

PraxisDepesche

Schnellinformationen: Evidenzbasiertes Wissen – Internationale Studien – Kommentare – Kongresse

ÄRZTEMUSTER ANGBOTE IM HEFT

KARDIOLOGIE

Medikation nach Stent

Das beste Regime ist noch nicht ausdiskutiert 8

Major Depression

Daten zur Wahl des optimalen Antidepressivums 32

KASUISTIK

Erst Pankreatitis-Verdacht, aber dann ... 19

ACS & Leukämie

Knifflige Kombi: Koronarstenose und Blutneoplasie 10

Von NAFLD zu NASH

Aktuelle Empfehlungen zu Screening und Therapie 18

Ösophagusvarizen

Besser Milz-Elastographie als ÖGD? 20





Xarelto®.

Gezielter Schutz für Ihre kardiovaskulären Patienten*

Neu zugelassen bei KHK¹ und pAVK¹



Schlaganfall- Prophylaxe bei nv VHF²



Tiefe Venen-Thrombose und Lungenembolie³



Symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankung¹



Koronare Herzkrankung¹



Xarelto®
Rivaroxaban

* nv VHF: Prophylaxe v. Schlaganfällen und system. Embolien bei erwachsenen Patienten m. nicht valvulärem Vorhofflimmern ACS: Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten n. einem akuten Koronarsyndrom mit erhöhten Biomarkern KHK/pAVK: Zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzkrankung (KHK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse in Kombination mit Acetylsalicylsäure Für weitere Informationen siehe aktuelle Fachinformationen Xarelto 10/15/20/2,5 mg
1 Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten m. koronarer Herzkrankung (KHK) od. symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse, zusätzl. eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS) 2 Prophylaxe v. Schlaganfällen und system. Embolien bei erwachsenen Patienten m. nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem od. mehreren Risikofaktoren wie kongestive Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 J., Diab. mell., vorherigem Schlaganfall od. transitorischer ischämischer Attacke i. d. Anamnese 3 Behandlung v. Tiefen Venen-Thrombosen (TVT) und Sekundär-Prophylaxe v. TVT und LE bei erwachsenen Patienten. Behandlung[#] v. Lungenembolien (LE) und Sekundär-Prophylaxe v. TVT und LE bei erwachsenen Patienten # Nicht empfohlen bei Patienten m. einer LE, die hämodynamisch instabil sind od. eine Thrombolyse od. pulmonale Embolektomie benötigen

▼ **Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.** Bitte melden Sie jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Website: <http://www.bfarm.de>. **Xarelto 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Filmtabletten.** Wirkstoff: Rivaroxaban. Vor Verschreibung Fachinformation beachten. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Macrogol (B350), Titanoxid (E171), 2,5 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), 10 mg/15 mg/20 mg: Eisen(III)oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** 2,5 mg: Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern, zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS) allein oder zu ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin; Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzkrankung (KHK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) und einem hohen Risiko ischämischer Ereignisse, zusätzlich eingenommen zu ASS. 10 mg: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) b. erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. 15 mg/20 mg: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestive Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Besondere Patientengruppen:** Für 15 mg/20 mg: für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung sowie für Patienten mit einer TVT/LE, deren abgeschätztes Blutungsrisiko überwiegt, gelten spezielle Dosisempfehlungen. Patienten, die kardiovertiert werden sollen: Bei Patienten, bei denen eine Kardioversion erforderlich sein kann, kann die Behandlung mit Xarelto 15 mg/20 mg begonnen oder fortgesetzt werden. Bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die eine orale Antikoagulation benötigen und sich einer PCI mit Stentimplantation unterziehen, gibt es begrenzte Erfahrungen mit einer reduzierten Dosis von 15 mg Xarelto einmal täglich (oder 10 mg Xarelto einmal täglich bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung [Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min]) in Kombination mit einem P2Y₁₂-Inhibitor für die Dauer von maximal 12 Monaten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Rivaroxaban oder einen d. sonst. Bestandteile; akute, klinisch relevante Blutungen; Läsionen oder Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden; gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien außer in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfrakt. Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten; gleichzeitige Behandlung nach ACS mit einer plättchenhemmenden Behandlung bei Patienten mit anamnestischen Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA), gleichzeitige Behandlung von KHK/pAVK mit ASS bei Patienten mit früherem hämorrhagischen oder lakunären Schlaganfall oder einem Schlaganfall im vergangenen Monat; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie u. einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind; Schwangerschaft u. Stillzeit. **Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise:** Klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden. Mit zunehmendem Alter kann sich das Blutungsrisiko erhöhen. Xarelto muss beim ersten Auftreten von schwerem Hautausschlag oder jedem anderen Anzeichen von Überempfindlichkeit in Verbindung mit Schleimhautläsionen abgesetzt werden. **2,5 mg: Eine Behandlung in Kombination mit anderen Plättchenhemmern als ASS und Clopidogrel/Ticlopidin wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen.** Die Anwendung von Rivaroxaban wird **nicht empfohlen** bei Patienten: - mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min), - die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen erhalten, die sowohl CYP3A4 als auch Pgp stark inhibieren, z. B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren, - die gleichzeitig mit starken CYP3A4 Induktoren behandelt werden, es sei denn, der Patient wird engmaschig auf Zeichen und Symptome einer Thrombose überwacht. **2,5 mg/10 mg/20 mg zusätzlich, da keine Daten vorliegen:** - bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, **nicht empfohlen** bei Patienten: - unter 18 Jahren, - die zeitgleich mit Dronedronar behandelt werden; - nicht empfohlen bei Patienten: - mit künstlichen Herzklappen, - mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse od. pulmonale Embolektomie benötigen. Die Anwendung sollte **mit Vorsicht erfolgen** bei Patienten: - mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min), - mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min), wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten; bei Erkrankungen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen; bei Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal/Epiduralpunktion. **2,5 mg zusätzlich:** mit Vorsicht anzuwenden: - bei Patienten mit Alter ≥ 75 Jahre, - mit einem niedrigeren Körpergewicht. Patienten, die mit Xarelto und ASS oder Xarelto und ASS plus Clopidogrel/Ticlopidin behandelt werden, sollten nur dann gleichzeitig mit NSARs behandelt werden, wenn der Nutzen das Blutungsrisiko überwiegt. **10 mg zusätzlich:** mit Vorsicht anzuwenden: - bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine ulkusprophylaktische Behandlung erwogen werden. Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel in Ausnahmesituationen hilfreich sein. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** **Häufig:** Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augenblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptyse, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutungen, gastrointestinale u. abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Transaminasenanstieg, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutungen im Urogenitaltrakt (Menorrhagie **sehr häufig** bei Frauen < 55 Jahre bei der Behandlung der TVT, LE sowie Prophylaxe von deren Rezidiven), Nierenfunktionseinschränkung, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, postoperative Blutungen, Bluterguss, Wundsekretion. **Gelegentlich:** Thrombozytose, Thrombozytopenie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, Angioödem und allergisches Ödem, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Anstieg von: Bilirubin, alkalischer Phosphatase im Blut und GGT, Urtikaria, Hamarthros, Unwohlsein, Anstieg von: LDH, Lipase, Amylase. **Selten:** Gelbsucht, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, Cholestase, Hepatitis (einschl. hepatozelluläre Schädigung), Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, vaskuläres Pseudoaneurysma. **Sehr selten:** Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock, Steven-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse, DRESS-Syndrom. **Häufigkeit nicht bekannt:** Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung. Verschreibungspflichtig. Stand: 2,5 mg: FI(De/10), August 2018; 10 mg: FI(De/19), August 2018; 15 mg/20 mg: FI(De/23), August 2018, Bayer AG, 51368 Leverkusen, Deutschland

Immer noch zu viel Eminenz?

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Vom 24. bis 27. April fand in Mannheim die 85. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) statt – wie immer im Kongresszentrum Rosengarten in Sichtweite zum Mannheimer Wasserturm. Einen konstanten Druck in den Wasserleitungen der Stadt aufrecht zu erhalten, war viele Jahre lang die Aufgabe dieses „Wasserhochbehälters“, der heute allerdings nur noch als Wahrzeichen dient. Und so schließt sich – über den möglichst konstanten Druck in Wasserleitung respektive Koronararterien – der Kreis von Mannheim als Ausrichtungsstadt des DGK-Kongresses hin zur Kardiologie selbst.



Dass die Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung eines suffizienten Gefäßdrucks hinter einer Koronarstenose ein entscheidender Parameter für das Überleben von Myokard und Mensch darstellt, ist offenkundig. Dass allerdings die Entscheidung eines Herz-Teams aus Kardiologen und Herzchirurgen, wie im konkreten Fall ein Patient mit einer Mehrgefäßerkrankung zu behandeln ist, nicht nur von der Evidenz sondern auch der „Eminenz“ abhängt, zeigte eine kleine aber interessante Studie, die auf dem DGK als Poster präsentiert wurde (*Abdulrahman M et al., Clin Res Cardiol 2019; 108: Suppl 1; P1896*). Ob bei einem Patienten Therapieoption 1 oder 2 gewählt wurde, hing signifikant davon ab, ob das Herz-Team völlig ohne chefürztliche Beteiligung, mit einem Chef aus der Kardiologie oder aus der Herzchirurgie oder mit beiden über die Therapie zu entscheiden hatte.

Der 23-jährige Architekt und Maler *Gustav Halmhuber* wurde seinerzeit als Architekt des Mannheimer Wasserturms erkoren – hier mag „eminenzhaftes“ Verhalten zum Gelingen des Projektes beigetragen haben (auch wenn *Halmhuber* vor Vollendung seines Turms angeblich bereits die Lust daran verloren hatte). In der Medizin muss aber gelten: „Evidenz first, Eminenz second!“

Ich wünsche Ihnen eine erkenntnisreiche Lektüre von zahlreichen evidenzbasierten Neuigkeiten aus der Kardiologie und anderen Gebieten.

Ihr

Dr. med. Christian Bruer
Chefredakteur
bruere@gfi-online.de



Sie lesen Qualität

Damit das auch so bleibt,
befragen wir Sie in
Kooperation mit
KANTAR TNS,
in den nächsten Wochen.

Ihre Meinung ist uns wichtig.
Bitte nehmen Sie teil!

DIE DRITTE SEITE

- Gender I: Lehre verbessern – Mehr Ärztinnen und mehr Entscheiderinnen *LANCET* 6
- Gender II: Kardiologinnen mehr fördern! *LANCET* 6
- Gender III: Geschlechterparität in der Medizin – Die Heilkraft der Gleichberechtigung *LANCET* 6

SCHWERPUNKT KARDIOLOGIE

- Medikation nach Stenting: Ist weniger mehr? *LANCET* 8
- Der typische Herztod bei Adipösen *EUR J PREV CARDIOL* 8



CME Akutes Koronarsyndrom bei Leukämie oder Lymphom – Mortalitätsrisiken managen *INT J CARDIOL* 10

- KHK: IL-6-Spiegel korreliert mit Sterberisiko *INT J CARDIOL* 11
- Moderne Koronarstents: Nutzen oft erst nach Jahren beurteilbar *LANCET* 11
- Sauna verbessert arteriellen Gefäßstatus *EUR J PREV* 12
- Angina pectoris – vom Imaging zur Diagnose 12
- Subklinische Arteriosklerose: Risikomarker Antiphospholipid-Antikörper *INT J CARDIOL* 14
- Medikation nach Myokardinfarkt: Lücken in der Nachsorge *EUR J PREV CARDIOL* 14

DIABETOLOGIE

- Alternative prognostische Marker: Diagnostik bei diabetischer Ketoazidose *DIABETES RES CLIN PRACT* 16

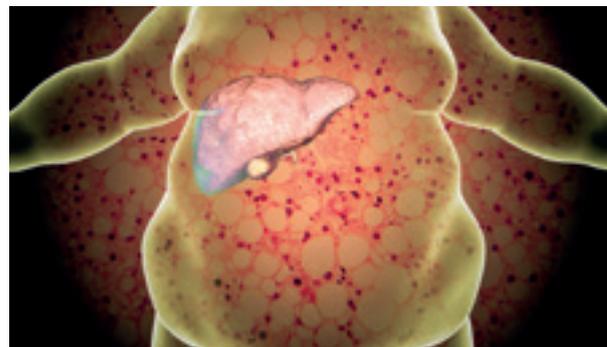
VORSCHAU AUF DIE KOMMENDE AUSGABE

- CME Diabetologie:** Mahlzeiten-Timing und Metabolismus
- CME Gastroenterologie:** Morbus Crohn
- CME Urologie:** Erektile Dysfunktion
- Benigne Prostatahyperplasie:** Erhöhtes Diabetesrisiko bei Therapie mit 5 α -Reduktase-Inhibitoren
- Reizdarmsyndrom:** Kognitive Verhaltenstherapie per Telefon verblüffend effektiv
- Diabetes:** Komplikationen werden zunehmend problematisch

Verpassen Sie auf keinen Fall die kommende Ausgabe der **PraxisDepesche** – mit einem Print- oder Digital-Abonnement (Abo-Coupon auf Seite 16 oder unter www.gfi-online.de/abo).

- ASS und kardiovaskuläre Prävention *N ENGL J MED* 16
- Insulin glargin 300 E/ml: Hypoglykämievorteil bei Nierenstörungen 17
- Anämie-Marker bei Typ-1-Diabetes *J DIABETES RES* 17

GASTROENTEROLOGIE



CME Von der NAFLD zur NASH und zur Leberzirrhose – Den Circulus vitiosus durchbrechen *JAMA* 18

- Die vielen Gesichter der Zöliakie *BMJ* 19
- Keine Pankreatitis, sondern ... *PEDIATRICS* 19
- Leberzirrhose – Varizen im Visier *ANN GASTROENTEROL* 20
- HCV-Elimination: Alle Therapielücken geschlossen 20

DERMATOLOGIE

- Rosacea: Pathophysiologie und Therapie *F1000RESEARCH* 22
- Psoriasis: Fumarat-Switch möglich *J DTSCH DERMATOL GES* 22
- Hidradenitis suppurativa: Welche Operationstechnik ist besser? *PLAST RECONSTR SURG GLOB OPEN* 22

ONKOLOGIE

- KONGRESS:** 60th ASH Annual Meeting, San Diego: Therapie-Deeskalation – AML-Subtypisierung – Darmflora 24

IMMUNOLOGIE & IMPFEN

- Grippeinfektionen bei Kleinkindern *BMC INFECT DIS* 26
- FSME-Impfung nicht vergessen! 26
- Welche Impfung gegen Gürtelrose bei Älteren? *BMJ* 26
- Kälteurtikaria: Symptomatik – Diagnostik – Therapie *ALLERGY ASTHMA IMMUNOL* 27

ALLERGOLOGIE

- Problem Erdnüsse: Verträglicher durch Desensibilisierung *N ENGL J MED* 28
- Heuschnupfen: Transdermales Antihistaminikum hilft *ALLERGOL INT* 28

PNEUMOLOGIE

Neuer CT-Marker für COPD RESPIR RES 29
 Procalcitonin zeigt Exazerbation J FAMILY MED PRIM CARE 29
 Dreifachtherapie bei COPD 29

SCHLAFMEDIZIN

Vitamin B₆ – das Vitamin der Träume PERCEPT MOT SKILLS 30
 Energiebalance: Länger schlafen ist gesund AM J CLIN NUTR 30

SUCHTMEDIZIN



CME Alkoholkonsumstörung –
 Medikamente und Therapie kombinieren JAMA 31

NEUROLOGIE & PSYCHIATRIE

CME Major Depression –
 Immer noch schwer zu behandeln LANCET 32
 Parkinson-Screening: Bananen schnüffeln!
CLIN EXP OTORHINOLARYNGOL 33
 Safinamid unter Praxisbedingungen:
 Bessert motorische und nicht-motorische Symptome 33

APP-ANALYSE 12
 FORSCHUNG & ENTWICKLUNG 20
 IM FOKUS 8
 STENO 30
 MED-INFO 34
 IMPRESSUM 33
CME Zertifizierte Fortbildung: Fragebogen 35

Foto: BillionPhotos.com - fotolia.com

Ebastin Aristo®

Als Schmelz- oder teilbare Filmtabletten erhältlich

- Bei allergischer Rhinitis (saisonale/perenniale) mit oder ohne allergische Bindehautentzündung
 - Bei unklarer Urtikaria*
 - Praktisch keine Sedierung (bis 30 mg/Tag)¹
- Allergie-Therapie zum wirtschaftlichen Festbetrag



SCHNIEFTRÄNJUCK STOP!



QUADDELKRATZJUCK STOP!



Frei von Lactose & Gluten, gut verträglich

Ebastin Aristo® Schmelztabletten

- Für Patienten mit Schluckbeschwerden geeignet
- Einnahme ohne Flüssigkeit
- Schmilzt in wenigen Sekunden auf der Zunge

* Filmtablette 10 mg; Schmelztablette 10 mg/20 mg

¹) Brookhuis KA. Acute and subchronic effects of the H1-histamine receptor antagonist ebastine in 10, 20 and 30 mg dose, and triprolidine 10 mg on car driving performance. Br J Clin Pharmacol 1993; 3(1): 67 – 70.

