiotischen Therapie	nein	Fortführung nur bei vitaler Indikation der Grunderkrankung
Antibiotika	ja	– Metronidazol: 4 x 250 mg oder 3 x 500 mg oral / i.v. – Vancomycin 4x125-4x500 mg oral
Probiotika	ja* / nein**	z. B. Laktobazillen, Bifidobakterien, Saccharomyces boulardii u. a.
Darmlavage	nein	einmalig 2-4 l PEG-Lösung p.o.
Stuhlsuspension	nein	ggf. in Studien
Immuntherapie	nein	ggf. 0,5 g/kg Körpergewicht Immunglobulin nur bei schwerer Erkrankung, ggf. in Studien

*prophylaktisch, **therapeutisch

Diagnostik

Bei den Labormethoden ist der kulturelle Keimnachweis heute von geringerer Bedeutung. Einfach, zuverlässig und schnell gelingt der Exotoxinnachweis (CDT). Auch wenn in der Hand des Geübten der Ultraschall eine Kolitis beschreiben kann, so ist doch die Koloskopie mit dem ebenso eindrucksvollen und eindeutigen Bild der Goldstandard und sollte durch Biopsieentnahmen ergänzt werden. Bei eindeutiger Krankheitssymptomatik und Toxinnachweis sollte zunächst auf eine Koloskopie verzichtet werden. Für den Nachweis des Ribotyp 027 ist die PCR-Methode notwendig, die in Speziallabors angeboten wird.

Prophylaxe und Therapie

Die effektivste Prophylaxe der CDI ist ohne Zweifel eine restriktive Indikationsstellung für eine antibiotische Therapie.

Zur Vermeidung einer Ausbreitung hoch virulenter C.-difficile-Stämme im Krankenhaus sind eine frühzeitige Erkennung der Infektion und wirkungsvolle Hygienemaßnahmen besonders wichtig: Barrieremaßnahmen, ggf. Isolierung der Patienten bis zu 48 Std. nach Sistieren der Durchfälle (hohe Keimzahlen in flüssigen Stühlen!), Desinfektion mit spoziziden Desinfektionsmitteln (Oxi-

dantien, z. B. Peressigsäure; Herstellerangaben beachten!) und sachgerechte Aufbereitung von Medizinprodukten (Thermometer, Endoskope etc.).

Bei einem milden, kurzen Verlauf kann durchaus der Effekt des Absetzens des auslösenden Antibiotikums abgewartet werden.

Zwei Antibiotika sind für die Therapie der CDAD absolut vorrangig einzusetzen: Metronidazol p. o. oder i. v. oder Vancomycin p. o. (Dosierungen siehe Tabelle 2). Bei mäßiger Erkrankungsaktivität sind Metronidazol und Vancomycin vergleichbar wirksam. Daher sollte hier auf Vancomycin zur Vermeidung einer Resistenzentwicklung verzichtet werden. Alternativen wie beispielsweise Chinolone haben in den letzten Jahren ein sehr hohes Resistenzniveau erreicht und sind heute obsolet. Laut einer Cochrane-Analyse ist die Datenbasis für Teicoplanin am besten. Dennoch ist ein Erst-Einsatz aus Gründen der Resistenzentwicklung, der Kosten und der notwendigen Alternative, sollte es zum Rückfall kommen, nicht zu empfehlen. Bei schwerwiegender, lebensbedrohlicher Erkrankung sollte die Therapie mit einer Kombination von Metronidazol + Vancomycin erfolgen. Die antibiotische Therapie der CDI sollte auf jeden Fall ausreichend lang, d. h. über mindestens 10 Tage erfol-

gen, da sich sonst Resistenzen ausbilden können oder die Erkrankung erneut auftritt. Bei einem Rückfall sollte die Diagnostik um den Nachweis des Ribotyp 027 und ein Antibiotogramm ergänzt werden.

Nicht eindeutig nachgewiesene Therapieoptionen einer pseudomembranösen Kolitis

Bei Beginn einer Antibiotika-Behandlung können Probiotika vorbeugend verabreicht werden. Für Laktobazillen, Bifidobakterien und Saccharomyces boulardii wurde eine prophylaktische Wirksamkeit nachgewiesen. Der Nutzen von Probiotika als unterstützende Therapie einer manifesten Erkrankung ist aufgrund unzureichend durchgeführter Studien umstritten. Die Darmlavage – wie vor einer totalen Koloskopie – soll die Keim- und Toxinbelastung reduzieren. Fallberichte und unkontrollierte Studien zeigten Heilungserfolge sogar ohne Antibiotikatherapie. Die Gabe von Donor-Faeces bei rekurrenter Erkrankung hat in kleinen Studien gute Effekte gezeigt. Immuntherapien spielen zwar in der klinischen Routine noch keine Rolle. Schwerste Fälle einer CDI könnten jedoch von einer Immunglobulintherapie profitieren. Jüngst wurden sehr gute Daten sowohl für Antiseren als auch für monoklonale Antikörper gegen die C.-difficile-Toxine publiziert, dies vor allem auch als Option für Schwerstkranken und bei rekurrenten Infektionen.

Literatur

1. Robert Koch-Institut: RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten - Merkblätter für Ärzte: Clostridium difficile (Stand: Juni 2009). Epidemiol Bull 2009; Nr. 24: 233–239.
2. Hookman P, Barkin JS: Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. World J Gastroenterol 2009; 15: 1554–1580.
3. Kelly CP, LaMont JT: Clostridium difficile – more difficult than ever. N Engl J Med 2008; 359: 1932–1940.

Weiterführende Literatur beim Autor.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint

*Prof. Dr. Ulrich Treichel, Hamburg
ulrich.treichel@t-online.de*

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken wir Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Höffler, Ludwigshafen.

FAZIT

- Die Häufigkeit und der Schweregrad von Antibiotika-assoziierten Kolitiden nimmt insbesondere bei Risikopatienten und alten Menschen zu – mehr als 200 Deutsche sterben jährlich daran. Daher wurde 2008 eine Meldepflicht eingeführt.
- Meldetatbestand: Pseudomembranöse Kolitis, Durchfall oder toxisches Megakolon mit Clostridium-difficile-Toxinachweis und mindestens 1 von 4 Kriterien: Wiederaufnahme aufgrund einer rekurrenten Infektion, Verlegung auf eine Intensivstation, chirurgischer Eingriff, oder Tod < 30 Tage nach der Diagnose.
- Moderne Diagnostik kann Resistenzen und hochpathogene Stämme direkt nachweisen, beispielsweise den Ribotyp 027.
- Die antibiotische Therapie sollte mit Metronidazol, bei schweren Verläufen kombiniert mit Vancomycin erfolgen.
- Zukünftig könnten spezifische Immuntherapien Alternativen sein.

Polymyalgia rheumatica (PMR) – Erkennung und Behandlung

Die Polymyalgia rheumatica ist eine entzündlich-rheumatische Erkrankung der älteren Menschen mit einer Gesamtinzidenz von ca. 9 pro 10.000 Personen-Jahren laut einer Untersuchung aus England. In der Altersgruppe älter als 50 Jahren wurde sogar eine Inzidenz von 1 pro 100 berichtet. Zwei Drittel der Patienten sind weiblich. Die Pathogenese dieser Erkrankung ist nicht klar, es finden sich jedoch in erhöhter Frequenz zirkulierende Monozyten mit vermehrter Produktion von IL-6. Auf jeden Fall ist von einer Überreaktion des Immunsystems als Ursache der auftretenden Symptome auszugehen. Die Polymyalgia rheumatica wird häufig übersehen, da es keinen einzelnen beweisenden Test gibt, sondern die Diagnose aus einer Kombination von typischem Alter, Symptomatik und erhöhten Entzündungsparametern gestellt wird.

Klinik und Erkennung der Erkrankung

Typischerweise kommt es zu akut auftretenden Schmerzen und Steifigkeit in beiden Schultern oder/und im Oberschenkel bzw. Beckengürtel. Häufig ist auch die Halsmuskulatur betroffen. Eine Morgensteifigkeit in den betroffenen Regionen wird meist mit einer Dauer von > 40 Minuten angegeben. Die Patienten

sind fast immer älter als 50 Jahre bei Beginn der Erkrankung, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der PMR steigt mit höherem Alter. Die BSG und das C-reaktive Protein sind bis auf sehr wenige Ausnahmen erhöht. Weitere typische Laborveränderungen treten bei dieser Erkrankung nicht auf. Als unspezifische Begleitreaktion können die Leberenzyme leicht erhöht sein. Die Kreatinkinase ist normal, ebenso findet sich ein unauffälliger Befund in der Muskelbiopsie.

Differentialdiagnostisch kommen eine Reihe von Arthritiden oder auch Myopathien in Frage, die je nach Symptomatik entsprechend abgeklärt werden sollten. Bei der typischen oben geschilderten Konstellation ist die Diagnose jedoch nicht schwierig, bedarf aber des Urteils eines mit diesem Erkrankungsbild vertrauten Arztes.

Bei einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten mit einer PMR liegt gleichzeitig auch eine Arteriitis temporalis vor. Deshalb sollte anamnestisch nach Symptomen wie Kopfschmerzen, Claudicatio in der Kiefermuskulatur und Sehstörungen gefragt werden. Gibt es keinen klinischen Hinweis auf das Vorliegen einer Arteriitis temporalis wird eine Biopsie nicht empfohlen.

Behandlung der Polymyalgia rheumatica

Glukokortikoide

Glukokortikoide stellen die wichtigsten Medikamente in der Behandlung der Polymyalgia rheumatica dar. Bereits 15–20 mg Prednisolon pro Tag sind oft ausreichend und gehen bei der großen Mehrzahl der Patienten mit einer prompten Verbesserung der Beschwerdesymptomatik einher, meist wird nach 1–2 Tagen bereits eine völlige Beschwerdefreiheit erreicht. Es ist wichtig zu betonen, dass von einer höheren Prednisolondosis abgesehen werden sollte, wenn kein klinischer Hinweis für das gleichzeitige Vorliegen einer Arteriitis temporalis vorliegt. Nur bei wenigen Patienten wird es erforderlich sein, eine höhere Glukokortikoiddosis einzusetzen. Generell sollte jedoch die Diagnose in Frage gestellt und andere Diagnosen erwogen werden, wenn Patienten nicht prompt auf eine Behandlung mit niedrigen Dosen von Glukokortikoiden ansprechen. Die prompte Besserung nach Steroiden ist so typisch für diese Erkrankung, dass dies auch als Bestätigung der Diagnose angesehen werden kann. Ein besserer klinischer Effekt kann bei der Initialtherapie auch beobachtet werden, wenn die Prednisolondosis für wenige Tage auf 2 Dosen verteilt wird. Nach

3–4 Tagen sollte dann aber die übliche frühmorgendliche Gabe gewählt werden.

Bei gutem klinischem Ansprechen kann die tägliche Prednisolondosis um 2,5 mg/Tag alle 2–4 Wochen reduziert werden, bis eine Dosis von 10 mg/Tag erreicht ist. Die weitere Dosis-Reduktion sollte langsam erfolgen, um rechtzeitig ein Rezidiv zu erkennen. Dazu ist erforderlich, dass für die nächste Dosis-Reduktion die Patienten sorgfältig nach den Symptomen befragt werden und die Akute-Phase-Proteine wie BSG und/oder C-reaktives Protein bestimmt werden. Es folgt dann eine weitere Dosis-Reduktion um 1 mg/Monat. Sobald jedoch eine Tagesdosis von 5 mg erreicht ist, sollte die weitere Reduktion um 1 mg alle 3 Monate erfolgen. *Die Polymyalgia rheumatica zählt zu den wenigen Erkrankungen, bei denen auch eine tägliche Dosis von 1–2 mg Prednisolon durchaus effektiv sein kann und so ein Rezidiv verhindert wird.* Es ist mit einer mittleren gesamten Behandlungsdauer von ca. 1 Jahr bei diesem Krankheitsbild zu rechnen.