Ebastin Aristo® 10/20 mg Filmtabletten/ Ebastin Aristo® 10/20 mg Schmelztabletten (Rp). Wirkstoff: Ebastin, Zus.: 1 Filmtbl./Schmelztbl. enth. 10/20 mg Ebastin. Sonst. Bestandt. Filmtbl.: Tbl.kern: Mikrokrist. Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), hochdisp. Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Tbl.film: Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 400; Schmelztbl.: Mannitol (E421) (Ph. Eur.), Maisstärke, Pfefferminzaroma, Aspartam (E951), hochdisp. Siliciumdioxid, Natriumstearylfumarat (Ph. Eur.). Anw: -10 mg Filmtbl./-10 mg/20 mg Schmelztbl.: Zur symptomat. Behandl. d. saisonalen u. perennialen allerg. Rhinitis mit od. ohne allerg. Bindehautentzünd., Urtikaria, -20 mg Filmtbl.: Zur symptomatischen Behandlung der schweren saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis bzw. Rhinokonjunktivitis. Gegenanz: Überempfindlich. gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Pfefferminzaroma (Schmelztbl.); auf Anw. v. Ebastin b. Jugendl. <18 J. soll b. Urtikaria verzichtet werden, da z. Z. nur wenig Erfahr. b. dieser Altersgr. bzw. keine Erfahr. b. Kdrn. <12 J. vorliegen. Schwangersch./Stillzeit: Anwendung sollte vermieden werden. Nebenw: Sehr häufig: Kopfschmerzen. Häufig: Schläfrigkeit; Mundtrockenheit. Gelegentlich: Epistaxis, Pharyngitis, Rhinitis; Schwindel, Insomnie. Selten: Nervosität, Schlaflosigkeit; Schwindel, Hypästhesie, Dysgeusie; Palpitationen, Tachykardie; Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Erbrechen; Hepatitis, Cholestase, Leberfunktionstest abnormal (Transaminasen, Gamma-GT, alkalische Phosphatase und Bilirubin erhöht); Urtikaria, Hautausschlag, Dermatitis; Menstruationsstörungen. Sehr selten: Dysästhesie; Sinusitis; Exanthem, Ekzem; Dysmenorrhö; Ödem, Asthenie. -nur Schmelztbl.: Enthält Aspartam und Pfefferminz-Aroma. Packungsbeilage beachten. (verschreibungspflichtig). (Stand April 2018). Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8 – 10, 13435 Berlin.



Gender I: Lehre verbessern

Mehr Ärztinnen und mehr Entscheiderinnen

Die westliche Schulmedizin fußt auf patriarchalen Strukturen. Um Sexismus und Ungleichheiten in Lohn und Führungspositionen in der Medizin ein Ende zu machen, ist mehr nötig als einfach nur die Frauenquote zu erhöhen. Theorien aus dem Feminismus zeigen, wie es geht.

Als eine ihrer Tugenden gibt die westliche Medizin gerne vor, vollkommen wertneutral, also für jeden Menschen da zu sein – unabhängig von dessen Geschlecht, Gender oder Ethnie. Durch diesen Vorsatz der Neutralität bleibt allerdings die kritische Selbstreflexion der eigenen gelebten Kultur häufig auf der Strecke. Der Arzt hat nach diesem Modell gar keinen Anreiz, sich mit den spezifischen Bedürfnissen von Frauen, LGBTQ-Personen oder anderen Minderheiten auseinanderzusetzen. Solange ein (werdender) Arzt distanziert bleibt, bleiben Minderheiten für ihn befremdlich, und heteronormatives sowie gender-normatives Denken wird auf diese Weise weiterhin verstärkt.

Auch wenn der Frauen- und Minderheitsanteil in medizinischen Institutionen gestiegen ist, gilt nach wie vor: Wer nicht ins klassische Bild passt, muss sich dem patriarchalen System anpassen, um erfolgreich zu sein. So sind eine Teilzeiteinstellung und Verpflichtungen außerhalb der Arbeit im akademischen Arztwesen immer noch negativ konnotiert. Um das System wirklich verändern zu können, ist es wichtig, die Stimmen und Perspektiven derjenigen, die im bestehenden System bisher ungehört geblieben sind, nicht nur in die Institutionen, sondern auch in eine Entscheiderrolle zu bringen.

Gleichsam sollte man auch die Erfahrung des Patienten an erste Stelle setzen. Statt über den Patienten sollte man besser mit dem Patienten lernen. **OH**

Sharma M: Applying feminist theory to medical education. *Lancet* 2019; 393: 570-8
Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190670

Gender II: Gleichberechtigung

Kardiologinnen mehr fördern!

Speziell in der Kardiologie sind Ärztinnen immer noch in der Minderheit – und wohl auch benachteiligt. Dabei wäre die Erhöhung der Zahl der Frauen in der Kardiologie eine wichtige Aufgabe, auch für die Patientenversorgung.

Eine aktuelle US-Analyse ergab, dass weibliche Patienten mit Myokardinfarkt, die von männlichen Ärzten behandelt wurden, eine höhere Sterblichkeitsrate aufwiesen. Hingegen wiesen männliche und



weibliche Patienten, die von Ärztinnen behandelt wurden, ähnliche Ergebnisse auf.

Um die Geschlechterdifferenzen zu verringern, müssen alle Kardiologen füreinander eintreten. Kardiologen und Kardiologinnen sollten also öfter mal eine Frau für eine Auszeichnung nominieren oder zu Vorträgen animieren. Mentorenprogramme könnten es Stipendiatinnen ermöglichen, besser in der Kardiologie Fuß zu fassen. **DE**

DeFilippis EM et al.: Where are the women in academic cardiology? *Lancet* 2018; 392(10160): 2152-3
Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190687

Gender III: Geschlechterparität in der Medizin

Die Heilkraft der Gleichberechtigung

Obwohl etwa 75% der Fachkräfte im Gesundheitswesen weiblich sind, sind Frauen in höheren Positionen weiterhin unterrepräsentiert. Dabei ist die Gleichstellung von Männern und Frauen nicht nur eine Frage von Recht und Gerechtigkeit – sie ist auch hinsichtlich einer optimalen medizinischen Versorgung von zentraler Bedeutung.

Noch immer nehmen hauptsächlich Männer an der Facharzt Ausbildung teil, während Frauen vor allem in chirurgischen Fachgebieten spärlich vertreten sind. Von ungleichen Bildungs- und Karrierechancen sind jedoch nicht nur Kliniken und Arztpraxen betroffen: Laut des Global Health 50/50 Reports 2018 liegt auch bei Gesundheitsorganisationen die Entscheidungsgewalt überwiegend in der Hand von Männern.

Dabei gibt es einige Evidenz, dass Institutionen mit hoher Geschlechterdiversität innovativer und produktiver sind und auch zufriedener Mitarbeiter haben. Auch medizinische Einrichtungen scheinen von einem höheren Frauenanteil zu profitieren. So wiesen in einer US-amerikanischen Studie Patientinnen, die aufgrund

eines akuten Myokardinfarkts behandelt wurden, ein höheres Mortalitätsrisiko auf, wenn sie von einem Arzt statt einer Ärztin behandelt wurden. Hatte der behandelnde Arzt in der Vergangenheit häufig Kontakt zu weiblichen Kollegen und Patienten, konnte kein Unterschied mehr festgestellt werden. Zudem nahmen Personen mit weiblichem Hausarzt regelmäßiger Vorsorgeuntersuchungen wahr und mussten seltener eine Notaufnahme aufsuchen. Insgesamt scheinen Ärztinnen ihren Patienten mehr Zeit zu widmen und über bessere kommunikative Fähigkeiten zu verfügen als ihre männlichen Kollegen. **RG**

Shannon G: Gender equality in science, medicine, and global health: where are we at and why does it matter? *Lancet* 2019; 393(10171): 560-9
Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190672

Mehr Leistung bei stabiler Angina pectoris!^{1,2}



Ranexa[®]
RANOLAZIN

Stark. Direkt.* Bewährt.

www.ranexa.de

* Ranolazin wirkt direkt in der Myokardzelle.

1 vs. Baseline. Diedrichs H et al. J Clin Exp Cardiol 2015;6:12.

2 Chaitman BR et al. JAMA 2004;291:309-316 (CARISA-Studie).

3 www.khk.versorgungsleitlinien.de, nvl-004, Kapitel 7: Modul Medikamentöse Therapie: **Ranolazin kann alternativ zur Therapie der Angina pectoris bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation von Betarezeptorenblockern oder bei nicht ausreichender antianginöser Wirkung der Betarezeptorenblocker in Kombination mit diesen eingesetzt werden.** Stand: 02/2016

Ranexa[®] 375 mg Retardtabletten, Ranexa[®] 500 mg Retardtabletten, Ranexa[®] 750 mg Retardtabletten. Wirkstoff: Ranolazin. **Zusammensetzung:** Eine Retardtablette enthält 375 mg, 500 mg bzw. 750 mg Ranolazin; **sonstige Bestandteile:** Carnaubawachs, Hypromellose, Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), mikrokristalline Cellulose, Natriumhydroxid, Titandioxid; **Ranexa 375 mg zusätzlich:** Macrogol, Polysorbat 80, Indigotin-Aluminium-Farblack (E132); **Ranexa 500 mg zusätzlich:** Macrogol, Polyvinylalkohol (teilweise hydrolysiert), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisenoxide und -hydroxide (E172), Talkum; **Ranexa 750 mg zusätzlich:** Glyceroltriacetat, Laktose-Monohydrat, Brillantblau FCF-Aluminium-Farblack (E133), Tartrazin-Aluminium-Farblack (E102). **Anwendungsgebiete:** Ergänzungstherapie zur symptomatischen Behandlung von erw. Patienten mit stabiler Angina pectoris, die unzureichend behandelt sind oder antianginöse Mittel der ersten Wahl (wie Betablocker und/oder Calciumantagonisten) nicht tolerieren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit

gg. den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), mäßige oder schwere Leberfunktionsstörungen, begleitende Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon), begleitende Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin) oder Klasse III (z. B. Dofetilid, Sotalol) mit Ausnahme von Amiodaron. **Schwangerschaft:** Kontraindiziert, es sei denn eindeutig erforderlich. **Stillzeit:** Kontraindiziert. **Nebenwirkungen:** **Häufig:** Schwindel, Kopfschmerzen, Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Asthenie. **Gelgentlich:** Anorexie, verminderter Appetit, Dehydratation, Beklemmung, Insomnie, Verwirrheitszustände, Halluzinationen, Lethargie, Synkope, Hypästhesie, Somnolenz, Tremor, orthostatischer Schwindel, Parästhesie, verschwommenes Sehen, Sehstörung, Doppeltsehen, Vertigo, Tinnitus, fliegende Hitze, Hypotonie, Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Flatulenz, Magenbeschwerden, Pruritus, Hyperhidrose, Schmerz in den Extremitäten, Muskelkrampf, Gelenkschwellung, Muskelschwäche, Dysurie, Hämaturie,

Chromaturie, Müdigkeit, peripheres Ödem, Blut-Kreatinin erhöht, Blutharnstoff erhöht, verlängertes korrigiertes QT-Intervall, Thrombozyten- oder Leukozytenzahl erhöht, vermindertes Gewicht. **Selten:** Hyponatriämie, Desorientiertheit, Amnesie, Bewusstseinsverminderung, Bewusstlosigkeit, gestörte Koordination, Gangstörungen, Parosmie, eingeschränktes Hörvermögen, periphere Kälte, orthostatische Hypotonie, Engegefühl im Rachen, Pankreatitis, erosive Duodenitis, orale Hypästhesie, Angioödem, allergische Dermatitis, Urtikaria, kalter Schweiß, Ausschlag, akutes Nierenversagen, Harnretention, erektile Dysfunktion, Leberenzymwerte erhöht. **Weiterhin:** Geringfügige, klinisch nicht signifikante reversible Erhöhungen der Serumkreatininspiegel. **Warnhinweise (nur Ranexa 750 mg):** Enthält Laktose und den Farbstoff Tartrazin (E102). **Verschreibungspflichtig.** Weitere Einzelheiten enthalten die Fach- und Gebrauchsinformation, deren aufmerksame Durchsicht empfohlen wird. MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A. Örtlicher Vertreter für Deutschland: BERLIN-CHEMIE AG, 12489 Berlin. (Stand 11.2015)

Jugendliche Wahnvorstellungen sind bei Stadtkindern häufiger als bei Kindern, die in ländlichen Regionen aufwachsen. Eine longitudinale Zwillingsstudie belegt, dass ein Risikofaktor für psychotische Erlebnisse, die diesen Unterschied erklären könnte, die Luftverschmutzung sein könnte. 623 der 2.063 Teilnehmer gaben im Alter von 18 Jahren an, mindestens ein psychotisches Erlebnis in der Adoleszenz gehabt zu haben. Solche Erfahrungen waren signifikant häufiger in der Quartile der Probanden, die an Wohnorten mit der höchsten Stickstoffdioxid-, Stickstoffmonoxid- oder Feinstaubbelastung aufgewachsen waren. NO-Verbindungen erklärten unabhängig von anderen Risikofaktoren 60% der Assoziation von Urbanizität und psychotischen Erfahrungen.

Newbury JB et al.: Association of air pollution exposure with psychotic experiences during adolescence. JAMA Psychiatry 2019; Epub Mar 27; doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.0056

Kognitive Symptome, die einer Borreliose zugeschrieben werden, bessern sich mit einer verlängerten Antibiose nicht, wie eine randomisierte, placebokontrollierte Studie aus den Niederlanden zeigt. Die Patienten hatten nach einer Borrelieninfektion in einem kognitiven Test eine Einschränkung aufgewiesen und daraufhin eine zweiwöchige Therapie mit Ceftriaxon erhalten. Randomisiert erhielt eine Gruppe weitere zwölf Wochen eine Therapie mit Doxycyclin oder Clarithromycin/Hydroxychloroquin oder Placebo. Nach 14 Wochen zeigte sich im erneuten kognitiven Leistungstest kein Effekt der verlängerten antibiotischen Therapie gegenüber der nur zweiwöchigen Antibiose.

Berende A et al.: Effect of prolonged antibiotic treatment on cognition in patients with Lyme borreliosis. Neurology 2019; 92: e1447-55

Süßes macht nicht glücklich, wie eine Metaanalyse zeigt. Ausgewertet wurden 31 publizierte Studien mit fast 1.300 Erwachsenen. Danach lässt sich kein Zucker-Effekt auf die Stimmung belegen – egal, wie viel Süßes konsumiert wurde oder ob die Probanden danach anstrengende Aktivitäten ausübten oder nicht. Belegen ließ sich aber, dass die Müdigkeit nach Zuckerkonsum steigt und die Aufmerksamkeit eher sinkt als ohne Süßes. Dass Süßes glücklich mache und Zucker die Leistungsfähigkeit steigern, ist also vermutlich nur ein Mythos. Fakt ist dagegen der Einfluss zuckerhaltiger Getränke und Snacks auf die Adipositasepidemie.

Mantantzis K et al.: Sugar rush or sugar crash? A meta-analysis of carbohydrate effects on mood. Neurosci Biobehav Rev 2019; 101: 45-67

PRAXIS-TIPP

Medikation nach Stenting: Ist weniger mehr?

Nach perkutaner koronarer Intervention (PCI) mit Einsetzen eines Stents verbessert die längerfristige Gabe von Plättchenhemmern die Prognose. Das optimale Regime ist aber noch nicht ausdiskutiert.

Im Rahmen einer europaweiten randomisierten, nichtverblindeten Studie war 15.968 Patienten wegen stabiler Angina pectoris oder nach akutem Koronarsyndrom (ACS) eine drug-eluting stent implantiert worden (er setzte Biolimus A9 frei). Danach erhielt die Studiengruppe 75 bis 100mg/d ASS plus 90mg Ticagrelor 2xtgl. für einen Monat, gefolgt von 23 Monaten Ticagrelor allein, die Kontrollgruppe eine Standard-DAPT (ASS plus Clopidogrel bzw. ASS plus Ticagrelor für zwölf Monate, anschließend ASS allein für ein weiteres Jahr).

Nach zwei Jahren evaluierte man den kombinierten Endpunkt Gesamtmor-

talität oder überlebten neuen Infarkt. Zweiter Endpunkt war das Nebenwirkungskriterium relevante Blutung. Bei Studienende waren in der experimentellen Gruppe 3,81% der Teilnehmer gestorben oder hatten einen Infarkt erlitten, in der Standardgruppe 4,37%. Der Unterschied war nicht signifikant. Stärkere Blutungen kamen in 2,04% bzw. 2,12% vor (n.s.). Die modifizierte Nachbehandlung erwies sich also als nicht überlegen gegenüber dem gewohnten Vorgehen. **WE**

RANDOMISIERTE STUDIE Vranckx P et al.: Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 12 months ... Lancet 2018; 392: 940-9
Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190682

Besondere Ätiologie

Der typische Herztod bei Adipösen

Adipositas ist bekanntlich ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Eine Studie gibt nun Aufschluss über die Hauptmerkmale und die Ätiologie von plötzlichen Herztodfällen bei adipösen Patienten.

Eingeschlossen waren 1.033 Fälle von unerwartetem plötzlichem Herztod, die junge Personen (Alter ≤ 35 Jahre) betrafen. Bei adipösen Betroffenen (20%) waren die wichtigsten Post-mortem-Befunde: normales Herz (sudden arrhythmic death syndrome, 50%), unerklärte linksventrikuläre Hypertrophie (12%) und kritische koronare Herzkrankheit (12%). Im Vergleich zu nicht adipösen Patienten mit plötzlichem Herztod war ein plötzlicher Arrhythmiebedingter Tod weniger häufig (50% vs. 60%, $p < 0,01$), während linksventrikuläre Hypertrophie und kritische koronare Herzkrankheit bei Adipösen häufiger auftraten (12% vs. 2%, $p < 0,001$ und 12% vs. 3%,

$p < 0,001$). Die Prävalenz der kritischen und unkritischen koronaren Herzkrankheit war bei adipösen Personen signifikant höher.