Glukokortikoid sparende Medikamente

Grundsätzlich sollten Glukokortikoid sparenden Medikamenten eingesetzt werden, wenn eine Prednisolon-Dosis-Reduktion unter 7,5–10 mg pro Tag nicht möglich ist oder es bei diesen Tagesdosen zu einem Rezidiv kommt. Eini-

ge wenige Studien aus den letzten Jahren haben gezeigt, dass hierfür in erster Linie Methotrexat 10 mg 1x/Woche subkutan oder oral infrage kommt. Azathioprin in einer Dosis von 150 mg/Tag scheint im Vergleich zu Methotrexat weniger effektiv zu sein und ist weniger untersucht, kann aber bei Kontraindikationen gegenüber Methotrexat oder bei Methotrexat-Versagen versucht werden. Die Gabe des TNF-Alpha-Blockers Infliximab hatte keinen Einfluss auf die Glukokortikoid-Reduktion und kann daher nicht empfohlen werden.

Nichtsteroidale Antirheumatika

Die zusätzliche Gabe von NSAR zu Glukokortikoiden hat keinen zusätzlichen Effekt gezeigt. In einigen wenigen milden Fällen einer Polymyalgia rheumatica kann gegebenenfalls die alleinige Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika erfolgreich sein. Insgesamt spielt diese Medikamentengruppe aber keine wesentliche Rolle bei der Behandlung dieser Erkrankung.

Literatur

1. Hutchings A, Hollywood J, Lamping DL et al.: Clinical outcomes, quality of life, and diagnostic uncertainty in the first year of polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 803–809.
2. Hernandez-Rodriguez J, Cid MC, Lopez-Soto A et al.: Treatment of polym-

yalgia rheumatica: a systematic review. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1839–1850.

3. Dasgupta B, Salvarani C, Schirmer M et al.: Developing classification criteria for polymyalgia rheumatica: comparison of views from an expert panel and wider survey. *J Rheumatol* 2008; 35: 270–277.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. Dr. med. Joachim Sieper, Berlin
joachim.sieper@charite.de*

FAZIT

Die Polymyalgia rheumatica ist eine wichtige entzündliche Erkrankung im Alter und wird oft mit anderen Erkrankungen wie Entzündungen und Infektionen, anderen rheumatischen Erkrankungen oder auch Tumoren verwechselt. Typische klinische Konstellationen mit einer erhöhten BSG sind jedoch sehr suggestiv für die Diagnose. Die Standard-Therapie besteht aus 15–20 mg Prednisolon/Tag, mit einer langsamen Dosis-Reduktion über viele Monate. Falls die benötigte tägliche Glukokortikoiddosis zu hoch ist (längerfristig 7,5 mg/Tag oder höher), können glukokortikoidsparende Medikamente, insbesondere Methotrexat, versucht werden.

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Nischenindikation für Gemfibrozil

In der 22. Auflage der „Arzneiverordnungen“ der AkdÄ werden die Fibrate auf S. 1056 folgendermaßen bewertet: „... Fibrate ... stellen heute im Wesentlichen Reservepräparate bei Statinunverträglichkeit dar.“ In diesem Kontext interessiert der Nutzen dieser Medikamentengruppe im Vergleich zu Plazebo hinsichtlich kardiovaskulärer Risiken.

Eine aktuelle Meta-Analyse (1) gilt noch einmal dem möglichen Nutzen dieser Substanzgruppe: Bewertet wurden 18 klinische plazebokontrollierte Studien mit 45.058 Teilnehmern. Große kardiovaskuläre Ereignisse wurden absolut um 1,6 % gesenkt (Plazebo 15,2 %, Fibrate 13,6 %). Daraus resultiert ein NNT-Wert = 62. Das ist aus meiner Sicht klinisch ir-

relevant. Koronare Ereignisse wurden absolut um 2,9 % reduziert (Plazebo 11,6 %, Fibrate 8,7 %). Daraus folgt ein NNT = 34. Dieser Wert könnte einen Therapieversuch rechtfertigen. Es muss aber berücksichtigt werden, dass andere relevante Ereignisse (Schlaganfall, Herzinsuffizienz, koronare Revaskularisation, kardiovaskuläre Mortalität, Gesamt-

mortalität usw.) durch Fibrate nicht beeinflusst wurden.

Aus der Meta-Analyse wurde aber sehr deutlich, dass man nicht undifferenziert von Fibraten sprechen kann. Fenofibrat (Lipidil[®], Normalip[®] u. a.) hatte in drei Studien, die in den Jahren zwischen 2001 und 2010 liefen, keinen positiven Effekt gegenüber Placebo. Auch Bezafibrat (Cedur[®], Lipox[®]) war wirkungslos (vier Studien zwischen 1997 und 2002). Auch Clofibrat (in Deutschland nicht mehr im Handel) zeigte keinen Nutzen – im Gegenteil: unter Clofibrat verstarben mehr Patienten als unter Placebo.

Der geringfügig positive Effekt der Fibrate ist also ausschließlich auf Gemfibrozil (Gemfi[®], Gevilon[®]) zurückzuführen und auch hier nur in der Sekundärpräventionsstudie VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial) von 1999:

Bei 2.531 Männern mit koronarer Herzkrankheit wurde durch Gemfibrozil

(2 x 600 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo der primäre Endpunkt (nicht tödlicher Herzinfarkt oder koronarer Tod) im Verlauf von fünf Jahren um 4,4 % (Placebo 21,7 %, Gemfibrozil 17,3 %) gesenkt (NNT = 23). Frauen wurden in diese Studie nicht einbezogen. Zwei andere Studien (HHS im Jahr 1987 und LOCAT 1997) verliefen negativ, Gemfibrozil war da nicht besser als Placebo.

Gemfibrozil darf übrigens nicht mit Statinen kombiniert werden, und die Kombination von Simvastatin und Fenofibrat bringt auch keinen Zusatznutzen im Vergleich zu Simvastatin allein, wie wir aus der ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)-Substudie Lipid Trial (2) wissen.

Literatur

1. Jun M, Foote C, Lv J et al.: Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1875–1884.

2. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al.: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–1574.

Interessenskonflikte

Vom Autor wird ein Interessenkonflikt verneint.

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

FAZIT

Als eine mögliche Alternative zu Statinen scheint nur Gemfibrozil entsprechend einer von diesen Studien bei Männern im Rahmen der Sekundärprävention eine Rolle zu spielen. Fenofibrat und Bezafibrat sind dagegen nicht wirksamer als Placebo.

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR)

Daxas[®] (Roflumilast)

Indikation

Daxas[®] ist zugelassen zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD¹ (FEV₁² nach Anwendung eines Bronchodilatators < 50 % vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie.

Bewertung

Roflumilast ist ein Phosphodiesterase-4(PDE4)-Inhibitor. Die Substanz soll die mit COPD einhergehende Entzündung der Atemwege verringern.

Roflumilast führte gegenüber Placebo bei schwerer COPD zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der FEV₁ und des Exazerbationsrisikos. Die Effekte waren jedoch nicht groß genug um sie als klinisch relevant zu bezeichnen. Sie wurden an Patienten, die überwiegend keine regelmäßige LABA-Basistherapie erhielten, erhoben. Die Wirksamkeit wurde nicht gegenüber der Standardtherapie (LABA/ICS) nachgewiesen. Daher sind Vorteile gegenüber der Standardtherapie nicht belegt.

Klinische Studien

In zwei für die Zulassung entscheidenden, doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studien wurden folgende Patienten eingeschlossen: ≥ 40 Jahre, FEV₁ (Post-Bronchodilatation) ≤ 50 % vom Soll, FEV₁/FVC³ Rate ≤ 70 %, mit chronischer Bronchitis, ≥ 1 Exazerbation im vorangegangenen Jahr. Sie erhielten Roflumilast 500 µg/Tag oder Placebo über 52 Wochen. Die begleitende Einnahme kurz-, sowie langwirksamer Beta-2-Sympathomimetika (LABA)

1 chronisch-obstruktive Lungenerkrankung;
2 forcierte Einsekundenkapazität;
3 forcierte Vitalkapazität;

oder kurzwirksamer Anticholinergika war erlaubt. Die Einnahme inhalativer (ICS) oder oraler Glukokortikosteroide war nur zur Behandlung von Exazerbationen erlaubt. Primäre Endpunkte waren die Veränderung der FEV₁ (Prä-Bronchodilatation) sowie die Anzahl von moderaten/schweren Exazerbationen. Die gepoolten Daten der ITT⁴-Population zeigten einen mittleren FEV₁-Ausgangswert von 1014 ml. Unter Roflumilast (n = 1475) kam es zu einer signifikanten Verbesserung der FEV₁⁵ im Vergleich zu Placebo (n = 1511). Die mittlere Differenz betrug 48 ml (95 % Konfidenzintervall [CI]: 35–62; p < 0,0001). Unter Roflumilast (n = 1537) lag die mittlere Rate der COPD-Exazerbationen bei 1,14; unter Placebo (n = 1554) bei 1,37 (RR⁶ = 0,83; 95 % CI: 0,75–0,92; p = 0,0003). In vier supportiven Studien mit anderen Einschlusskriterien (z. B. auch Patienten mit moderater COPD, ohne chron. Bronchitis) führte Roflumilast im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der FEV₁, nicht aber der Exazerbationsraten.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Häufig (≥ 1/100, < 1/10): Gewichtsverlust, Appetitminderung, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen. **Gelegentlich** (≥ 1/1000, < 1/100): Überempfindlichkeit, Angstzustände, Tremor, Schwindel, Benommenheit, Palpitationen, Gastritis, Erbrechen, Reflux, Ausschlag, Muskelkrämpfe und -schwäche, Rückenschmerzen, Asthenie, Müdigkeit. **Selten** (≥ 1/10.000, < 1/1000): Gynäkomastie, Depression, Nervosität, Geschmacksstörung, Infektion Respirationstrakt, Hämatochezia, Obstipation, Urtikaria, Erhöhung von γ-GT, GOT, CK.

Interaktionen, Kontraindikationen

Interaktionen: Roflumilast wird durch CYP-3A4 und -1A2 zu Roflumilast-N-Oxid (hemmt ebenfalls PDE4) metabolisiert. Eine Abbauphemmung durch Inhibitoren wie Fluvoxamin, Cimetidin und Enoxacin erhöht die PDE4-Hemmung und könnte zu Unverträglichkeit führen. Starke CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin reduzieren die PDE4-Hemmung.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Daxas® (Roflumilast)	
Ältere Patienten	Patienten ab 65 Jahren: Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Es gibt keine relevante Anwendung in der pädiatrischen Population (unter 18 Jahren).
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A): Die klinischen Daten bei dieser Patientengruppe sind nicht ausreichend, um Aussagen über eine Dosisanpassung zu treffen. Die Anwendung sollte daher mit Vorsicht erfolgen. Mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C): Roflumilast sollte nicht angewendet werden.
Anwendung bei Schwangeren	Sollte während der Schwangerschaft sowie von Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden.
Anwendung bei Stillenden	Ein Risiko für das zu stillende Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Dosierung und Kosten

Daxas® (Roflumilast)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
Filmtabletten	1 x 500 µg + Bronchodilatator	656,19 + Bronchodilatator

Stand Lauertaxe: 01.12.2010

¹ Dosierung gemäß Fachinformation;

² Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); gesetzliche Pflichtabgabe der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt.

Daher könnten starke Cytochrom-P450-Induktoren (z. B. Carbamazepin) die Effektivität von Roflumilast reduzieren.

Kontraindikation: Überempfindlichkeit gegen Roflumilast oder einen der sonstigen Bestandteile. Mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh B oder C). Die Therapie sollte beendet/nicht begonnen werden bei: unerklärlichem/bedeutsamem Gewichtsverlust, schweren immunologischen und akuten Infektionserkrankungen, Krebserkrankungen, Patienten mit Immunsuppressiva. Nicht empfohlen bei: Herzinsuffizienz (NYHA Grad 3, 4), Depres-

sion mit Suizidgedanken/-versuchen in Anamnese, als Begleitmedikation mit Theophyllin.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation. Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Daxas® vom 28.07.2010.