Verschiedene Bedingungen liegen dem plötzlichen Herztod bei Adipositas zugrunde. Der Grad der linksventrikulären Hypertrophie, gemessen am Herzgewicht, ist auch nach Berücksichtigung der Körpergröße erhöht. Fast jeder vierte junge fettleibige Patient weist zu einem gewissen Grad eine koronare Herzkrankheit auf, was die Notwendigkeit der Primärprävention in dieser Gruppe unterstreicht. **DE**

Finocchiaro G et al.: Obesity and sudden cardiac death in the young ... Eur J Prev Cardiol 2018; 25(4): 395-401

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190686

JETZT MIT ERWEITERTER INDIKATION!

**SIE ÜBERLEBTE EIN CV-EVENT*
JETZT IHR KARDIOVASKULÄRES RISIKO
SENKEN MIT PRALUENT[®]**



Praluent[®] ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit bestehenden atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen zusätzlich zu weiteren lipidsenkenden Therapien, um das kardiovaskuläre Risiko durch Senkung des LDL-Spiegels zu reduzieren.

Sanofi und Regeneron arbeiten gemeinsam an einem globalen Produktentwicklungsprogramm und an der Vermarktung von Praluent[®].

* CV-Event definiert als eines der folgenden Ereignisse, das mindestens 3 Monate vor Therapiestart auftrat: akutes Koronarsyndrom, Myokardinfarkt, stabile oder instabile Angina, koronare oder andere Revaskularisierung, oder Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke.

Praluent[®] 75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Praluent[®] 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Wirkst.: Alirocumab. **Zusammens.:** *Arzneil. wirks. Bestandt.:* Fertigpen mit 75 mg/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung. *Sonst. Bestandt.:* Histidin, Saccharose, Polysorbat 20, H₂O f. Injektionszw. **Anw.-geb.:** *Primäre Hypercholesterinämie u. gemischte Dyslipidämie:* Begleitend zu einer Diät b. primärer Hypercholesterinämie o. gemischt. Dyslipidämie in Komb. m. Statin od. Statin u. ander. lipidsenk. Therapien b. Pat., die m. Statinther. LDL-C-Zielwerte nicht erreicht. od. als Monotherapie. od. in Komb. m. lipidsenk. Therapien b. Pat mit Statin-Unverträgl. od. bei Statin-Kontraindik. *Bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung:* Bei Erw. mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrank. zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofakt.: in Komb. m. einer max. verträgl. Statin-Therapie mit od. ohne ander. lipidsenk. Therapieprinzipien od. als Monotherapie. od. in Komb. mit ander. lipidsenk. Therapieprinzipien bei Pat. mit einer Statin-Unverträgl. od. wenn Statine kontraindiziert sind. **Gegenanz.:** Überempf. geg. Wirkstoff od. sonst. Bestandt. **Warnhinw. u. Vorsichtsm.:** Allerg. Reakt., einschl. Pruritus, seltene u. schwerw. Reaktionen (Überempf., nummul. Ekzem, Urtikaria, Hypersensitivitätsvaskulitis) mögl. Wenn allerg. Reaktion auftritt, Behandlg. absetzen u. symptomatische Behandlg. einleiten. Vorsicht bei Pat. m. schwer eingeschr. Nierenfkt. od. Leberfkt. **Wechselw.:** Bei gleichz. Gabe von Statinen, Ezetimib u. Fenofibrat verringerte Exposition. LDL-C-Senkung bleibt gleich während d. Dosisintervalls, wenn Alirocumab 2-wöchentl. angew. wird. **Fertilit., Schwangersch. u. Stillz.:** Bei Schwangersch. strenge Indikationsstell. Stillen beenden od. Behandlg. unterbrechen. Keine Daten z. Fertilit. **Nebenw.:** Immunsyst.: Seltene Überempf. Hypersensitivitätsvaskulitis. Atemw./Brust/Mediast.: Häufig klin. Zeichen u. Sympt. i. Bereich d. oberen Atemwege. Haut/Unterhaut-zellgew.: Häufig Pruritus, selten Urtikaria, nummul. Ekzem. Allgem./Beschw. a. Verabreichungsort: Häufig Reakt. a. d. Injektionsstelle; nicht bek. grippeähnl. Erkr. **Verschreibungspflichtig.**



www.praluent.de

Pharmazeutischer Unternehmer: **sanofi-aventis groupe**, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankreich.
Örtlicher Vertreter d. Zulassungsinhabers: **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**, D-65926 Frankfurt am Main.

Stand: März 2019 (SADE.ALI.19.03.0688)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Akutes Koronarsyndrom bei Leukämie oder Lymphom



Konkurrierende Mortalitätsrisiken managen

Neoplasmen blutbildender Gewebe haben bei Erwachsenen oft eine schlechte Prognose. Die Situation wird noch komplizierter, wenn solche Patienten ein akutes Koronarsyndrom entwickeln. Wie häufig diese Konstellation ist und wie man damit umgeht, wurde in einer retrospektiven Studie analysiert.

Herzerkrankungen und Krebs sind in westlichen Ländern die führenden Todesursachen. Daher kommt es gar nicht so selten vor, dass Patienten mit beiden Entitäten konfrontiert sind. Um eine solche Konstellation handelt es sich, wenn Patienten wegen akuter Leukämie oder aktivem Lymphom stationär behandelt werden und dabei ein akutes Koronarsyndrom (ACS) entwickeln. Zu den bei der Therapie zu bewältigenden Herausforderungen gehören Leukozytose oder Leukopenie, Thrombozytose oder Thrombopenie, Erythrozytose oder Anämie, Infektionen, Leber- und Nieren-Dysfunktionen sowie nicht zuletzt Gebrechlichkeit und Demenz. Leitlinien für die ACS-Therapie gibt es für diesen speziellen Fall nicht.

Retrospektive Untersuchung

An der Mayo Clinic in Rochester, Minnesota, sollte eine retrospektive Studie das Wissensdefizit auf diesem Gebiet auffüllen. Man konzentrierte sich auf hospitalisierte Patienten mit aktiven hämatologischen Malignomen. Man erfasste die Daten von 5.300 Patienten der Klinik, die zwischen Anfang 2004 und Ende 2013 dort lagen. Von ihnen bekamen 73 (1,4%) ein ACS. Zwei Drittel von ihnen waren Männer, das mittlere Alter betrug 70 Jahre (Altersspektrum 43 bis 98 Jahre). Bei den myeloiden Malignomen handelte es sich um akute myeloische Leukämie (AML) oder chronische myeloische Leukämie (CML), bei den lymphoiden um Non-Hodgkin-Lymphome. Die Mehrzahl der Leukämie-Patienten hatte noch keine Chemotherapie erhalten; bei den Lymphomen war dies nur in einem Fünftel der Fall.

Die Hälfte der ACS-Patienten hatte schon kardio- oder zerebrovaskuläre Probleme gehabt. 70% waren Raucher, Hypertonie

lag bei 60% vor, Hyperlipidämie bei 50%, Diabetes bei 25%. Die häufigste laufende Medikation wegen KHK waren Betablocker. Die Ejektionsfraktion vor dem ACS lag im Schnitt bei 58% (Spektrum 20 bis 76%).

Klinisches Bild

Das ACS präsentierte sich in 8,2% der Fälle als instabile Angina pectoris, in 78,1% als NSTEMI (Nicht-ST-Hebungs-Infarkt) und in 13,7% als STEMI (ST-Hebungs-Infarkt). Bei den lymphoiden Malignomen variierten die Symptome des ACS stark, während bei den myeloiden in über 90% typische Brustschmerzen oder Atemnot auftraten. In beiden Gruppen betrug die mittlere Ejektionsfraktion nach dem Anfall 50%. Das initiale kardiale Troponin T (cTnT) lag bei 0,34 ng/dl, der Maximalwert bei 0,58 ng/dl. Die Leukozyten waren bei Leukämie höher und das Hämoglobin niedriger, verglichen mit Lymphomen.

Ein Echokardiogramm wurde in 86,3% der Fälle aufgezeichnet, wobei 41,3% einen deutlichen Abfall gegenüber einer früheren Untersuchung zeigten. Neue Wandbewegungsstörungen traten bei 63,5% auf.

Management des ACS

Von den 73 Patienten mit ACS wurden 75,3% medikamentös versorgt und 24,7% einer Herzkatheterisierung unterzogen. Letztere hatten ein höheres Hämoglobin, mehr Thrombozyten und weniger Leukozyten im Blutbild.

Das Koronarangiogramm zeigte intrakoronare Thromben in 33,3% der Fälle, eine schwere Koronarsklerose (Dreifgefäßkrankheit oder Hauptstammstenose) in 50% und leichte bis mittelgradige KHK in 16,7%. Bei 55,6% nahm man eine perkutane Koronarintervention (PCI) vor. Fünf



Ein Infarkt bei einem Krebspatienten stellt den Arzt vor besondere Herausforderungen

Patienten erlitten dabei ernsthafte Komplikationen, wie transfusionsbedürftige Blutung, transitorischer AV-Block, akute Niereninsuffizienz oder eine arteriovenöse Fistel.

Fast immer Betablocker

Die medikamentöse Behandlung des ACS bestand in mehr als 80% der Fälle aus Betablocker-Gabe. Thrombozytenhemmer, Antikoagulanzen oder Statine erhielten hauptsächlich die katheterisierten Patienten. Der zurückhaltende Gebrauch von Lipidsenkern (in 58%) war auffällig. Relativ selten wurden auch ACE-Hemmer oder AT1-Blocker verabreicht; Gründe dafür waren Niereninsuffizienz oder Hypotension.

Mortalität meist nichtkardial

Die Hospitalsterblichkeit und die Einjahres-Mortalität betragen 21,9 bzw. 58,9%. In über 70% war dafür eine nichtkardiale Ursache verantwortlich. Diesen Fatalitäten im Krankenhaus lagen das Malignom selbst, ein septischer Schock, nichtkardiales Atemversagen, Hirn- oder Magen-Darm-Blutung zugrunde. Kardiale Ursachen in dieser Phase bestanden in Herzstillstand, kardiogenem Schock oder NSTEMI-Rezidiv. Innerhalb eines Jahres starben die meisten Patienten (17) an ihrem Krebsleiden, wenige an septischem Schock oder Atemversagen. Kardiale Ursachen, nämlich Herzinsuffizienz oder Klappenerkrankung, waren entsprechend selten.

Nach Korrektur hinsichtlich Alter, Hb-Wert und Thrombozytenzahl war die Einnahme von ASS, Betablockern, Statinen

und RAS-Medikamenten negativ mit der Mortalität assoziiert. Für duale Plättchenhemmung, Koronarangiographie und PCI ergab sich kein eindeutiger Nutzen.

Diese erste Studie zum Management eines ACS bei Patienten mit aktiven hämatologischen Malignomen in den USA zeigt, dass ein solches koronares Ereignis bei diesen Patienten eher selten eintritt. Meist wird es konservativ behandelt. Hinsichtlich des Einsatzes von Thrombozytenhemmern bzw. Antikoagulanzen oder von Statinen wurden die Patienten nicht leitliniengemäß behandelt. Die Todesfälle beruhten meist auf nichtkardialen Ursachen. Die Übertragbarkeit der Erkenntnisse auf andere Umstände oder andere Krebsarten ist begrenzt. Daten zum Einfluss bestimmter Chemotherapeutika auf die kardiale Prognose konnten nicht erhoben werden. **WE**

REVIEW Park JY et al.: Acute coronary syndromes in patients with active hematologic malignancies – incidence, management, and outcomes. *Int J Cardiol* 2019; 275: 6-12

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190570

Frage 1: Bei Blutkrebs

- A kommt ein ACS nicht vor
- B ist ein ACS sehr häufig
- C kommt ein ACS gelegentlich vor
- D kommt nur Herzinsuffizienz vor
- E ist Herzstillstand erste Todesursache

Frage 2: Negativ mit der Mortalität assoziiert war die Einnahme von

- A ASS
- B Betablockern
- C Statinen
- D RAS-Medikamenten
- E alle Antworten treffen zu

Frage 3: Bei den beschriebenen Patienten mit ACS

- A wurden nie Betablocker eingesetzt
- B wurde immer antikoaguliert
- C wurde immer mit PCI behandelt
- D wurde ein Bypass angelegt
- E wurde meist konservativ therapiert

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.praxis-depesche.de/cme.

PRAXIS-TIPP

KHK: IL-6-Spiegel korreliert mit Sterberisiko

Das bei der arteriosklerotischen Plaque-Bildung von T-Lymphozyten freigesetzte Interleukin 6 (IL-6) scheint mit dem Schweregrad der koronaren Herzkrankheit (KHK) zu korrelieren. Dies lässt sich für prognostische Zwecke nutzen.

Das zeigt eine Datenauswertung von mehr als 1.500 Patienten (medianes Alter 67 Jahre; 32% Frauen), die aufgrund eines KHK-Verdachts mittels MPI-SPECT (Myocardial Perfusion Imaging-Single Photon Emission Computed Tomography) bzw. invasiver Koronarangiographie untersucht wurden. Zusätzlich wurde die IL-6-Konzentration im venösen Blut quantifiziert.

Bei 43% der Patienten bestätigte die apparative Diagnostik den Verdacht „funktionell relevante KHK“. Diese Personen wiesen zwar signifikant höhere IL-6-Konzentrationen auf als die herzgesunden Probanden, bezüglich der diagnostischen Genauigkeit sowie der prädiktiven Leistungsfähigkeit erwies sich das Zytokin jedoch ge-

genüber der klinischen Einschätzung als unterlegen. Die kumulative Zweijahres-Herzinfarktinzidenz betrug im Studienkollektiv 4,6%, die Gesamtsterberate 4,8% und die kardiovaskuläre Sterberate 2,6%. Im Hinblick auf die letzten beiden Endpunkte erwies sich IL-6 als signifikanter und unabhängiger Prognoseindikator. Im Vergleich zu Patienten mit einer IL-6-Konzentration < 1,41 pg/ml erlitten Patienten mit einem höheren Wert signifikant häufiger innerhalb von zwei Jahren einen Myokardinfarkt oder verstarben aufgrund einer kardiovaskulären bzw. anderweitigen Ursache. **LO**

Walter J et al.: Clinical utility of circulating interleukin-6 concentrations ... *Int J Cardiol* 2019; 275: 20-5

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190683

Moderne Koronarstents

Nutzen oft erst nach Jahren beurteilbar

Ob ein neues Stentmodell tatsächlich Vorteile bringt, kann oft erst mehrere Jahre nach der Implantation beurteilt werden. Daran erinnern zwei Autoren aus dem niederländischen Enschede, als sie die Ergebnisse der BIOSCIENCE-Studie kommentierten.

In der Studie waren mehr als 1.000 Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) bzw. akutem Koronarsyndrom (ACS) mit einem ultradünnen, mit einer bioresorbierbaren Polymer-Matrix beschichteten, Sirolimus-freisetzenden Stent behandelt worden. Das Vergleichskollektiv bildeten 1.000 Patienten, die einen dünnen, mit einer nicht resorbierbaren Polymer-Matrix beschichteten, Everolimus-freisetzenden Stent implantiert bekommen hatten.

Bezüglich des primären kombinierten Endpunkts, des kumulativen Therapieversagens an der Zielläsion (Herztod, Myo-

kardinfarkt, Revaskularisierungseingriff) unterschieden sich die beiden Therapiearme fünf Jahre nach der Intervention nicht. Gleiches galt für verschiedene Sicherheits-Endpunkte.

Besonders kritisch bezüglich des Thromboserisikos ist das Zeitfenster zwischen zwölf und 24 Monaten nach der Implantation, da bei vielen Patienten in diesem Zeitraum die duale plättchenhemmende Therapie endet. **LO**

von Birgelen C et al.: Late clinical outcome of stent trials: a matter of life or death? *Lancet* 2018; 392 (10149): 713-4

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190684

Intimarzt



Mit der App der Smart Health Heidelberg GmbH erhalten Anwender anonym und innerhalb weniger Stunden eine Beurteilung von Auffälligkeiten im Intimbereich. Die Befundung erfolgt durch einen deutschen Facharzt für Geschlechtskrankheiten mit mindestens zehn Jahren Praxiserfahrung. Die Anwender machen Fotos von den betroffenen Körperregionen sowie Angaben zur Symptomatik. Die Bild-Text-Datei wird an den Facharzt übermittelt, der daraufhin eine Handlungsempfehlung gibt (pro Beratungsanfrage fällt eine einmalige Servicegebühr von 24,95 € an). Die App ist ein von der Landesärztekammer Baden-Württemberg genehmigtes Produkt (kostenlos für iOS und Android).

Rheuma-VOR



Die unter Leitung der Universitätsmedizin Mainz entwickelte App ist ein Instrument zur Früherkennung rheumatischer Erkrankungen und richtet sich primär an Hausärzte. Anhand eines digitalen Fragebogens machen Patienten mit Verdacht auf Rheuma Angaben zu ihrem Befinden. Anschließend werden die Daten an die Rheuma-VOR-Koordinationszentrale übermittelt und dort geprüft, woraufhin ein zeitnaher Termin bei einem Rheumatologen vermittelt wird. Ziel ist, dass Patienten mit ernsthaftem Verdacht auf Rheuma schneller einen Termin beim Facharzt und ggf. eine möglichst frühzeitige Behandlung erhalten (kostenlos für iOS und Android).

Pollen



Nicht die einzige App ihrer Art, dennoch gut durchdacht und übersichtlich gestaltet: Die Anwendung wurde vom österreichischen Pollenwarndienst der Medizinischen Universität Wien entwickelt und stellt die Pollenvorhersage für die nächsten drei Tage zur Verfügung. Anhand eines Beschwerdetagebuchs können sich Allergiker Belastungsvorhersagen für alle gängigen Allergene erstellen lassen. Die Daten lassen sich als Diagramm speichern und können beim Arztbesuch vorgezeigt werden (kostenlos für iOS).

PRAXIS-TIPP

Saunieren verbessert arteriellen Gefäßstatus

Wer sich auf die Schwitzbank legt, profitiert langfristig von einem geminderten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Schon ein einmaliger Saunagang zeigt positive Effekte auf die arterielle Gefäßsteifigkeit.

102 asymptomatische im Schnitt 51,9 Jahre alte Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor ließ man ein 30-minütiges Bad in einer traditionellen finnischen Sauna ($73 \pm 2^\circ \text{C}$) nehmen, inklusive zweiminütiger Pause nach 15 Minuten. Es folgte eine halbstündige Ruhephase bei Raumtemperatur.

Während die mittlere Pulswellengeschwindigkeit vor dem Saunagang bei 9,8 m/s lag, wurde direkt hinterher eine Abnahme auf 8,6 m/s verzeichnet. Nach der halbstündigen Ruhephase lag der Wert bei 9,0 m/s. Bestätigt wurde die erhöhte Gefäßelastizität außerdem durch die Reduktion des Augmentations-Index (9,8 vor dem Saunie-

ren, 4,1 unmittelbar danach sowie 7,8 nach der Ruhepause).

Ferner wurde nach dem Saunagang eine akute Blutdrucksenkung festgestellt. So fielen systolischer und diastolischer Blutdruck von 137 bzw. 82 mmHg auf 130 bzw. 75 mmHg unmittelbar nach der Wärmebehandlung. Der mittlere Arteriendruck reduzierte sich von 99 mmHg auf 94 mmHg. Während der systolische Wert auch nach der Ruhephase niedrig blieb, kletterten der diastolische Blutdruck und der mittlere Arteriendruck wieder in die Höhe (81 bzw. 96 mmHg). **RG**

Lee E et al.: Sauna exposure leads to improved arterial ... Eur J Prev Cardiol 2018; 25(2): 130-8
Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190731

Obstruktiv oder nicht-obstruktiv?

Angina pectoris – vom Imaging zur Diagnose

Über die Hälfte aller Patienten mit pectangiformen Beschwerden, bei denen der Verdacht auf eine stenosierte koronare Herzerkrankung (KHK) besteht, zeigen in der Koronarangiographie keine relevanten Stenosen. Für den Kardiologen sind Patienten mit einer nicht-obstruktiven KHK immer noch eine diagnostische und therapeutische Herausforderung.

Bei Patienten mit mikrovaskulärer Dysfunktion (MVD) ist eine alleinige Darstellung der Koronar Anatomie unzureichend, betonte Prof. Schulz-Menger, Berlin, auf einer Veranstaltung von Berlin-Chemie. Die Diagnosestellung kann einerseits anhand nicht-invasiver Verfahren wie Kardio-CT und Stress-MRT erfolgen. Invasive Methoden umfassen die Messung der koronaren Flussreserve (FFR) und die intrakoronare Provokationstestung mit Acetylcholin.

Bislang gibt es keine einheitlichen Therapieempfehlungen für eine medikamentöse Behandlung der MVD. Daher ist

eine strenge Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes Typ 2) notwendig. Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt zudem eine antianginöse Therapie, u.a. mittels Ranolazin, wodurch die Anzahl ischämischer Attacken reduziert und somit die Lebensqualität der betroffenen Patienten gesteigert werden kann. **RG**

FACHPRESSEKONFERENZ „Abenteuer Diagnose: Welches Imaging für meine Patienten mit Brustschmerz?“, Mannheim, 25.4.2019, Veranstalter: Berlin-Chemie
Ranolazin: Ranexa®
Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190666



Schmerzen
und Wohlbefinden
gebessert²

Langfristige
Wirksamkeit
bewiesen¹

Tägliche
gute On-Zeit
erhöht³

Motorische
Funktionen
verbessert¹

EIN PRÄPARAT, ZWEI WIRKWEISEN, VIER VORTEILE.

XADAGO® - Zusatztherapie zu Levodopa
für Ihre Parkinson-Patienten.⁴

XADAGO

(Safinamid)

Zambon

1. Borgohain R, et al. (Study 018) Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to Levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2014; 29(10):1273-80. 2. Cattaneo C, et al. Long-term Efficacy of Safinamide on Parkinson's Disease Chronic Pain. *Adv Ther.* 2018 Apr;35(4):515-522. 3. Borgohain R, et al. (Study 016) Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Movement Disorders* 2014; 29(2):229-237. 4. XADAGO Fachinformation.

Xadago® 50mg Filmtabletten; Xadago® 100mg Filmtabletten ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. **Wirkstoff:** Safinamidmesilat (50 mg bzw. 100 mg Safinamid/Filmtablette). **Sonst. Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Croscopolid Typ A, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Macrogol 6000, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Muscovit (E555). **Anwendungsgebiet:** Behandlung der idiopath. Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatzth. zu einer stab. Dosis Levodopa (als Monoth. od. in Komb. mit anderen Parkinson-Arzneim.) bei erw. Patienten im mittleren bis Spätstadi. mit Fluktuationen. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichk. gegen Safinamidmesilat od. gegen einen sonst. Bestandteil. gleichz. Behandl. m. anderen Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern gleichz. Behandl. m. Pethidin, schwere Beeintr. d. Leberfunktion, Albinismus, Netzhautdegeneration, Uveitis, erbl. bedingte Retinopathie, schwere progressive diabet. Retinopathie. **Nebenwirkungen:** Das Auftreten schwerv. Nebenwirkung, bei gleichzeit. Anw. von SSRIs, SNRIs, trizykl. / tetrazykl. Antidepressiva u. MAO-Hemmern ist bekannt, z.B. hypertensive Krise, malignes neurolept. Syndrom, Serotonin-Syndrom u. Hypotonie. Berichte über Wechselw. b. gleichzeit. Anw. v. MAO-Hemmern u. Sympathomimetika liegen vor. **Häufig:** Schlaflosigkeit; Dyskinesie, Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Parkinson-Krankheit; Katarakt; orthost. Hypotonie; Übelkeit; Stürze. **Gelegentlich:** Harnwegsinfekt.; Basalzellkarzinom; Anämie, Leukopenie, Anomalie d. roten Blutk.; vermind. Appetit, Hypertriglyceridämie, erhöht. Appetit, Hypercholesterolemie, Hyperglykämie; Halluzinationen, Depressionen, anomale Träume, Angst, Verwirrheitszust., Affektlabilität, gesteigerte Libido, Psychosen, Unruhe, Schlafstör.; Parästhesie, Gleichgewichtsstör., Hypoästhesie, Dystonie, Kopfschwe., Dysarthrie, Synkopen, kognit. Stör.; Visustrübung, Skotom, Diplopie, Photophobie, Erkrank. d. Netzhaut, Konjunktivitis, Glaukom; Vertigo; Tachyklopfen, Tachykardie, Sinusbradykardie, Arrhythmien; Hypertonie, Hypotonie, Krampfadern; Husten, Dyspnoe, Rhinorrhoe; Verstopf., Dyspepsie, Erbrechen, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Gastritis, Flatulenz, abdominale Distension, Speichelhypersekretion, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphthöse Stomatit.; Hyperhidr., allgem. Juckreiz, Photosensibilität, Erythem; Rückenschmerzen, Arthralgia, Muskelspasm., Muskelrigidität, Schmerzen i. d. Extremitäten, Muskelschwäche, Gefühl d. Schwere; Nykturie, Dysurie; erektil. Dysfunkt.; Fatigue, Asthenie, Gangstör., peripheres Ödem, Schmerzen, Hitzegefühl, Gewichtszunahme, im Blut erhöht: Kreatinphosphokinase/Triglyceride/Blutzuckerspiegel/Harnstoff/alkalische Phosphatase/Bikarbonat/Kreatinin, EKG m. verl. QT-Zeit, anomaler Leberfunkt.test, anomale Urinanalysewerte, erhöht. od. erniedr. Blutdruck, anomaler ophthalmolog. Diagnostest; Fußfraktur. **Selten:** Bronchopneumonie, Furunkel, Nasopharyngitis, Pyodermie, Rhinitis, Zahninfekt., Virusinfekt.; Akrochordon, melanozytärer Nävus, seborrhoische Keratose, Hautpapillom; Eosinophilie, Lymphopenie; Kachexie, Hyperkalämie; Zwangsstör., Delirium, Desorientiertheit, Illusionen, impulsives Verhalten, Libidoverl., Zwangsgedanken, Paranoia, vorzeit. Ejakulation, Schlafattacken, soziale Phobie, Suizidged.; Koordinationsstör., Aufmerksamkeitsstör., Dysgeusie, Hyporeflexie, radikuläre Schmerzen, Restless-Legs-Syndr., Sedierung; Amblyopie, Chromatopsie, diabet. Retinopathie, Erythroptose, Augenblutung, Augenschmerzen, Augenlidödem, Hypermetropie, Keratitis, gesteig. Tränsekretion, Nachtblindheit, Papillenödem, Presbyopie, Strabismus; Myokardinf.; arterieller Spasm., Arteriosklerose, hypertens. Krise; Bronchospasm., Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen und Spasm.; Magengeschwür, Würgen, Blutungen i. oberen Gastrointestinaltr.; Hyperbilirubinämie; Alopezie, Blasen, Kontaktdermatitis, Dermatoze, Ekchymose, lichenode Keratose, nächtl. Schwitzen, Hautschmerzen, Pigmentstör., Psoriasis, seborrh. Dermatitis.; Spondylitis ankylosans, Flankenschmerzen, Gelenkschwell., Schmerzen d. Skelettmuskulatur, Myalgie, Nackenschmerzen, Osteoarthritis, Synovialzyste; Hamdrang, Polyurie, Pyurie, verzög. Harnfluss; benigne Prostatatyperplasia, Erkrankungen d. Brust, Brustschmerzen; vermind. Arzneimittelwirksamk., Arzneimittelunverträglichk., Kältegefühl, Krankheitsgefühl, Pyrexie, Xerosis; i. Blut erniedr.: Kalzium/Kalium/Cholesterin, erhöhte Körpertemp., Herzgeräusche, anomales Belastungs-EKG, Hämatokrit erniedr., Hämoglobin erniedr., INR-Wert erniedr., Lymphozytenzahl erniedr., Blutplättchenzahl erniedr., Lipoprotein niedriger Dichte erhöht; Prellungen, Fettembolien, Kopfverletzungen, Verletzungen des Mundes, Verletzungen des Skelettsystems; Spielsucht. Weitere Informationen siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand:** August 2017. **Zambon S.p.A., Via Lillo del Duca 10, 20091 Bresso (MI), Italien.**
Deutscher Repräsentant: Zambon GmbH, Lietzenburger Straße 99, 10707 Berlin.

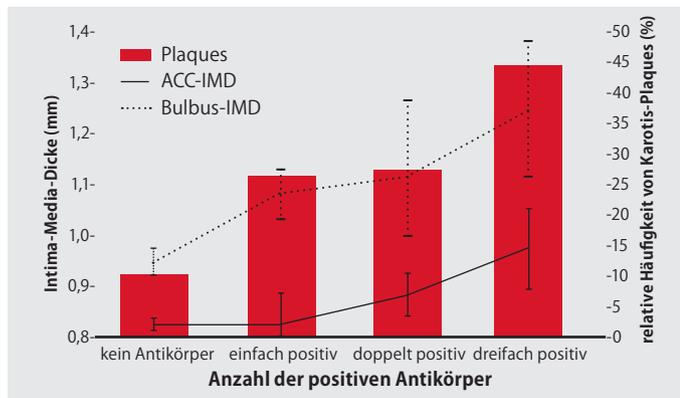


Abb. 1: Allgemeine Intima-Media-Dicke der Arteria carotis (ACC-IMD), Intima-Media-Dicke im Bereich des Bulbus (Bulbus-IMD) sowie Prävalenz an Karotis-Plaques in AAP-Carriern und APS-Probanden

Subklinische Arteriosklerose

Risikomarker Antiphospholipid-Antikörper

Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) ist als eine erworbene Form von Thrombophilie bekannt. Es geht mit venösen und arteriellen Thrombosen einher. Was aber bedeuten positive Antiphospholipid-Werte im Serum ohne klinische Symptome?

In letzter Zeit wurde dem Zusammenhang zwischen APS und subklinischer Arteriosklerose vermehrte Aufmerksamkeit gewidmet. Um herauszufinden, ob die Antikörper per se, ohne manifeste Thrombosen, zur Arteriosklerose disponieren, rekrutierte eine italienische Arbeitsgruppe 104 Patienten mit persistierend positiven Antiphospholipiden (AAP-Träger), 221 Teilnehmer mit APS und 325 Kontrollpersonen. Es zeigte sich, dass die Intima-Media-Dicke an der Karotis in den ersten beiden Gruppen höher war als bei den Kontrollen; außerdem waren Karotis-Plaques etwa dreifach häufiger. Die Prävalenz einer pathologischen Intima-Media-Dicke war am höchsten bei APS-Probanden mit arteriellen Thrombose-Manifestationen; zwischen APS-Patienten mit venösen Thrombosen oder rezidivierenden Fehlgeburten und AAP-Patienten bestand in dieser Hinsicht kein signifikanter Unterschied. Die Korrelationen blieben auch nach Multivarianzanalysen bestehen.

Man diskutiert entzündliche und immunologische Mechanismen als Basis der Verknüpfung. Die klinische Relevanz der Befunde wird deutlich, wenn man weiß, dass eine subklinische Arteriosklerose das Risiko für einen Myokardinfarkt um 43 % erhöht. Daraus folgt, dass man bei AAP-Carriern klassische Risikofaktoren besonders strikt unter Kontrolle halten sollte. Die Gabe von ASS und von Statinen erscheint dabei sinnvoll. Auch Hydroxychloroquin könnte nützlich sein, da es die Antiphospholipid-Titer senken kann. **WE**

Di Minno MND et al.: Subclinical atherosclerosis in asymptomatic carriers of persistent antiphospholipid antibodies positivity: A cross-sectional study. *Int J Cardiol* 2019; 274: 1-6

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190741

Medikation nach Myokardinfarkt

Lücken in der Nachsorge

Europäische und US-amerikanische Fachgesellschaften empfehlen, nach einem Herzinfarkt dem Patienten die „Goldenen Fünf“ zu verschreiben: eine Kombination von zwei Plättchenhemmern (ASS plus P2Y12-Inhibitor), ein Statin, einen Betablocker und einen ACE-Hemmer oder AT1-Blocker (RAS-Hemmer). Wie gut dies längerfristig funktioniert, untersuchte nun eine niederländische Arbeitsgruppe.

Für ihre Analyse extrahierten die Wissenschaftler aus einer nationalen medizinischen Datenbank alle Fälle mit der Diagnose eines Infarkts (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI oder Infarkt ohne ST-Hebung, NSTEMI). Dabei erfassten sie auch alle verschriebenen und abgeholten Medikamente, inklusiver derer zur Infarkt-Nachbehandlung.

Tatsächlich taten sich einige Lücken bzw. Ungleichheiten in der Nachsorge auf: Von den erfassten 59.534 Patienten (mittleres Alter 67 Jahre, 66 % männlich, in 57 % ein NSTEMI) wurden 52.672 hinsichtlich der Arznei-Adhärenz nach einem Jahr analysiert. Solche mit STEMI erhielten öfter eine optimale Medikation als solche mit NSTEMI (60 gegenüber 40%). In beiden Gruppen bekamen Männer häufiger als Frauen die fünf wichtigen Arzneigruppen (43 gegenüber 37 %). Je älter die Patienten waren, desto seltener wurden ASS, P2Y12-Inhibitoren und Statine verschrieben.

Die Autoren konstatieren, dass in den Niederlanden die Adhärenz bezüglich einer sekundärprophylaktischen Medikation nach Infarkt bei Frauen sowie bei jungen wie auch älteren Patienten unter dem Durchschnitt liegt. Im Besonderen gelte dies für Patienten mit NSTEMI.

Die Praxisrealität deckt sich also offenbar nicht mit den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), die fast identische Maßnahmen bei STEMI wie NSTEMI vorschlägt. Das könnte damit zusammenhängen, dass STEMI-Patienten öfter invasiv (mittels PCI) behandelt werden. Der Geschlechterunterschied könnte darauf beruhen, dass die Infarktsymptomatik bei Frauen öfter atypisch ist und dass man ihnen irrtümlicherweise ein niedrigeres Rezidivrisiko zuschreibt. Das Medikationsdefizit bei Infarktpatienten unter 45 Jahren sowie bei Senioren lässt sich wahrscheinlich ebenfalls auf eine Fehleinschätzung ihres Risikos für neue Komplikationen zurückführen.