Stand: 03.12.2010

⁴ Intention-to-treat;

⁵ change from baseline in least squared mean;

⁶ Rate Ratio

Hinweise zur Erstellung der Information „Neue Arzneimittel“

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) über in Deutschland neu zugelassene Arzneimittel/neu zugelassene Indikationen.

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

Dargestellt werden sollen in der Information „Neue Arzneimittel“ von dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) als positiv bewertete und anschließend von der Europäischen Kommission neu zugelassene Arzneimittel bzw. neu zugelassene Indikationserweiterungen. Grundlage der Information und der Bewertung des Arzneimittels sind der European Public Assessment Report (EPAR) der EMA sowie zum Zeitpunkt der Informationserstellung vorhandene klinische Studien. Im EPAR wird erläutert, wie der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP) die für die Zulassung eines Arzneimittels durchgeführten klinischen Studien beurteilt und welche Empfehlungen er zur Anwendung des Arzneimittels gibt.

Unter dem nachfolgenden Link können Sie sich über alle Arzneimittel informieren, für die ein European Public Assessment Report (EPAR) der EMA erstellt wurde:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&curl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Akutes Nierenversagen unter Janumet®

Janumet® enthält 50 mg Sitagliptin und 850 mg oder 1000 mg Metformin. Sitagliptin ist ein Inkretinverstärker. Es erhöht die Spiegel von Inkretinen durch Hemmung des Abbaus über die Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4). Inkretine erhöhen die Insulinsynthese und -freisetzung aus dem Pankreas und senken die Glukagonsekretion. Sitagliptin gehört nicht zu den von der AkdÄ in den „Arzneiverordnungen“, 22. Auflage, empfohlenen Wirkstoffen. Metformin ist ein Biguanid, das die Glukoneogenese und die Glykogenolyse in der Leber hemmt. Es verbessert die periphere Glukoseaufnahme und -verwertung und verzögert die intestinale Glukoseabsorption.

Janumet® ist zugelassen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Typ2-Diabetes, falls Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt. Außerdem ist es zugelassen als Dreifachtherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, mit einem Thiazolidin und Metformin oder zusätzlich zu Insulin und Metformin. Bekannte unerwünschte Arzneimittel-

wirkungen (UAW) von Sitagliptin sind u. a. Kopfschmerzen, Hypoglykämien, Obstipation und Schwindel, Infektionen der oberen Atemwege, Schmerzen in den Extremitäten. Anaphylaxie, Urtikaria und exfoliative Hauterkrankungen. Zu den UAW von Metformin zählen metallischer Geschmack, gastrointestinale Symptome, Urtikaria, Erythem, Laktatazidose, Leberfunktionsstörungen und Hepatitis. Für die Kombination der beiden Wirkstoffe wurden in klinischen Studien auch gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Diarrhoe, Oberbauchschmerzen) und Schläfrigkeit berichtet.

Folgender Fall wurde der Arzneimittelkommission mitgeteilt (Fall-Nr. 152105): Ein 47-jähriger 130 kg schwerer Patient erhielt wegen eines neu entdeckten Diabetes mellitus seit Oktober 2009 Sitagliptin und Metformin als Kombinationspräparat. Eine Hypertonie wurde seit 2008 mit HCT, Benazepril und Metoprolol behandelt, außerdem erhielt der Patient Allopurinol als Dauermedikation. An Nebendiagnosen bestanden eine mit

Mirtazapin behandelte manisch depressive Psychose, wegen der der Patient berentet ist, und ein Schlaf-Apnoesyndrom, das zwischenzeitlich mit Maskenatmung behandelt wurde.

Vor Beginn der Behandlung mit Janumet® lag das Serumkreatinin bei 0,97 mg/dl. Etwa zwei Monate später stellte sich der Patient mit Übelkeit ohne Erbrechen und einem ammoniakähnlichen Geschmack im Mund vor. Das Kreatinin betrug 7,14 mg/dl, die Nieren waren sonografisch groß. Das Urinsediment war unauffällig, es bestand keine pathologische Proteinurie, serologische Parameter für Autoimmunerkrankungen und Hantaviren waren negativ. Benazepril, HCT, Metformin und Sitagliptin wurden abgesetzt und das Kreatinin normalisierte sich in den folgenden Wochen wieder.

Bei dem Patienten bestand nach dem Verlauf des Kreatinins, dem sonografischen Befund der Nieren und dem Ergebnis der Urinuntersuchungen ein akutes Nierenversagen (ANV). Offensichtliche Ursachen wie z. B. Kontrastmittel,

Infektionen oder schwere Allgemeinerkrankungen waren nicht zu finden. Insgesamt passt das Bild auch zu einer akuten interstitiellen Nephritis, die z. B. durch Medikamente ausgelöst worden sein könnte. Allerdings fehlt eine zumindest moderate Proteinurie, und eine Nierenbiopsie zur definitiven Diagnose wurde nicht durchgeführt.

Das ANV trat in engem zeitlichen Zusammenhang mit der erstmaligen Gabe von Janumet® auf und die Nierenfunktion erholte sich nach Absetzen rasch, sodass ein kausaler Zusammenhang wahrscheinlich ist. Alle anderen Medikamente wurden schon über einen längeren Zeitraum verabreicht. Trotz der eingeschränkten Nierenfunktion kam es zu keiner Laktatazidose durch das Metformin, jedoch könnte der vom Patient geschilderte ammoniakähnliche Geschmack vom Metformin stammen.

Weder von Metformin noch von Sitagliptin sind nach einer Literatur-Recherche Fälle von akuter interstitieller Nephritis

beschrieben (1;2). Von Sitagliptin wird ein Fall von akutem Nierenversagen mitgeteilt (3). Dieser trat allerdings im Rahmen einer Rhabdomyolyse und gleichzeitiger Gabe von Simvastatin auf. In der Datenbank des deutschen Spontanmeldesystems (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ, Stand Juli 2010) sind insgesamt 144 Verdachtsberichte von unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Sitagliptin als Monopräparat oder in Kombination mit Metformin erfasst. Darunter sind auch dreizehn Berichte von Nierenversagen, die jedoch zum Teil in Verbindung mit anderen schweren Erkrankungen aufgetreten sind. In drei Fällen wird von einer interstitiellen Nephritis berichtet.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen aus der AkdÄ-Internetpräsenz www.akdae.de abrufen.

Literatur

1. Morales AI, Dettelle D, Prieto M et al.: Metformin prevents experimental gentamicin-induced nephropathy by a mitochondria-dependent pathway. *Kidney Int* 2010; 77: 861–869.
2. EMA: Januvia®: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000722/human_med_000865.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125. Stand: 28. August 2010. Zuletzt geprüft: 10. Dezember 2010.
3. Kao DP, Kohrt HE, Kugler J: Renal failure and rhabdomyolysis associated with sitagliptin and simvastatin use. *Diabet Med* 2008; 25: 1229–1230.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor und Koautor verneint.

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt und

*Dr. med. Thomas Stammschulte, Berlin
mzieschang@alicepark.de*

Haloperidol i.v.?

Das Problem

Die Apotheken verschiedener AGATE-Kliniken (Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie in psychiatrischen Kliniken) haben sich mittlerweile zu Einkaufsverbänden zusammengeschlossen, über die sie ihren Bedarf an Medikamenten decken. Über einen dieser Verbände hat die Ärztliche Direktion einer Klinik die Nachricht erreicht, dass die Janssen-Cilag GmbH im Januar 2010 ihre Fachinformation zu Haldol®-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml geändert hat. Danach wurde die Empfehlung zur intravenösen Injektion herausgenommen und an verschiedenen Stellen (4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung; 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung – Kardiovaskuläre Effekte) ausdrücklich betont, dass Haldol®-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml nur zur intramuskulären Injektion empfohlen wird. Für Verwirrung sorgt dabei, dass der Warnhinweis, „bei intravenöser Verabrei-

chung solle ein kontinuierliches EKG-Monitoring zur Erkennung einer QT-Intervall-Verlängerung und schwerer Herzrhythmusstörungen durchgeführt werden“, trotzdem in der Fachinformation belassen wurde.

Der Hintergrund

Der Hersteller betont, dass „die Nichtmehr-Empfehlung der intravenösen Applikation nicht auf grundsätzlich neuen Daten zur Risiko-Nutzen-Bewertung basiert, sondern vielmehr auf bereits bekannten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der i.v.-Applikation:“ (Schreiben Janssen-Cilag zitiert in der Nachricht des Einkaufsverbundes). Bei diesen bereits bekannten Nebenwirkungen handelt es sich um eine Verlängerung des QT-Intervalls im EKG und/oder ventrikuläre Arrhythmien/Torsade de pointes, auch um seltene plötzliche Todesfälle. Die aktuelle Auswertung der Johnson & Johnson-Sicherheitsdatenbank bezüglich der Todesfälle unter Hal-

dol® i.v.-Applikation zeigte bei der sehr niedrigen Zahl von Todesfällen, dass es sich bei diesen Patienten um multimorbide Patienten mit Polypharmazie handelte und dass bei diesen Patienten kein EKG (weder als Einzelableitung noch als Monitoring) in der zugänglichen Dokumentation vorhanden war. Dies bedeutet, dass trotz der Hinweise/Empfehlung in der jetzt korrigierten Version der Fachinformationen und in der Literatur nicht immer ein angemessenes Monitoring bei der praktischen Anwendung erfolgte. Die berichteten Fälle waren in ihrer medizinischen Konstellation sehr unterschiedlich. Kausalzusammenhänge mit der Injektion von Haldol® waren nur in einigen wenigen der Todesfälle als „möglich“ („possibly related“ zu Haldol®) bewertet worden. Die Entscheidung, die Empfehlung in der Fachinformation zu ändern, ist also eine vorsorgliche und absichernde Firmenentscheidung, als Folge des bislang in der praktischen i.v. Anwendung inadäquaten Mo-

onitorings und dem erst dadurch relevant werdenden Sicherheitsrisiko. Das kardiale Risiko der Anwendung von Haldol® i.v. schien zunächst durch die EKG-Empfehlung hinreichend abgesichert. Die aktuelle Analyse der praktischen Handhabung von i.v.-Applikationen von Haldol® hat diese Ansicht widerlegt und deshalb den Hersteller von Haldol® zu der Entscheidung veranlasst, sein Produkt überhaupt nicht mehr zur intravenösen Applikation zu empfehlen.

Vergleichende Bewertung von Antipsychotika bzgl. kardialer Risiken

Es ist bekannt, dass die meisten Antipsychotika Veränderungen im EKG induzieren können (1-3). Die Verlängerung des QT-Intervalls ist dadurch zu erklären, dass die Substanzen als Antagonisten am kardialen K⁺-Kanal binden. In einer Studie (4) konnte nachgewiesen werden, dass Pimozid (Orap®) mit ähnlicher Affinität an dem K⁺-Kanal bindet wie an seine eigentliche Zielstruktur, dem Dopamin D₂-Rezeptor. Andere Antipsychotika wie Olanzapin hingegen haben eine höhere Affinität zum D₂- und 5HT_{2a}-Rezeptor verglichen mit der Affinität zum K⁺-Kanal. Allerdings muss selbst bei Olanzapin mit dem gelegentlichen Auftreten klinisch relevanter QT-Verlängerungen gerechnet werden (5).

Zur klinischen Indikationstellung von Antipsychotika i.v.

Antipsychotika werden bei Delir (6-8) und zur Behandlung des akut psychotisch erregten Schizophrenie-Patienten intravenös verabreicht (9,10). Die Zeit

bis zum Erreichen der maximalen Wirkstoffkonzentrationen im Blut mag nach einer parenteralen Applikation zwar kürzer sein als nach oraler, allerdings ist dies bislang nicht überzeugend in der Literatur belegt. Im Hinblick auf die zeitliche Dynamik der eigentlichen antipsychotischen Wirkung von Antipsychotika ist die Applikationsform ohnehin irrelevant. Rationale Indikationen zur parenteralen Anwendung von Antipsychotika ergeben sich aus klinischer Sicht allenfalls aus der mangelnden Kooperation des Patienten. In der Regel zielen klinische Notwendigkeiten gegebenenfalls auf eine rasche Sedation ab. Diese ist allerdings durch hochpotente Antipsychotika wie z.B. Haldol® ohnehin weit weniger erreichbar als z.B. durch Benzodiazepine. Falls nun eine klinische Indikation für eine parenterale Gabe überhaupt gegeben ist, ist ein Vorteil der intravenösen gegenüber der intramuskulären Applikation zumindest evidenzbasiert nicht nachgewiesen. Allerdings stellt die intramuskuläre Applikation bei Patienten unter antikoagulativer Medikation eine Kontraindikation dar. Die in den 70-er Jahren üblichen Infusionstherapien mit Tagesdosen von 100 mg Haloperidol (sogenannte „Hochdosierung“) sind heute als obsolet anzusehen. Haloperidol Injektionslösungen sind in den Vereinigten Staaten nicht für die intravenöse Gabe zugelassen, werden aber nach Erkenntnissen der FDA im „off-label-use“ intravenös verwendet (11).