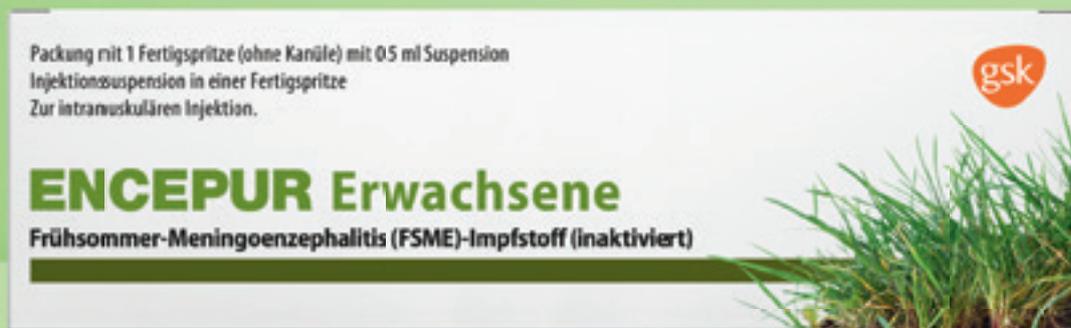
In der Studie wurde nur erfasst, welche Medikamente von den Apotheken abgegeben wurden. Ob diese tatsächlich geschluckt wurden, blieb offen. Die Zahl der Fälle, in denen ein Präparat wegen Kontraindikationen nicht genommen oder wegen Unverträglichkeit abgesetzt wurde, ließ sich mit diesem Studiendesign nicht ermitteln. **WE**

Eindhoven DC et al.: Age and gender differences in medical adherence after myocardial infarction: Women do not receive optimal treatment – The Netherlands claims database. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 181-9

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190742

ALL S IM GRÜN N B R ICH

EINFACH 1 Impfstoff für alle Patienten ab 12 Jahren¹
... ENCEPUR für den größtmöglichen Patientenkreis



EINFACH E WIE
ENCEPUR

Hohe Immunogenität. Gutes Sicherheitsprofil.

MADE IN GERMANY

Auswahl klinisch relevanter Sicherheitsinformationen zu Encepur Erwachsene, FSME-Adsorbat-Impfstoff, Suspension zur Injektion in einer Fertigspritze

Gegenanzeigen: Encepur Erwachsene darf nicht angewendet werden bei nachgewiesener, allergischer Reaktion gegen einen Bestandteil des Impfstoffs oder bei einer akuten behandlungsbedürftigen Erkrankung. Die Impfung sollte frühestens 2 Wochen nach Genesung durchgeführt werden. Eine mit einer Komplikation verlaufene Impfung ist bis zur Klärung der Ursache eine Kontraindikation gegen eine nochmalige Impfung mit dem gleichen Impfstoff. Dieses gilt insbesondere für Nebenreaktionen, die sich nicht auf die Impfstelle beschränken. **Warnhinweise:** Darf nicht intravasal injiziert werden. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Vorübergehende Schmerzen am Injektionsort, allgemeines Unwohlsein, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen. Für eine vollständige Auflistung der Gegenanzeigen, Warnhinweise und Nebenwirkungen siehe Fachinformation.

Encepur Erwachsene, FSME-Adsorbat-Impfstoff, Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Wirkstoff: FSME-Virus, inaktiviert. **Zusammensetzung:** 1 Impfdosis (0,5 ml) enthält: FSME-Virus, Stamm K23 (inaktiviert) 1,5 µg, hergestellt in primären Hühnerfibroblasten-Zellkulturen, adsorbiert an hydratisiertes Aluminiumhydroxid (0,3–0,4 mg Al³⁺). Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Saccharose, Trometamol, Spuren von Chlortetracyclin, Gentamicin, Neomycin, Formaldehyd und kann Rückstände von Eiern und Hühnerproteinen enthalten. **Anwendungsgebiete:** Aktive Immunisierung von Personen ab 12 Jahren gegen Frühsummer-Meningoenzephalitis (FSME). **Gegenanzeigen:** Encepur Erwachsene darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil des Impfstoffs oder bei einer akuten behandlungsbedürftigen Erkrankung. Die Impfung sollte frühestens 2 Wochen nach Genesung durchgeführt werden. Eine mit einer Komplikation verlaufene Impfung ist bis zur Klärung der Ursache eine Kontraindikation gegen eine nochmalige Impfung mit dem gleichen Impfstoff. Dieses gilt insbesondere für Nebenreaktionen, die sich nicht auf die Impfstelle beschränken. **Nebenwirkungen: Sehr häufig:** Schmerzen an Injektionsstelle, Unwohlsein, Myalgie, Kopfschmerzen. **Häufig:** Erythem, Ödem an Injektionsstelle, Arthralgie, Fieber ≥ 38 °C, Übelkeit, grippeähnliche Beschwerden. **Gelegentlich:** Erbrechen. **Weitere Nebenwirkungen, deren Häufigkeit nicht abschätzbar ist:** Lymphadenopathie, Allergische Reaktionen (z. B. generalisierte Urtikaria, Angioödem, Stridor, Dyspnoe, Bronchospasmus, Hypotonie) und andere Kreislaufreaktionen (möglicherweise einhergehend mit vorübergehenden, unspezifischen Sehstörungen), sowie vorübergehende Thrombozytopenie, die auch schwer ausgeprägt sein kann; Parästhesie

(z. B. Taubheit, Kribbeln), Schwindel, Präsynkope, Synkope, Durchfall; Arthralgie und Myalgie im Nackenbereich können auf Meningismus hindeuten. Diese Symptome sind selten und klingen innerhalb weniger Tage ohne Folgeschäden ab. Gelegentlich Granulom an der Injektionsstelle mit Serombildung; Müdigkeit, Asthenie. **Verschreibungspflichtig. Stand:** Januar 2019. **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 80700 München, www.glaxosmithkline.de**

Weitere Informationen über das Arzneimittel: Dosierung und Art der Anwendung: 3 Impfdosen (je 0,5 ml) intramuskulär, 2. Dosis 14 Tage bis 3 Monate nach der 1. Dosis, 3. Impfung 9–12 Monate nach der 2. Dosis. Hinweise zum Schnellimpfschema und zu Auffrischimpfungen siehe Fach- u. Gebrauchsinformation. **Weitere Warnhinweise laut Fachinformation:** Der Impfstoff darf unter keinen Umständen intravasal injiziert werden. Bei unbeabsichtigter intravasaler Verabreichung können Reaktionen bis zum Schock auftreten. Wie bei jedem Impfstoff wird möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort erzielt und es können psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion auftreten (z. B. Synkope). Die Impfindikation ist bei Personen, bei denen schwere neurologische Erkrankungen vorliegen, besonders sorgfältig zu stellen. Nicht wirksam gegen andere durch Zecken übertragbare Krankheiten. Bei bekannter Latex-Überempfindlichkeit bei *Fertigspritze ohne feste Nadel/Kanüle:* Auch wenn in der Verschlusskappe der Spritze kein Naturkautschuklatex nachweisbar ist, kann eine sichere Anwendung von Encepur Erwachsene bei Personen, die gegenüber Latex empfindlich sind, nicht sicher belegt werden. DE/ENC/0003/15(4) Mar2019

Alternative prognostische Marker

Diagnostik bei diabetischer Ketoazidose

Eine retrospektive Studie prüfte die Aussagekraft von Serum-Elektrolyten im Vergleich zur venösen Blutgasanalyse im Monitoring des Säure-Basen-Haushalts während der Behandlung einer pädiatrischen diabetischen Ketoazidose (DKA).

Zu diesem Zweck wurden der venöse pH-Wert (vpH), die Anionenlücke (AL), das Serumbikarbonat (HCO_3) und die Glukosekonzentration von 263 Patienten (fünf bis 15 Jahre) mit diabetischer Ketoazidose bei neuauftretendem Diabetes analysiert. Definiert wurde eine DKA bei einer Serumglucose ≥ 200 mg/dL und $\text{vpH} < 7,30$. Von einer Rückbildung der DKA wurde ab einem $\text{vpH} \geq 7,30$ und einer $\text{AL} \leq 18$ mmol/L ausgegangen.

Bei milder DKA ($\text{vpH} < 7,30$) schloss sich die AL erst nach der Normalisierung des vpH. Bei moderater oder schwerer DKA ($\text{vpH} < 7,20$ bzw. $< 7,10$) kam es bereits vor der Normalisierung des vpH zum Schluss der AL. Ein $\text{HCO}_3 > 15$ mmol/L korrelierte mit einem $\text{vpH} \geq 7,30$ und konnte mit einer

Sensitivität von 76% und einer Spezifität von 85% zuverlässig den Rückgang einer diabetischen Ketoazidose prognostizieren. Ist eine venöse Blutgasanalyse nicht durchführbar, kann ein Monitoring der Serum-Elektrolyte folglich als Alternative verwendet werden. Auch ein routinemäßiges Monitoring des vpH wäre demnach überflüssig. **SB**

KOHORTENSTUDIE von Oettingen JE et al.: Resolution of ketoacidosis in children with new onset diabetes: Evaluation of various definitions. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 135: 76-84

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190147

Diabetes

ASS und kardiovaskuläre Prävention

Ein Diabetes erhöht bekanntlich die Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen. ASS reduziert zwar das Risiko okklusiver vaskulärer Erkrankungen, erhöht jedoch das Risiko für Blutungen. Die Studie ASCEND wägte beide Risiken ab.

In der Studie wurden 15.480 Diabetiker ohne Anzeichen einer kardiovaskulären Er-

krankung (CVD) mit tgl. entweder 100 mg ASS oder Placebo behandelt. Während des rund siebenjährigen Follow-up wurden in der ASS-Gruppe signifikant weniger schwere vaskuläre Ereignisse vermerkt als in der Kontrollgruppe (8,5 vs. 9,6%; $p=0,01$). Unter ASS bestand aber auch ein signifikant höheres Risiko für schwere Blutungen (4,1 vs. 3,2%; $p=0,003$). Die meisten erfolgten gastrointestinal (41,3%), an den Augen (21,1%), intrakraniell (17,2%) oder in anderen Körperregionen (20,4%). Fatale Blutungen oder hämorrhagische Schlaganfälle traten in beiden Gruppen mit gleicher Häufigkeit auf (0,2% und 0,3%, entsprechend). Es bestand zudem kein signifikanter Unterschied in der Rate des Nachweises gastrointestinaler Tumore (2% jeweils) oder anderer Krebsarten (11,6% in der ASS-Gruppe vs. 11,5% in der Placebogruppe) während des Beobachtungszeitraumes von ca. sieben Jahren. Somit wurde der absolute Nutzen von ASS auch bei Diabetikern durch die mit der Einnahme verbundene Blutungsgefahr (Anstieg von 29%) aufgewogen. **GH**

RANDOMISIERTE STUDIE ASCEND Study Collaborative Group: Effects of aspirin for primary ... *N Engl J Med* 2018; 379(16): 1529-39

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190566

ABONNEMENT

Ich möchte regelmäßig über aktuelle Studienergebnisse und neues praxisrelevantes Wissen informiert werden. Deshalb abonniere ich die **PraxisDepesche** bis auf Widerruf. Das Abonnement kann jederzeit monatlich gekündigt werden. Die Bezahlung erfolgt per Rechnung. Als Abonnent erhalten Sie auf Wunsch die Kopie einer Originalarbeit pro Heftausgabe kostenlos (Literaturservice).

Bitte wählen Sie:

- Ich möchte die **PraxisDepesche** als gedrucktes Heft per Post erhalten (Print-Ausgabe), für € 59,-/Jahr zzgl. € 15,20 Inlandspporto (€ 30,35 Auslandspporto)
- Ich möchte die **PraxisDepesche** digital als PDF per E-Mail erhalten (ePaper), für € 45,-/Jahr

Datum Unterschrift

Anrede/Titel	Vorname	Name
Straße		Hausnummer/Postfach
PLZ	Ort	
E-Mail-Adresse		
Medizinisches Interessengebiet (z. B. „Kardiologie“)		

Bitte faxen Sie den Coupon ausgefüllt an **089 / 43 66 30 - 210** oder senden ihn an: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, Paul-Wassermann-Straße 15, 81829 München.

Hinweis: Alternativ können Sie dieses Formular auch bequem online ausfüllen unter www.gfi-online.de/abo – mit der zusätzlichen Zahlungsoption „Bankeinzug“.

Insulin glargin 300 E/ml

Hypoglykämievorteil bei Nierenstörungen

Eine Reihe randomisierter klinischer Studien hat gezeigt, dass Insulin glargin 300 E/ml bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mit einem geringeren Risiko für Unterzuckerungen assoziiert ist als Insulin glargin 100 E/ml – bei vergleichbarer Senkung des HbA_{1c} . Auch Betroffene mit einer Nierenfunktionsstörung profitieren.

Dass trotz Basalinsulingabe die Blutzuckerzielwerte häufig nicht erreicht werden, liegt unter anderem an der Angst vor Hypoglykämien, erinnerte Prof. Robert Ritzel, München, auf einer Veranstaltung von Sanofi. So gaben in einer Befragung über 70% der Hausärzte und Diabetologen an, dass sie ihre Patienten intensiver behandeln würden, wenn sie keine Bedenken bezüglich möglicher Hypoglykämien hätten.

Ergebnisse aus dem EDITION-Studienprogramm zeigen für Typ-2-Diabetiker in verschiedenen Krankheitsstadien unter Insulin glargin 300 E/ml eine mindestens ebenso effektive HbA_{1c} -Senkung wie unter Insulin glargin 100 E/ml. In den Wochen 0 bis 24 war jedoch die Rate an nächtlichen bestätigten (≤ 70 mg/dl) oder schweren Unterzuckerungen um 25% niedriger als unter Insulin glargin 100 E/ml (RR 0,75); das

PRAXIS-TIPP

Anämie-Marker bei Typ-1-Diabetes

Eine mögliche systemische Folgeerkrankung im späteren Verlauf des Typ-1-Diabetes ist die Entwicklung einer Anämie. Diese tritt meist erst im späteren Krankheitsverlauf auf. Eine polnische Arbeitsgruppe machte sich auf die Suche nach prädiktiven Biomarkern für diese Folgeerkrankung.

Zwar konnten die Forscher keine neuen Anämie-Marker etablieren, sie sprachen sich jedoch für ein bereits frühzeitig beginnendes regelmäßiges Monitoring der gängigen Anämieparameter zur Erfassung von Trends bei Patienten mit Typ-1-Diabetes aus. In ihrer Studie mit 94 Kindern mit Typ-1-Diabetes (Alter $12,5 \pm 4,1$ Jahre) und einer passenden Kontrollgruppe lagen zwar die erfassten Laborwerte (u. a. Blutbild, Hepcidin- und Vitamin-B12-Konzentration) alle innerhalb der Norm, dennoch konnte im Vergleich zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Un-

terschied festgestellt werden. Denn die diabetischen Kinder wiesen eine signifikant höhere Erythrozytenverteilungsbreite (red cell distribution width, RDW) auf als die Kontrollen (13,6 vs. 12,6%).

Ein erhöhter RDW-Wert deutet in der Regel auf eine Anämie durch Eisenmangel oder eine Entzündung hin. Die Ergebnisse könnten demnach ein erstes Anzeichen für eine sich entwickelnde Anämie sein.

SB

Rusak E et al.: Markers of anemia in children with type 1 diabetes. J Diabetes Res 2018; 2018: 5184354

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190148

Risiko zu jeder Tageszeit war um 9% geringer (RR 0,91). Subgruppenanalysen zeigten, dass auch Typ-2-Diabetiker mit einer Nierenfunktionsstörung von Insulin glargin 300 E/ml im Vergleich zu Insulin glargin 100 E/ml profitieren können.

MW

SYMPOSIUM „Basale Analoginsuline der 2. Generation: Real World Evidenz versus Randomisierte Kontrollierte Studie“, im Rahmen des Kongresses „Innere Medizin fachübergreifend – Diabetologie grenzenlos“, München, 8.2.2019, Veranstalter: Sanofi

Insulin glargin: Toujeo®

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190743

Cannabisblüten nur aus NL von Bedrocan Original

PZN	Sorte	THC%	CBD%
13241716	Bedrocan	22,0	<1
13154526	Bedrobinol	13,5	<1
13154532	Bediol	6,3	8
13154549	Bedica	14,0	<1
13154555	Bedrolite	<1	9

Alle Sorten lieferbar!

Natürlich von ACA Müller GmbH • Bestellfax: 07731-1862715
EU-GMP – zertifiziert, zuverl., Analytik und Freigabe!



Von der NAFLD zur NASH und zur Leberzirrhose

Den Circulus vitiosus durchbrechen

Die nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) kann man getrost als Volkskrankheit bezeichnen. Kandidaten sind alle Menschen mit Hyperlipidämie, Adipositas oder Typ-2-Diabetes. Wird die Verfettung zur Steatohepatitis (NASH), dann droht die Zirrhose.

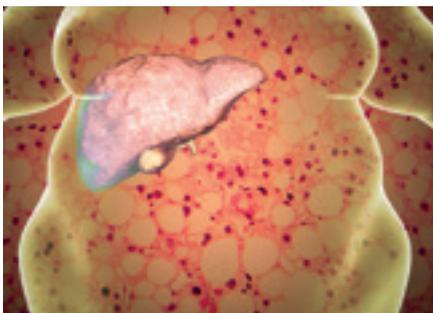
Weltweit leiden etwa 25% aller Erwachsenen an einer NAFLD. Die Krankheit ist eng mit dem metabolischen Syndrom assoziiert. Bei der Leberbiopsie zeigen sich in 2 bis 7% der Fälle histologische Veränderungen im Sinne einer Entzündung (nicht alkoholische Steatohepatitis). Im weiteren Verlauf kann es zu Fibrose und Zirrhose kommen, samt deren Komplikationen, zu denen auch das Leberzellkarzinom gehört. Derzeit ist die NASH in den USA nach der Hepatitis C der zweithäufigste Anlass für eine Lebertransplantation.

Zur Diagnose einer NAFLD gehört der Nachweis einer Leberverfettung (durch Bildgebung oder Histologie), ohne dass eine sekundäre Ursache vorliegt (Alkoholismus, Hepatitis C, Morbus Wilson, hepatotoxische Medikamente). Methoden, um nicht invasiv eine fortgeschrittene Leberfibrose (bridging fibrosis oder Zirrhose) zu identifizieren, befinden sich in Entwicklung. Betroffene Patienten sollten einer Leberbiopsie unterzogen werden und eventuell eine Pharmakotherapie erhalten.

Aktuelle Empfehlungen

Im Jahr 2018 wurde eine aktualisierte Leitlinie zu diesem Thema publiziert. Darin wird vorgeschlagen, bei einer zufällig entdeckten Leberverfettung (die Frage ist, wie) eines Patienten, der weder einschlägige Symptome noch pathologische Leberlaborwerte hat, nach metabolischen Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes oder Hyperlipidämie oder anderen Ursachen zu suchen. Dazu gehören ein ungesunder Alkoholkonsum und bestimmte Medikamente.

■ Eine routinemäßiges Screening auf NAFLD bei Hochrisikopatienten wird nicht empfohlen, weil die nicht invasive Diagnostik unsicher ist und die Therapieoptionen begrenzt sind.



Ein gesunder Lebensstil ist von elementarer Bedeutung, um Komplikationen abzuwenden

■ Zum Erkennen einer beginnenden Leberfibrose werden Scores wie FIB-4 (Alter, GOT, GPT, Thrombozyten) oder NFS (zusätzlich Body Mass Index und Albuminwert) vorgeschlagen.

■ Eine fortgeschrittene Fibrose lässt sich mittels VCTE (vibration-controlled transient elastography) oder MRE (magnetic resonance elastography) erkennen.

■ Gewichtsabnahme eignet sich, um die Steatose zur Rückbildung zu bringen; man erreicht sie mit Kalorienreduktion, ggf. kombiniert mit erhöhter körperlicher Aktivität.

■ Pharmakologische Interventionen kommen nur in Betracht, wenn eine NASH per Biopsie nachgewiesen wurde und bereits eine fortgeschrittene Fibrose besteht.

■ Statine können eingesetzt werden bei NAFLD, NASH und kompensierter Leberzirrhose infolge von NASH.

Skeptische Einschätzung

Die Qualität der Leitlinien wird der Relevanz des Krankheitsbildes nicht gerecht, so das Urteil der Studienautoren. Sie bewerten die Transparenz, den Umgang mit Interessenskonflikten, die Zusammensetzung des Leitliniengremiums, die Darstellung der Evidenz und das externe Review als mangelhaft.

Zur Diagnostik erläutern die Kommenta-

toren, dass die Instrumente NFS und FIB-4 eine fortgeschrittene Leberfibrose ähnlich sicher anzeigen wie die Elastizitätsmessung mit Kernspin (MRE).

Eckpunkte der Therapie sind Gewichtsreduktion durch Diät und reichlich körperliche Betätigung. Die Leitlinie bescheinigt einer Gewichtsabnahme von 5 bis 7% eine Stabilisierung oder Besserung der Fibrose; Abnehmen um 10% soll alle histologischen Merkmale einer NASH reduzieren.

Wenn in diesem Kontext von medikamentöser Therapie die Rede ist, geht es meist um Pioglitazon. In einer multizentrischen Studie mit NASH-Patienten ohne Diabetes fand man unter 30 mg/d des Antidiabetikums eine signifikante Besserung von Steatose-Kriterien (allerdings eine noch stärkere unter 800IU/d Vitamin E). Eine weitere Studie bestätigte den Pioglitazon-Effekt bei NASH. Wenn man an eine solche Medikation denkt, sollte man aber an das Risiko für Herzinsuffizienz und von Langzeitschäden am Knochen denken. Auch Vitamin E ist nicht völlig unbedenklich; dessen Gabe wurde vereinzelt mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Die Leitlinie ermahnt aus diesen Gründen, eine der genannten Interventionen nur bei sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiken vorzuschlagen, und nur bei bioptischem Nachweis einer NASH. Zur Leberblindpunktion wird ansonsten vor allem in Fällen geraten, in denen die Ätiologie einer Leberverfettung mit Fibrose anders nicht eindeutig geklärt werden kann.

Vergleich mit anderen Guidelines

Die US-Empfehlungen zur NAFLD ähneln denen des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Beide Dokumente betonen die Rolle von metabolischem Syndrom und Typ-2-Diabetes und stellen eine Verbindung zur kardiovaskulären Mortalität her; beide sprechen sich für Statin-Gabe aus, solange keine dekompensierte Leberzirrhose vorliegt. Man ist sich einig in der Bedeutung eines gesunden Lebensstils. Die Autoren argumentieren allerdings, dass der Nutzen einer mediterranen Ernährung deutlicher

betont werden sollte.

Unterschiede gibt es bei den Empfehlungen medikamentöser Maßnahmen. Nach den US-Leitlinien eignet sich Pioglitazon für alle NASH-Patienten mit bioptisch gesicherter Diagnose, mit oder ohne Diabetes; Vitamin E sollten nur Patienten bekommen, die keinen Diabetes haben und an einer NASH ohne Zirrhose leiden. Nach NICE können alle Patienten mit fortgeschrittener Fibrose Pioglitazon oder Vitamin E erhalten.

Die europäischen Leitlinien aus dem Jahr 2016 schlagen vor, Patienten im Alter über 50 Jahren mit Typ-2-Diabetes oder metabolischem Syndrom auf NAFLD zu testen, und zwar mit Leber-Laborparametern oder sonographisch. Nach NICE sollte man schon bei jüngeren Erwachsenen entsprechend screenen. In den USA spricht man sich dagegen aus; es gebe keine ausreichende Evidenz, dass solche Untersuchungen einen langfristigen Nutzen bringen und den Aufwand wert sind. **WE**

REVIEW Paul S et al.: Diagnosis and management of nonalcoholic fatty ... JAMA 2018; 320: 2474-5
Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190569

Frage 4: Eine NAFLD

- A ist typisch für Alkoholiker
- B ist die Folge von NASH
- C korreliert mit Typ-2-Diabetes
- D setzt eine Virushepatitis voraus
- E hat eine Prävalenz von unter 1 %

Frage 5: Die NAFLD

- A diagnostiziert man palpatorisch
- B belegt man anhand der Lipase
- C lässt sich im Röntgenbild erkennen
- D geht mit Hypoglykämien einher
- E kann man mit Biopsie sichern

Frage 6: Bei NAFLD

- A ist Gewichtsabnahme wichtig
- B ist Bettruhe indiziert
- C muss Insulin verabreicht werden
- D ist Vitamin D hochwirksam
- E gibt man Chenoxcholsäure

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.praxis-depesche.de/cme.

Häufig unterdiagnostiziert

Die vielen Gesichter der Zöliakie

Schätzungen zufolge ist etwa 1 % der britischen Bevölkerung von einer Glutenintoleranz betroffen, Tendenz steigend. Die Dunkelziffer ist hoch.

Typisch für Zöliakie sind Diarrhoe, Flatulenz sowie Abdominalschmerzen. Unspezifischer sind die extraintestinalen Manifestationen (Lethargie, Schwächegefühl, Eisen- und Vitamin-D-Mangel, Zahnschmelzdefekte sowie Gedeihstörungen).

Bei Verdacht auf Zöliakie sollten Betroffene vor der Diagnosestellung keine glutenfreie Diät einleiten, da immunpathologische und histologische Veränderungen schon wenige Wochen nach Diätbeginn nicht mehr nachweisbar sind. Auch das Phänomen des „diagnostic overshadowing“ trägt zur hohen Dunkelziffer bei: Da die Glutenintoleranz gehäuft in Assoziation mit anderen Immundefekten auftritt, wer-

den die Symptome häufig der falschen Erkrankung zugeordnet. Besonders bei diesen Patienten ist eine HLA-DQ-Genotypisierung in der ersten Instanz sinnvoll, da eine Glutenunverträglichkeit bei negativem Testergebnis unwahrscheinlich ist. Während bei Erwachsenen für eine gesicherte Diagnose eine histologische Untersuchung der Dünndarmschleimhaut notwendig ist, genügt bei Kindern der Nachweis eines mind. zehnfach erhöhten Titers von IgA-anti-tTG und IgA-EMA sowie eine positive HLA-DQ-Genotypisierung. **RG**

REVIEW Thomas PC et al.: Coeliac disease in children. BMJ 2018; 363: k3932

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190681

KASUISTIK

Keine Pankreatitis, sondern ...

Als eine 18-Jährige, bei der zunächst eine chronische rezidivierende Pankreatitis diagnostiziert wurde, erneut mit akuten Bauchschmerzen vorstellig wurde, dachte man zunächst an ein Rezidiv. Doch der wahre Grund war ein ganz anderer.

Die Patientin war in den letzten fünf Monaten mehrmals wegen starker Bauchschmerzen stationär behandelt worden. Bei erhöhten Lipasewerten wurde trotz negativem Bildbefund die Diagnose einer chronisch rezidivierenden Pankreatitis gestellt. Ein Gallenstein wurde nachgewiesen und entfernt, außerdem eine Stenose des Pankreassphinkters vermutet und ein Stent implantiert. Jetzt stellte sich die Frau erneut wegen Übelkeit, Erbrechen sowie Obstipation, Gewichtsverlust und heftigen Unterbauchschmerzen vor. Es fielen eine Tachykardie, Hypertonie und eine Abwehrspannung auf. Die Lebertransaminasen waren leicht erhöht, die Lipase zunächst normal,

dann steigend. So wurde zunächst an ein Rezidiv der Pankreatitis gedacht und eine entsprechende Therapie eingeleitet. Eine Verbesserung der Symptomatik blieb aus und in den darauffolgenden Tagen entwickelte sich eine neurologische Symptomatik mit Somnolenz, Muskelschwäche und Parästhesien. Nun erinnerte man sich daran, dass der Mutter der Patientin bei einem früheren Krankenhausaufenthalt ein roter Urin aufgefallen war. Die jetzt geäußerte Verdachtsdiagnose akute intermittierende Porphyrrie konnte bestätigt werden. **PS**

KASUISTIK Corden MH et al.: An 18-year-old with acute-on-chronic abdominal pain. Pediatrics 2018; 141: 5

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190675

Bakteriophagen fördern *Pseudomonas*-Infektionen

Häufig finden sich bei Patienten mit einer *Pseudomonas*-Infektion zusätzlich Bakteriophagen in den betroffenen Wunden. Die Phagen werden von den Pseudomonaden freigesetzt und begünstigen das bakterielle Wachstum. Verglichen mit Phagen-freien *Pseudomonas*-Infektionen dauert die Wundheilung unter Phagen-Beteiligung deutlich länger. Grund könnte die fälschliche Umstellung des Immunsystems auf antivirale statt antibakterielle Abwehrmechanismen sein.

Sweere JM et al., *Science* 2019; 363(6434)

Tote Schweinehirne reaktiviert

US-Forscher entwickelten einen Apparat, der es ermöglicht, Schweinehirne post mortem mit einer blutähnlichen Lösung zu versorgen – mit erstaunlicher Wirkung: Vier Stunden nach dem Tod der Tiere regenerierten sich Nervenzellen und die Gehirne zeigten metabolische Aktivität (Sauerstoff- und Glucoseverbrauch). Das EEG zeigte jedoch keine globale elektrische Aktivität, weshalb von einem „lebenden“ Gehirn noch lange keine Rede sein kann.

Vrselja Z et al., *Nature* 2019; 568(7752): 336-43

Bakterieller Schutz vor Salmonellen

Das Darmbakterium *Mucispirillum schaedleri* schützt Mäuse vor Salmonellen-Infektionen, wie Forscher nun herausfanden. Verglichen mit Mäusen ohne *M. schaedleri*, zeigten Salmonellen ein eingeschränktes Wachstum sowie eine reduzierte Virulenzfaktor-Bildung, wenn sie sich in einem mit *M. schaedleri* besiedelten Wirt befanden.

Herp S et al., *Cell Host Microbe* 2019; Epub Apr 15; doi: 10.1016/j.chom.2019.03.004

Pflanzenextrakte gegen Ösophaguskarzinom

Auf Mauritius fanden Forscher drei Pflanzenarten, die in Zellkultur eine akute zytotoxische Wirkung gegen Plattenepithelkarzinome des Ösophagus zeigten. Die Extrakte der Pflanzen *A. integrifolia*, *E. tinifolia* und *L. glauca* hemmten die Proliferation der Tumorzellen und führten zum Zelltod. Weitere Untersuchungen ergaben, dass die Pflanzen den AMPK-Signalweg aktivierten, der normalerweise bei Nährstoffmangel den Metabolismus und die Zellteilung stoppt.

Rummun N et al., *Acta Naturae* 2019; 11(1): 81-90

PRAXIS-TIPP

Leberzirrhose – Varizen im Visier

Goldstandard zur Detektion ösophagealer Varizen ist die Ösophagogastroduodenoskopie (EGD). Da sie aber ein gewisses Komplikationsrisiko birgt und auch nicht ganz billig ist, sucht man nach minimal- oder nicht-invasiven Screening-Alternativen. Eine zuverlässige Variante ist die Elastographie der Milz.

Nach den aktuellen Baveno-VI-Leitlinien kann bei Patienten mit kompensierter fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung auf eine EGD verzichtet werden, wenn sie eine Lebersteifigkeit < 20 kPa und eine Plättchenzahl > 150.000/μL aufweisen. Die Kombination der beiden Parameter erwies sich in Studien als ein hochsensitiver Test für die Detektion ösophagealer Varizen, allerdings mit nur mäßiger Spezifität. Eine gute Alternative bietet die Kombination von Plättchenzahl und einer Elastographie der Milz. In Vergleichsstudien zeigte diese bei der Varizenevaluation eine höhere Sen-

sitivität und Spezifität als eine Elastographie der Leber (88 vs. 83% bzw. 78 vs. 66%). Bei einem Cutoff von 18,9 kPa erreichte die Kombination beider Elastographien sogar einen negativen Prädiktionswert von 100%.

Einziges zuverlässiges bildgebendes Verfahren zur Visualisierung von Ösophagusvarizen ist nach aktuellem Erkenntnisstand die CT (Sensitivität 87%, Spezifität 88%). Die Genauigkeit der Kapselendoskopie ist bisher nicht eindeutig evaluiert.

OH

Karatzas A et al.: Non-invasive screening for esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol* 2018; 31(3): 305-14
Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190668

HCV-Elimination

Alle Therapielücken geschlossen

Über die aktuelle Versorgungssituation von mit Hepatitis-C(HCV)-infizierten Patienten diskutierten Experten auf einer Veranstaltung von Gilead. Im Fokus standen pangenotypische Therapieregime, mit welchen Heilungsraten von über 95% erreicht werden können.

So steht für therapienaive Patienten ohne Zirrhose – die größte, in Deutschland verbliebene Patientengruppe – das Single-Tablet-Regime Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) zur Verfügung. Die Kombination kann bei Infektionen mit den HCV-Genotypen 1 bis 6 und vom Fibrosestadium 0 bis hin zur dekompensierten Zirrhose eingesetzt werden (Patienten mit dekompensierter Zirrhose erhalten zusätzlich Ribavirin). In den Zulassungsstudien ASTRAL-1 bis -3 wurde ein anhaltendes virologisches Ansprechen zwölf Wochen nach Therapieende (SVR12) bei 95 bis 100% der nicht oder kompensiert zirrhotischen Patienten erzielt. Bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose wur-

de in der ASTRAL-4 Studie eine SVR12 von 94% erreicht. Mit der Dreifachkombination mit Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) wurde auch die letzte Therapielücke, nämlich Patienten, die auf direkte antivirale Agenzien nicht anhaltend angesprochen haben, geschlossen. In den Phase-III-Studien POLARIS-1 und -4 lag die SVR12 bei diesem Klientel bei 97%. Nun gilt es, bislang nicht diagnostizierte Patienten durch verstärktes Screening zu identifizieren.

OH

FACHPRESSEKONFERENZ „Der Weg zur Hepatitis-C-Eliminierung – You never walk alone“, München, 29.3.2019, Veranstalter: Gilead

Sofosbuvir/Velpatasvir: Eplclusa®

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir: Vosevi®

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190563

Colitis ulcerosa
und Morbus Crohn:
Eine chronische
Erkrankung braucht
langfristige
Wirksamkeit.^{1,2}



*Ich baue
auf die
Zukunft*



Beginnen Sie die Biologika-Therapie* darmselektiv³ –
Entyvio® als First-Line Biologikum^{4,5} mit nachgewiesener
Langzeit-Remission^{1,2,4-7} bei günstigem Sicherheitsprofil.^{1,2,8}

 **Entyvio®**
Vedolizumab

ENTSCHEIDUNG MIT PERSPEKTIVE

* Entyvio® ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschweren bis schweren aktiven Formen von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Referenzen: 1. Loftus EV Jr, et al. J Crohns Colitis 2017;11:400–411. 2. Vermeire S, et al. J Crohns Colitis 2017;11:412–424. 3. Fachinformation Entyvio®, Stand 02/2019. 4. Feagan BG, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:229–239. 5. Sands BE, et al. Inflamm Bowel Dis 2017;23:97–106. 6. Feagan BG, et al. N Engl J Med 2013;369:699–710. 7. Sandborn WJ, et al. N Engl J Med 2013;369:711–721. 8. Colombel JF, et al. Gut 2017;66:839–851.