Literatur

Die Ziffern beziehen sich auf das ausführliche Literaturverzeichnis, das über

aid@amuep-agate.de oder über ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de abgerufen werden kann.

Interessenkonflikte

Laura Hiesinger verneint Interessenskonflikte.

Ekkehard Haen gibt als Interessenskonflikte an:

Vortragstätigkeit, Mitarbeit in wissenschaftlichen Beiräten und Teilnahme als Prüfarzt an Klinischen Studien im Auftrag von Janssen-Cilag, Lilly, Pfizer, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Otsuka, Bayer Vital, Servier, Südmedica GmbH

Markus Wittmann gibt als Interessenskonflikte an:

Vortragstätigkeit, Mitarbeit in wissenschaftlichen Beiräten und Teilnahme als Prüfarzt an Klinischen Studien im Auftrag von Janssen-Cilag, Lilly, Pfizer, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Servier

Wolfgang Schreiber gibt als Interessenskonflikte an:

Vortragstätigkeit, Mitarbeit in wissenschaftlichen Beiräten und Teilnahme als Prüfarzt an Klinischen Studien im Auftrag von Janssen-Cilag, Lilly, Pfizer, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Lundbeck, Bristol-Myers Squibb, Otsuka, Bayer Vital, Servier

*cand. med. Laura Hiesinger¹, Dr. med. Markus Wittmann¹, Prof. Dr. med. Wolfgang Schreiber², Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen¹, ¹Regensburg und ²Mainkofen
ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de*

FAZIT

Die Anwendung von Antipsychotika ist häufig mit dem Risiko des Auftretens von Herzrhythmusstörungen (QT-Verlängerungen) verbunden. Dieses Risiko ist offensichtlich bei intravenöser Gabe höher (12-14). Die klinische Indikationstellung von parenteralen und insbesondere i. v.-Anwendungen von hochpotenten bzw. wenig sedierenden Antipsychotika ist sehr begrenzt. Fällt die Nutzen-Risiko-Bewertung im Einzelfall zugunsten

der i.v.-Applikation von Antipsychotika aus, so muss zwingend kontinuierlich ein EKG mitgeschrieben werden (EKG-Monitoring) (10, 15-19). Bei einer QTc-Verlängerung von 25 % oder mehr, bei Auftreten von Extrasystolen und/oder Tachyarrhythmie sollte die Therapie unterbrochen oder die Dosis reduziert werden (8, 22). Eine bestehende Hypokaliämie muss vor Beginn der Applikation ausgeglichen werden (20). Bei Vorliegen weiterer Risi-

kofaktoren (Einnahme weiterer Medikamente, die zu einer QT-Verlängerung führen können, kardiale Vorerkrankungen, Hypothyreose, angeborenes Long-QT-Syndrom, Hypomagnesiämie, weibliches Geschlecht, hohes Alter, Immobilisation (11) ist die Nutzen-Risiko-Bewertung besonders sorgfältig vorzunehmen (21-24).

4-valenter HPV-Impfstoff zeigt gute Wirkung nach über vier Jahren

Das Ergebnis zweier multizentrischer doppelblinder randomisierter Studien (1) an 17.622 Frauen im Alter zwischen 16 und 26 Jahren in 24 Ländern zeigte mehr als 4 Jahre nach Impfung eine verlässliche protektive Wirkung des 4-valenten HPV-Impfstoffs (Serotypen 6, 11, 16, 18). Das Protokoll der Studien wurde bereits früher publiziert (2). Die Schutzwirkung des Impfstoffs wurde im Vergleich zur Placebogruppe anhand geringgradiger Läsionen – einerseits entsprechend der Vakzinotypen 6, 11, 16, 18 und andererseits infolge anderer Serotypen 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 – ermittelt. Geringgradige Läsionen eignen sich nach Meinung der Autoren besonders gut für die Messung der Schutzwirkung, weil sie häufiger und schneller nach einer Infektion auftreten als CIN II/III. CIN steht für cervicale intraepitheliale Neoplasie, die in drei Stufen (I – III) eingeteilt wird. Anzumerken ist allerdings, dass es sich um einen Surrogatpa-

rameter handelt. Der „richtige“ Parameter wäre der Nachweis eines Krebses. Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der Per-Protokoll-Analyse unter Berücksichtigung der Vakzinotypen.

Die Schutzwirkung vor Zervikal-CIN I – unabhängig vom Vakzinotyp zeigt Tab. 2.

Die Zahlen der Tabelle 2 entsprechen einer ARR (absolute Risikoreduktion) von 1,73 % und einer NNT (number needed to treat) von 73. Dies ist für eine Impfung ein guter Wert.

Anmerkung

Die Ständige Impfkommission hat in einer Literaturrecherche die bisherigen Studien mit den beiden HPV-Impfstoffen Gardasil® und Cervarix® unter Berücksichtigung unterschiedlicher Ergebnisse und noch offener Fragen analysiert (3). Sie kommt zu dem Schluss, dass „die Impfung gegen HPV für alle Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahre unverändert empfehlenswert“ ist.

Literatur

1. Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM et al.: Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and

anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c3493.

2. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis* 2007; 196: 1438-1446.

3. Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut: Impfung gegen HPV – Aktuelle Bewertung der STIKO. *Epidemiol Bull* 2009; Nr. 32: 319-328.