Entyvio® 300 mg, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Wirkstoff: Vedolizumab **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Vedolizumab; nach Rekonstitution enthält 1 ml Infusionslösung 60 mg Vedolizumab. **Sonstige Bestandteile:** L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Saccharose, Polysorbat 80. **Anwendungsgebiete:** *Colitis ulcerosa:* Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. *Morbus Crohn:* Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z. B. progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation). **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Arthralgie; *Häufig:* Bronchitis, Gastroenteritis, Infektionen der oberen Atemwege, Grippe, Sinusitis, Pharyngitis, Parästhesie, Hypertonie, oropharyngeale Schmerzen, verstopfte Nase, Husten, anale Abszesse, Analfissur, Übelkeit, Verdauungsstörungen, Verstopfung, aufgeblähter Bauch, Blähungen, Hämorrhoiden, Hautausschlag, Juckreiz, Ekzem, Erythem, Nachtschweiß, Akne, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Muskelschwäche, Müdigkeit, Schmerzen in den Extremitäten, Fieber; *Gelegentlich:* Infektion der Atemwege, Vulvovaginalkandidose, Mundsoor, Herpes Zoster, Follikulitis, Reizungen an der Infusionsstelle (einschl.: Schmerzen und Reizungen an der Einstichstelle), infusionsbedingte Reaktionen, Schüttelfrost, Kältegefühl; *Sehr selten:* Pneumonie, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, verschwommenes Sehen. Bei einem Patienten mit Morbus Crohn wurde während der 2. Infusion ein schwerwiegendes unerwünschtes IR-Ereignis berichtet (die berichteten Symptome waren Dyspnoe, Bronchospasmus, Urtikaria, Hitzewallungen, Hautausschlag und erhöhter Blutdruck und Herzfrequenz), das mit Absetzen der Infusion und Behandlung mit Antihistaminika und intravenös verabreichtem Hydrocortison erfolgreich behandelt wurde. **Infektionen:** In kontroll. Studien und der Open-Label-Fortsetzungsstudie mit Vedolizumab bei Erwachsenen wurden schwerwiegende Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis (einige mit tödlichem Ausgang), Salmonellen-Sepsis, Listerien-Meningitis und Cytomegalievirus-Colitis berichtet. **Malignität:** Bisherige Ergebnisse aus dem klinischen Programm lassen nicht auf ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen schließen, jedoch war das Auftreten von Krebserkrankungen gering und die langfristige Exposition war begrenzt. Langzeituntersuchungen zur Sicherheit dauern noch an. **Wechselwirkungen sowie weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. EU-Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma A/S, Taastrup, Dänemark **Kontaktadresse d. Pharm. Unternehmens in Deutschland:** Takeda GmbH, Byk-Gulden-SträBe 2, 78467 Konstanz, Tel.: 0800 8253325, medinfo@takeda.de. Stand: 02/2019

Rosacea

Pathophysiologie und Therapie „in progress“

Ursache und Pathophysiologie der Rosacea sind weitgehend unbekannt. Neuere Befunde sprechen aber dafür, dass genetische und exogene Faktoren zur Manifestation des Leidens beitragen. Immunologische und neurogene Mechanismen spielen eine Rolle.

Bei Rosacea unterscheidet man zwischen dem erythematoteleangiektatischen, dem papulopustulären, dem phymatösen und dem okulären Subtyp. Es gibt auch atypische Manifestationen. Phymatöse Veränderungen, wie das Rhinophym und persistierende zentrofaziale Erytheme, sind maßgeblich für die Diagnose von Rosacea. Flush, Teleangiektasien, entzündliche Papeln und Pusteln können dazukommen. Schmerzen, Ödem und Trockenheitsge-



fühl sind sekundäre Merkmale. Zusätzlich gibt es Indizien, dass ein angeborenes und adaptives Immunsystem eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie spielen. Neurovaskuläre Prozesse und neurogene Entzündungen sind weitere Mitspieler.

Flush und Erythem können topisch mit Brimonidin und Oxymetazolin, aber auch mit Laser behandelt werden. Teleangiektasien sind hartnäckig; man kann Lasern und intravaskuläres Aethoxysklerol versuchen. Papeln und Pusteln sprechen auf Ivermectin, Metronidazol, Azelainsäure und Natrium-Sulfacetamid-Schwefel an. Bei fortgeschrittenen Phymata helfen oft nur Laser oder Chirurgie.

WE

REVIEW Buddenkotte J et al.: Recent advances in understanding ... F1000Research 2018; 7: 1885

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190245

Plaque-Psoriasis

Fumarat-Switch ist möglich

Bei der systemischen oralen Therapie der Plaque-Psoriasis hat man heute die Wahl zwischen einem Präparat, das aus einem Fumarat-Gemisch besteht (FAE, fumaric acid esters), und seit 2017 einer pharmakologischen Formulierung, die ausschließlich DMF (Dimethylfumarat) als einzige aktive Wirksubstanz enthält (was Vorteile aufweist, wie z. B. flexible Dosierung, wenige Labortests und geringe Kosten). Dabei kann man ohne Weiteres vom „Fumarat-Mischpräparat“ zum „DMF-Monopräparat“ wechseln.

40 Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis, die stabil auf FAE eingestellt waren, wurden im Rahmen einer Studie auf DMF umgestellt (dosisäquivalent entsprechend des DMF-Anteils im FAE-Präparat; ohne die Therapie zu unterbrechen).

Die Patienten (im Schnitt 46 Jahre alt) erhielten vor dem Präparatewechsel zwischen 120 und 480mg DMF-Anteil pro Tag für ein bis fünf Jahre vor Studienbeginn. Generell bewerteten die Patienten das Outcome des Switches von FAE auf

DMF als neutral oder positiv: Die Effektivität nach PASI (psoriasis area and severity index) war bei 34 der 37 auswertbaren Patienten gleich oder besser (bei drei von 37 verschlechterte sich der PASI durch den Präparatewechsel). Die gastrointestinale Verträglichkeit wurde von 34 der 40 Patienten als besser oder gleich angegeben.

Ein direkter Wechsel von einem Fumarat-Mischpräparat zu einem Dimethylfumarat-Monopräparat ist demnach ohne Auswaschphase, ohne Wirksamkeitsein-

KASUISTIK

Welche Operationstechnik ist besser?

Bei Hidradenitis suppurativa (HS) Stadium IV in den Achselhöhlen ist die Entfernung der betroffenen Hautpartie unter Rekonstruktion mit gesunder Haut indiziert. Die Anwendung seitlicher Thoraxarterien-Perforatoren (LTAP) und Thorakodorsalarterien-Perforatoren (TAP) erwies sich in Studien erfolgreicher im postoperativen Verlauf als andere Techniken.

Zwei Patienten mit chronischer axillärer HS, eine 38-Jährige und ein 27-Jähriger, bei denen alle medikamentösen Behandlungsoptionen ausgeschöpft waren, wurden operativ behandelt. Es erfolgte eine weiträumige Resektion des betroffenen Hautareals und eine Rekonstruktion mit gestielten Lappen der seitlichen Thoraxwand mit einem sehr guten funktionellen sowie ästhetischen Erfolg. Laut dermatologischer Pathologie wurde eine komplette Remission im behandelten Areal erreicht. Die Autoren verweisen darauf, dass für die präoperative Markierung mittels Gefäßultraschall, die sorgfältige Präparation des ausgewählten Hautlappens unter Lupenvergrößerung sowie der spannungsfreie Verschluss des Lappens von zentraler Bedeutung sind.

GH

KASUISTIK Rodriguez JM et al.: Treatment of hidradenitis suppurativa with ... Plast Reconstr Surg Glob Open 2019; 7(2): e2096

Mehr Infos:

www.praxis-depesche.de/190515

bußen und ohne wesentliche Beeinflussung der Nebenwirkungen möglich. CB

Falkvoll S et al.: Switch of psoriasis therapy from a fumaric acid ester mixture ... J Dtsch Dermatol Ges 2019; Epub Jan 15; doi: 10.1111/ddg.13749

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190389

FUMARAT- THERAPIE

20*



 **Skilarence**[®]

Dimethylfumarat

*Das erste Dimethylfumarat-Monopräparat für die Psoriasis-Therapie

Skilarence[®] 30 mg magensaftresistente Tabletten, Skilarence[®] 120 mg magensaftresistente Tabletten. **Verschreibungspflichtig. Zusammensetzung: Wirkstoff:** 1 Tablette Skilarence[®] 30 mg enthält 30 mg Dimethylfumarat. 1 Tablette Skilarence[®] 120 mg enthält 120 mg Dimethylfumarat. **Sonstige Bestandteile:** Kern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat; **Beschichtung:** Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Talkum, Triethylcitrat, Titandioxid (E171), Simethicon, **Skilarence[®] 120 mg zusätzlich:** Indigocarmin (E132), Natriumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, Schwangerschaft und Stillzeit. **Warnhinweise:** Skilarence[®] enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. **Nebenwirkungen:** **Sehr häufig:** Lymphopenie, Leukopenie, Flush-Symptomatik, Diarrhö, abdominale Distension, Bauchschmerzen, Übelkeit. **Häufig:** Eosinophilie, Leukozytose, verringerter Appetit, Kopfschmerzen, Parästhesie, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, abdominale Missempfindung, Flatulenz, Erythem, brennendes Gefühl auf der Haut, Pruritus, Fatigue, Hitzegefühl, Asthenie, erhöhte Leberenzymwerte. **Gelegentlich:** Schwindel, Proteinurie, erhöhte Serumkreatininwerte. **Selten:** allergische Hautreaktion. **Sehr selten:** akute lymphatische Leukämie, irreversible Panzytopenie. **Nicht bekannt:** progressive multifokale Leukenzephalopathie, Nierenversagen, Fanconi-Syndrom. **Stand der Information:** Mai 2018

Almirall, S.A., Ronda General Mitre, 151, 08022 Barcelona, Spanien; **Örtlicher Vertreter:** Almirall Hermal GmbH, Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek, Deutschland, www.almirall.de

60th ASH Annual Meeting

Therapie-Deeskalation – AML-Subtypisierung – Darmflora

Im Rahmen der 60. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) in San Diego wurden neue Daten zur Therapie hämatologischer Neoplasien und zur Bedeutung der Darmflora für das Komplikationsrisiko nach einer Stammzelltransplantation vorgestellt.

Die FLYER-Studie untersuchte, ob bei Patienten mit diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL) und altersadjustiertem International Prognostic Index von 0 ohne „bulky disease“ eine Deeskalation der First-line-Therapie mit sechs Zyklen R-CHOP 21 ohne Wirksamkeitseinbuße machbar ist. Denn diese Patienten haben laut der MInT-Studie unter dieser Standardtherapie eine exzellente Prognose mit einer Dreijahresrate von 95% für das progressionsfreie Überleben (PFS), erläuterte *Dr. Viola Poeschel*, Homburg/Saar.

Für FLYER wurden 592 DLBCL-Patienten im Stadium I/II mit sechs Zyklen R-CHOP 21



Patienten mit B-Zell-Lymphomen profitieren von der Verkürzung der Chemotherapie mit R-CHOP 21

Dr. Viola Poeschel,
Homburg/Saar

oder mit vier Zyklen R-CHOP 21 und zwei Zyklen Rituximab allein behandelt. Beide Therapien erwiesen sich nach median 66 Monaten beim primären Endpunkt PFS als äquieffektiv: Die Dreijahresrate war mit 94% im Kontrollarm und 96% bei deeskalierter Therapie vergleichbar. Auch beim Gesamtüberleben (OS) gab es mit 98% respektive 99% keinen signifikanten Unterschied. Das deeskalierte Regime war aber weniger toxisch: Leukopenien, Anämien und nicht-hämatologische Nebenwirkungen waren im Vergleich zu sechsmal R-CHOP 21 um rund ein Drittel reduziert.

Personalisierte AML-Therapie

In der Multicenter-Studie Beat AML hat sich die rasche genetische Subtypisierung innerhalb von maximal sieben Tagen und

die darauf basierende Therapiewahl bei neu diagnostizierten Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) als machbar und sinnvoll erwiesen. *Dr. Amy Burd*, New York, stellte vorläufige Daten von 356 in zwölf US-Zentren rekrutierten AML-Patienten vor. Voraussetzung für die Studienaufnahme ist ein genomisches Screening, primärer Endpunkt die Initiierung einer auf die Testung abgestimmten Therapie innerhalb von maximal sieben Tagen nach AML-Diagnose.

Bislang konnten 285 AML-Patienten erfolgreich genetisch typisiert werden und die Mehrheit dieser Patienten (95,8%) konnte innerhalb der geforderten sieben Tage einer personalisierten Therapie zugeteilt werden. 146 Patienten werden bereits im Phase-II-Teil der Studie mit der auf ihren AML-Subtyp abgestimmten Therapie behandelt. Eingesetzt werden experimentelle Substanzen wie den SYK-Inhi-



AML-Patienten lassen sich innerhalb von sieben Tagen einer personalisierten Therapie zuführen

Dr. Amy Burd, New York

bitor Entospletinib, den Nedd8-Inhibitor Pevonedistat und den monoklonalen Anti-CD33-Antikörper BI 836858 sowie die von der FDA zugelassenen Medikamente Enasidenib und Gilteritinib. Die ersten Studien mit BI 836858 plus Azacitidin und mit Enasidenib bei IDH2-mutierten Patienten wurden bereits abgeschlossen. Allerdings musste eine Phase-I-Studie mit Samalizumab zusätzlich zur Induktionstherapie abgebrochen werden. Zudem werden ständig neue Therapieprotokolle initiiert; der

Anteil von AML-Patienten, die einer personalisierten Therapie zugeordnet werden, wächst.

Darmflora beeinflusst Transplantationserfolg

Die häufigsten Todesursachen nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) sind Rezidive, Infektionen, Organtoxizitäten und Graft-versus-Host-Disease. Das Risiko für diese Komplikationen wird stark durch die Zusammensetzung der Darmflora bestimmt, informierte *Dr. Jonathan Peled*, New York. Er konnte nachweisen, dass das Vorhandensein von Bakterien wie *Barnesiella* und *Bacteroides* nach allogener HSZT das Outcome der Transplantation günstig beeinflusst. Dagegen geht das Vorkommen von *Enterobacteriaceae* oder *Staphylococcus* mit einer gesteigerten Mortalität und vermehrten pulmonalen Komplikationen einher.

Die Analyse von >7.000 Stuhlproben von fast 1.000 Patienten aus den USA, Europa und Japan zeigt jetzt, dass auch die Zusammensetzung des intestinalen Mik-



Die HSZT ist ein starkes Trauma für die Darmflora

Dr. Jonathan Peled,
New York

robioms vor der Transplantation den Therapieerfolg bestimmt. Bei Patienten mit geringer Diversität der Darmflora vor dieser Maßnahme war das Überleben im Vergleich zu Patienten mit hoher bakterieller Diversität deutlich verkürzt. Die Assoziation zwischen Diversität und Überleben war unabhängig von der Herkunft der Patienten. Prinzipiell waren der Artenreichtum der Darmflora ebenso wie die nachgewiesenen Bakterienarten bei allen Patienten – ob aus den USA, Europa oder Japan – sehr ähnlich. Auffällig war weiterhin, dass die Diversität des intestinalen Mikrobioms zum Zeitpunkt der Transplantation bei den Patienten aller vier Zentren stark abnahm. Diese Maßnahme scheint das intestinale Mikrobiom daher stark zu schädigen. **KA**



TECENTRIQ® ▼ + Avastin® + Carboplatin + Paclitaxel

Neu: Für das Chemotherapie-naive Nicht-Plattenepithel-NSCLC zugelassen^{1,2}

VERBINDUNGEN FÜR PATIENTEN, DIE MEHR BRAUCHEN

**BEI LEBERMETASTASEN
BEI EGFR-MUTATION***

 **TECENTRIQ®**
atezolizumab

Dem Leben verbunden.

* Nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien

1 Aktuelle Fachinformation TECENTRIQ®

2 Socinski MA et al. N Engl J Med 2018; 378: 2288-2301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948

TECENTRIQ® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (grenzach.drug_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183) oder an das Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de oder Fax: +49 6103/77-1234).

Wirkstoff: Atezolizumab. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 1200 mg Atezolizumab, entsprechend einer Konzentration von 60 mg/ml vor Verdünnung. Sonstige Bestandteile: L-Histidin, Essigsäure 99 %, Sacrose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet(e):** **Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom:** Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen. **Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom:** Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden. Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC sollten vor der Therapie mit Tecentriq zudem auch bereits entsprechende zielgerichtete Therapien erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Atezolizumab oder einen der oben genannten sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** **Monotherapie:** Harnwegsinfektionen, verminderter Appetit, Husten, Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, Rückenschmerzen, Fieber, Fatigue, Asthenie, Thrombozytopenie, Hypersensitivität, Hypothyreose, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypotonie, Pneumonitis, Hypoxie, verstopfte Nase, Bauchschmerzen, Kolitis, Dysphagie, erhöhte AST/ALT, Hepatitis, Schmerzen des Bewegungsapparates, infusionsbedingte Reaktionen, grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost, Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Nebenniereninsuffizienz, Guillain-Barré-Syndrom, Meningoenzephalitis, Pankreatitis, Hypophysitis, myasthenes Syndrom, Myokarditis, Nephritis. **Kombinationstherapie:** Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Hypothyreose, verminderter Appetit, Hypomagnesiämie, periphere Neuropathie, Dyspnoe, Übelkeit, Diarrhoe, Verstopfung, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, Fieber, Fatigue, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Stomatitis. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten.** **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: März 2019



www.krebsimmuntherapie.de

Influenza

Grippeinfektionen bei Kleinkindern

Obwohl von der WHO empfohlen und trotz Verfügbarkeit eines Impfstoffes werden in vielen Ländern Kinder noch nicht gegen Grippe geimpft. Um auf die Bedeutung einer solchen Impfung hinzuweisen, wurde jetzt eine Studie zur Epidemiologie und Krankheitslast von Influenza bei Kleinkindern vorgestellt.