Interessenkonflikte

Der Autor hat für Fortbildungsvorträge von verschiedenen Firmen Honorare erhalten.

*Prof. Dr. med. B. Schneeweiß, Berlin
schneeburk@gmx.de*

Tabelle 2: Schutzwirkung vor Zervikal-CIN I – unabhängig vom Vakzinotyp

	Befallene
Placebo	346 von 7.665 (4,51 %)
Vakzine	241 von 7.665 (3,14 %)

FAZIT

Die Autoren betonen, dass sich nach der Impfung mit dem 4-fachen HPV-Impfstoff eine hohe Schutzwirkung vor CIN I und Condylomata infolge HPV-Typen 6, 11, 16, 18 nachweisen ließ.

Tabelle 1: Ergebnisse der Analyse unter Berücksichtigung der Vakzintypen

HPV-Typ 6, 11, 16, 18- Läsionen	Vakzinegruppe Zahl	Vakzinegruppe Risiko- Personenjahre	Placebogruppe Zahl	Placebogruppe Risiko- Personenjahre	Vakzine-Wirkung % (95 %CI)
Zervikal-CIN I	7/7629 (0,09 %)	22456.6	168/7632 (2,2 %)	22306.3	95.9 (91.3 – 98.4)
Vulva-CIN I	0/7665	23042.9	16/7669	23041.1	100 (74,1 – 100)
Vagina-CIN I	0/7665	23042.9	12/7669	23049.8	100 (64 – 100)
Condylomata	2/7665	23039.6	190/7669	22849.4	99 (96,2 – 99,9)

Primärprävention mit Statinen – Deja-vu-Erlebnisse

„Soll man mit Statinen eine Primärprävention betreiben, ja oder nein?“ Diese Frage ist zu einem beliebten Thema an Ärztstammtischen geworden – und nicht nur dort. Zu den bisherigen Meta-Analysen, über die wir teilweise berichteten (1;2), kommt nun wieder eine neue (3), in der 11 Studien mit insgesamt 65.229 Patienten (65 % Männer) ausgewertet wurden. Bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 3,7 Jahren verstarben unter Plazebo 4,44 % der Patienten und unter Statinen (Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin oder Rosuvastatin) 4,12 %. Das entspricht einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 0,32 % und einem NNT (number needed to treat)-Wert von 312. Man müsste also 312 Patienten mit Statinen behandeln, um einen Todesfall therapieassoziiert zu vermeiden, 311 Patienten werden also unnötig therapiert. Dabei spielt das Geschlecht der

Patienten übrigens keine Rolle, und auch Diabetiker haben keinen Zusatznutzen.

Zwei Aspekte sollten bei all diesen Studien beachtet werden: Das Alter der eingeschlossenen Personen betrug im Mittel 62 Jahre (51 bis 75 Jahre), die Beobachtungsdauer 3,7 Jahre (2,2 bis 5,2 Jahre). Wir wissen also nicht, was bei älteren Patienten und längeren Behandlungszeiträumen passieren würde. Deshalb ist Zurückhaltung angezeigt! Statine sind keine Substanzen zum beliebigen Gebrauch!

Literatur

1. Meyer FP: Senkt die regelmäßige Behandlung mit Statinen bei Typ 2-Diabetikern die kardiovaskuläre Mortalität. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2005; 32: 50–51.

2. Meyer FP: Schlusswort zum Leserbrief von U. Laufs und G. Klose. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2010; 37: 43.

3. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S et al.: Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1024–1031.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

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

In eigener Sache

Angebot für AVP-Abonnenten – Vorzugspreis für das Buch „Arzneiverordnung, 22. Auflage“

„Dieses Buch gehört in jede hausärztliche Praxis.“ (Dr. Andreas Köhler, Vorsitzender der KBV, und Prof. Dr. Dietrich Hoppe, Präsident der Bundesärztekammer, über die 22. Auflage der *Arzneiverordnungen der AkdÄ*)

Sie können über die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) als Abonnenten der *„Arzneiverordnungen in der Praxis“ (AVP)* das Buch *„Arzneiverordnungen“* zum Vorzugspreis von 34,95 € statt 49,95 € bestellen.

Es ist 2009 in der 22. Auflage erschienen und bildet eine ideale Ergänzung zur AVP.

Informieren Sie sich auf der Homepage der AkdÄ unter www.akdae.de

Die Redaktion

Terminankündigung:



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 1911–2011

100 Jahre Arzneimittelbewertung

Eine Veranstaltung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
innerhalb des Interdisziplinären Forums der Bundesärztekammer

- Veranstaltungsort:** Hotel Aquino/Tagungszentrum Katholische Akademie,
Hannoversche Straße 5 b, 10115 Berlin-Mitte
05. Februar 2011: 09:00–13:00 Uhr
- 09:00–09:15 Uhr **Grußworte**
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Karsten Vilmar, Bremen
Ehrenpräsident der Bundesärztekammer
- 09:15–09:25 Uhr **Moderation, Einführung in das Thema**
Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin
Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy, Berlin
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
- 09:25–09:45 Uhr **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 1911–2011:
Eine Geschichte von Erfolgen und Niederlagen im Einsatz
für eine rationale Arzneimitteltherapie**
Prof. Dr. med. Bruno Müller-Oerlinghausen, Berlin
- 09:45–10:00 Uhr **Diskussion**
- 10:00–10:20 Uhr **Sicherer verschreiben – ein Beitrag zur Arzneimitteltherapiesicherheit**
Prof. Dr. med. Petra Thürmann, Wuppertal
- 10:20–10:35 Uhr **Diskussion**
- 10:35–10:55 Uhr **Frühe vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln**
Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer, Bremen
- 10:55–11:10 Uhr **Diskussion**
- 11:10–11:40 Uhr **Kaffeepause**
- 11:40–12:00 Uhr **Nutzenbewertung von Arzneimitteln**
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler, Köln
- 12:00–12:15 Uhr **Diskussion**
- 12:15–12:35 Uhr **Evidenzbasierte Medizin – Im Spannungsfeld zwischen Marketing und
Wissenschaft**
Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin
- 12:35–12:50 Uhr **Diskussion**