Genutzt wurden Daten von gesunden Kindern im Alter von sechs bis 35 Monaten aus dem Placebo-Arm einer Phase-III-Studie zur Effizienz eines quadrivalenten Grippeimpfstoffes. Von den 2.210 Teilnehmern der Studie wurden bei 811 (36,7%) grippeähnliche Symptome (ILI, influenza-like illness) festgestellt, von denen bei 255 (31,4%) 263 Influenzaepisoden virologisch nachgewiesen werden konnten.

Die allgemeine Influenzarate betrug 11,5%, in Europa betrug sie 20,5%. Bei ungefähr einem Viertel (14,3%) der bestätigten Fälle kam es zu hohem Fieber (> 39,5° C), in weniger als 10% zu akuten Infekten der unteren Atemwege, in 6,1% zu einer akuten Mittelohrentzündung und in 1,9% zu einer Pneumonie. Behandelt wurden die meisten Grippefälle (93,2%) mit Antipyretika, Analgetika oder auch nicht-steroidalen Antirheumatika. Antibiotika wurden in 41,4%



der Fälle verschrieben.

Die Daten verdeutlichen, wie anfällig Kleinkinder für Grippe sind, und dass diese Infekte sehr oft mit schweren Krankheits-symptomen verbunden sind. Es werden auch immer noch viel zu häufig irrtümlicher Weise Antibiotika verschrieben. **GH**

El Guerche-Séblain C et al.: Epidemiology and burden of influenza in healthy children ... *BMC Infect Dis* 2019; 19: 308

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190699

Steigende Infektionszahlen

FSME-Impfung nicht vergessen!

Die Zahl der FSME-Infektionen ist im Ansteigen begriffen, ebenso wächst die Liste der Risikogebiete. Eine Impfung bietet Schutz vor der gefährlichen Erkrankung – wenn nötig schon nach wenigen Wochen.

Mit FSME infizierte Zecken werden in Deutschland immer häufiger gefunden. „Sie verbreiten sich unter anderem über Mäuse, Igel, aber auch Vögel und viele andere Tiere“, erklärte Prof. Heinz Mehlhorn, Düsseldorf, auf einer Veranstaltung von GlaxoSmithKline. Wie Mehlhorn ausführte wurde in diesem Jahr sogar schon ein Landkreis in Niedersachsen zum FSME-Risikogebiet erklärt:

Die Blut saugenden Zecken können die Flaviviren beim Stich übertragen. Daneben

gibt es noch einen weiteren – hierzulande seltenen – Infektionsweg: den Verzehr von Rohmilchprodukten von Kuh, Schaf oder Ziege. Denn auch diese Tiere werden von Zecken als Wirte akzeptiert.

„Etwa jeder zehnte an FSME erkrankte Mensch erleidet schwere neurologische Schäden“, gab Dr. Andris Schulz von GlaxoSmithKline zu bedenken. Für den Impfschutz steht eine im Impfstoffwerk Marburg hergestellte Vakzine zur Verfügung. Die Grundimmunisierung besteht

Varizella-Zoster-Impfung

Welche Impfung gegen Gürtelrose bei Älteren?

Zur Prävention von Gürtelrose bei älteren Personen wurde neben dem Lebendimpfstoff ein neuer rekombinanter adjuvantierter Totimpfstoff zugelassen. In einer Studie zeigte er eine hohe Effizienz.

Bei Patienten im Alter von ≥ 50 Jahren ließ sich mit dem Tot- im Vergleich zu dem Lebendimpfstoff die Zahl der mit Gürtelrose diagnostizierten Fälle um 85%, die Zahl der Verdachtsfälle um 63% verringern. Die erhöhte Effizienz der neuen Vakzine war jedoch mit stärkeren zwei bis drei Tage andauernden Nebenwirkungen verbunden, z.B. Schmerzen an der Injektionsstelle, Myalgie, Müdigkeit und Kopfschmerzen (relatives Risiko, RR 1,79). Bezüglich schwerwiegender Nebenwirkungen, Sicherheitsprofil oder Todesfällen unterschieden sich die beiden Impfstoffe nicht signifikant.

Es sollte aber darauf hingewiesen werden, dass die neue Vakzine zweimal verabreicht werden muss, was wegen der kurzzeitigen massiven Nebenwirkungen in manchen Fällen zum Abbruch der vollständigen Immunisierung führen könnte. Des Weiteren existieren noch keine Daten über den Langzeitschutz und zur Effizienz der Impfung in Bezug auf Post-Zoster-Neuralgien (PZN). **GH**

REVIEW Le P: Which shingles vaccine for older adults? *BMJ* 2018; 363: k4203

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190517

aus drei Injektionen; speziell für den Marburger Impfstoff existiert auch ein besonders kurzes Schnell-Impfschema mit Injektionen an den Tagen 0, 7 und 21. „Mit einer Serokonversion kann man 14 Tage nach der zweiten Dosis der Grundimmunisierung rechnen“, so Schulz. **RE**

FACHPRESSEKONFERENZ „Die Welt der Impfstoffe – FSME im Fokus“, Marburg, 6.3.2019, Veranstalter: GlaxoSmithKline

FSME-Impfstoff: Encepur®

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190395

Kälteurtikaria

Symptomatik – Diagnostik – Therapie

Bei der Kälteurtikaria bilden sich nach Kontakt mit kalter Luft, kalter Flüssigkeit oder kalten Gegenständen juckende Quaddeln auf der Haut. Kanadische Wissenschaftler haben untersucht, welche typischen Charakteristika die Betroffenen aufweisen und welche diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten zur Verfügung stehen.

Mit einer Prävalenz von 0,05% in Europa ist die Kälteurtikaria eine seltene Erkrankung, berichten die Forscher von der University of British Columbia in Vancouver. Sie betrifft hauptsächlich junge Menschen – insbesondere Frauen – und verläuft in der Regel nach einigen Jahren selbstlimitierend. Meist tritt die Symptomatik lokal begrenzt auf, schwere systemische Reaktionen sind allerdings nicht ausgeschlossen. Die Wissenschaftler werteten die Daten von 50 Patienten aus, die zwischen 2003 und 2016 im Alter zwischen zwei und 62 Jahren aufgrund einer Kälteurtikaria an einer allergologischen Praxis in Vancouver behandelt worden waren.

Häufig mit Begleiterkrankung

70% der Studienpatienten waren Frauen und 32% litten an einer weiteren physikalischen Urtikaria, beispielsweise einer cholinergen (Auslöser: körperliche Belastung, Wärme) oder dermografischen Urtikaria (Auslöser: Kratzen, Reiben). Einige Patienten berichteten über anaphylaktische Reaktionen oder ein begleitendes Angioödem und mehr als die Hälfte litt an weiteren allergischen Manifestationen, beispielsweise einer Rhinokonjunktivitis oder einem Asthma. Ein Patient hatte die Kälteurtikaria nach einem Insektenstich und zwei Patienten nach einem Infekt (EBV bzw. Pneumonie) entwickelt. In drei Fällen bestand eine positive Familienanamnese. Der Provokationstest mittels Eiswürfel fiel nur bei rund 85% der getesteten Personen positiv aus. Fast alle Patienten nahmen Medikamente ein, meist nicht sedierende Antihistaminika. Zweitlinientherapeutika, beispielsweise Omalizumab, H2-Rezeptorantagonisten sowie Natriumcromoglycin, wendeten dagegen nur wenige Patienten an.

Die Kälteurtikaria ist ein komplexes Krankheitsbild, das häufig von weiteren Urtikariaformen sowie atopischen Erkrankungen begleitet wird, schließen die Forscher. Neben der idiopathischen, möglicherweise genetisch prädisponierten Form sind sekundäre Manifestationen, beispielsweise nach Insektenstichen, Infektionen oder auf der Basis einer Kryoglobulinämie, beschrieben. Die Diagnostik liefert nicht selten widersprüchliche Ergebnisse. Therapeutisch steht neben der Vermeidung der Kälteexposition primär die Behandlung mit nicht sedierenden Antihistaminika im Vordergrund.

LO

REVIEW Stepaniuk P et al.: Review of cold-induced urticaria characteristics, diagnosis and management ... Allergy Asthma Clin Immunol 2018; 14: 85
Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190679

DIE ZUKUNFT DER INFLUENZA-IMPfung

FLUCELVAX®
TETRA
der erste
Zellkultur-basierte,
tetraivalente
Influenza-Impfstoff



Flucelvax® Tetra – Injektionssuspension in einer Fertigspritze.
Wirkstoff: Influenza Impfstoff (Oberflächenantigen, inaktiviert, in Zellkultur hergestellt).

Zusammensetzung pro 0,5 ml: Influenzavirus Oberflächenantigen (Hämagglutinin und Neuraminidase), inaktiviert, der folgenden Stämme (vermehrt in MDCK Zellen (Madin Darby Canine Kidney)): A/xxxxx (H1N1) – ähnlicher Stamm (verwendetes Reassortment), 15 µg Hämagglutinin; A/xxxx (H3N2) – ähnlicher Stamm (verwendetes Reassortment), 15 µg Hämagglutinin; B/xxxx – ähnlicher Stamm (verwendetes Reassortment), 15 µg Hämagglutinin; B/xxxx – ähnlicher Stamm (verwendetes Reassortment), 15 µg Hämagglutinin. **Sonst. Bestandteile:** Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid Hexahydrat, Dinatriumphosphat Dihydrat, Kaliumdihydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke.

Anwendungsgebiet: Influenzaprophylaxe für Erwachsene und Kinder ab 9 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile oder gegen mögliche Rückstandspuren wie z.B. von Beta-Propiolacton, Cetyltrimethylammoniumbromid und Polysorbat 80. **Nebenwirkungen:** Bei Erwachsenen ab 18 J.: Sehr häufig: Kopfschmerzen, Myalgie, Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Erythem, Verhärtung. Häufig: Appetitverlust, Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Arthralgie, Ekchymosen, Schüttelfrost. Gelegentlich: Fieber (≥ 38 °C). Nicht bekannt: Allergische oder unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock, Parästhesie, Generalisierte Hautreaktionen, einschließlich Pruritus, Urtikaria oder unspezifisches Exanthem. **Ausgeprägte Schwelungen** an der geimpften Extremität. Bei Kindern zw. 9 u. unter 18 J.: Sehr häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Erythem, Müdigkeit, Myalgie und Verhärtung. Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis < 18 Jahren wurden vergleichbare Raten für lokale und systemische Nebenwirkungen berichtet. Im Vergleich zu Erwachsenen ab 18 Jahren wurden für pädiatrische Probanden allgemein höhere Raten für lokale und systemische Nebenwirkungen berichtet.

Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Seqirus Netherlands B.V., Hullenbergweg 89, 1101CL Amsterdam, Niederlande. **Stand:** Dezember 2018.

* Die aktuelle Stammzusammensetzung wird nach Festlegung durch die Behörden aktualisiert.

DE/GIVc/1218/0014 12/2018

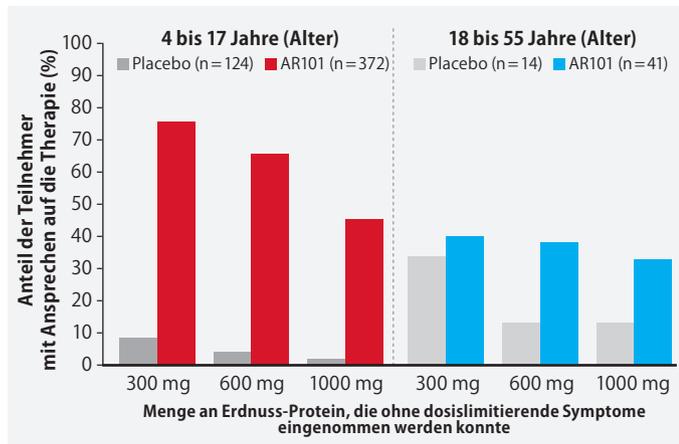


Abb. 1: Probanden, die im finalen Allergenprovokationstest mindestens eine Einzeldosis tolerierten (Intention-to-treat-Population)

Problem Erdnüsse

Verträglicher durch Desensibilisierung

Schützen können sich Erdnuss-Allergiker bisher nur durch strikte Allergenkenz. Eine neue orale Desensibilisierung könnte das Problem entschärfen.

Gegen das lebenslange Risiko solcher Reaktionen hat man schon länger eine orale Immuntherapie in Betracht gezogen. Dabei soll die kontrollierte Zufuhr kleiner Antigen-Mengen die Reaktivitätsschwelle gegen Erdnüsse vorübergehend nach oben schieben. Nun wurde für die orale Applikation ein Präparat (AR101) entwickelt, das eine Tagesdosis von 300mg eines definierten Erdnussprotein-Panels enthält. Die Wirksamkeit und Sicherheit testete man in der placebokontrollierten Phase-III-Studie PALISADE.

Die 551 Teilnehmer (die meisten waren Kinder im Alter von vier bis 17 Jahren) reagierten beim Screening auf maximal 100mg Erdnuss (ein Drittel eines Kernes) mit einschlägigen Symptomen. Sie erhielten in der Studie im Verhältnis 3:1 den Erdnussextrakt oder Placebo. Diejenigen, die das Regime für etwa 24 Wochen durchhielten, wurden dann einer Belastung mit einer erdnusshaltigen Nahrung unterzogen. Prüfkriterium war, ob sie 600mg Erdnüsse oder mehr ohne Beschwerden vertrugen.

67,2% der Verum-Teilnehmer und 4% der Kontrollen konnten am Ende problemlos die Testdosis Erdnüsse zu sich nehmen. Bei 25% der Ersten und 59% der Letzteren waren die Beschwerden unter der Belastung mäßig ausgeprägt, in 5% bzw. 11% schwergradig. Nebenwirkungen kamen bei mehr als 95% der Teilnehmer vor. Sie waren bei 34,7% bzw. 50% leicht, bei 59,7% bzw. 44,4% mittelschwer und bei 4,3% bzw. 0,8% stark ausgeprägt. Bei den Erwachsenen ließ sich keine signifikante positive Wirkung belegen. WE

RANDOMISIERTE STUDIE The PALISADE group of clinical investigators: AR101 oral immunotherapy ... N Engl J Med 2018; 379: 1991-2001
Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190739

Heuschnupfen

Transdermales Antihistaminikum hilft

Die saisonale allergische Rhinitis spricht nicht immer ausreichend auf Antihistaminika der zweiten Generation an. Das könnte auch etwas mit der Art der Administration zu tun haben. Eine japanische Arbeitsgruppe versuchte es nun mit der transdermalen Route.

Zur symptomatischen Therapie der allergischen Rhinitis eignen sich H1-Rezeptor-Antagonisten (Antihistaminika), Mastzellstabilisatoren, Th2-Zytokin-Inhibitoren und Kortikosteroide. Mit solchen Mitteln sind allerdings nur etwa 65% der behandelten Japaner zufrieden. Am häufigsten wird über mangelhafte Wirkung geklagt, nicht selten aber auch über Müdigkeit.

Eine japanische Arbeitsgruppe testete nun ein Transdermalpflaster, das Emedastin-Difumarat freisetzt. An der multizentrischen kontrollierten Doppelblindstudie nahmen 1.276 Patienten im Alter von 16 bis 65 Jahren teil, die ein Patch mit 4 oder 8mg Emedastin oder eines ohne Wirkstoff oder Tabletten mit Levocetirizin erhielten. Nach zwei Wochen evaluierte man die Symptomatik der Allergiker. Das Pflaster wurde jeden Morgen an einer anderen Stelle appliziert, um Hautreaktionen zu vermeiden.

Die Veränderungen des Total Nasal Symptom Score (TNSS) waren in beiden Emedastin-Gruppen stärker ausgeprägt als unter Placebo. Die Verbesserung unter der oralen Medikation lag etwa in der Mitte zwischen den beiden experimentellen Gruppen. Ähnliche Resultate wurden hinsichtlich der Zahl der Episoden von Rhinitis und bei den Scores der individuellen nasalen Symptome registriert. Probleme mit Nebenwirkungen traten nicht auf.

Konstante Wirkung

Wird Emedastin oral eingenommen, kann es zu einer Beeinträchtigung der Resorption durch Nahrungsaufnahme kommen. Aus dem Patch wird die Substanz hingegen ungestört, langsam und gleichmäßig ins Blut aufgenommen. Demzufolge beobachtete man auch eine konstante Abschwächung der Symptome im Tagesverlauf. Die Wirkungen der beiden Dosierungen waren ähnlich, tendierten aber unter 8mg/d zu einer stärkeren Verbesserung. Die Linderung war besonders auffällig in der Nacht.

Somnolenz wurde mit einer Häufigkeit von 3,4 bzw. 4,7% in den beiden Pflaster-Gruppen registriert, mit 0,5% unter Placebo und mit 1,6% unter dem oralen Antihistaminikum. Die häufigste Nebenwirkung der transdermalen Therapie waren leichte Hautreaktionen (Rötung, Juckreiz). Dieses Pflaster könnte vor allem für Kinder eine vorteilhafte Option darstellen, weil diese orale Medikamente oft ungern schlucken. Die pädiatrische Indikation muss aber erst noch evaluiert werden. WE

RANDOMISIERTE STUDIE Okubo K et al.: Efficacy and safety of the emedastine patch, a novel transdermal drug delivery system for allergic rhinitis: ... Allergol Int 2018; 67: 371-9
Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190740

Prozentuales Atemwegsvolumen

Neuer CT-Marker für COPD

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) äußert sich strukturell durch ein verringertes Atemwegslumen bei gleichzeitiger Überblähung des Lungenvolumens. Im CT lassen sich anhand dieser Veränderungen Rückschlüsse auf die Schwere der Erkrankung ziehen. Eine Arbeitsgruppe aus Japan führt dafür nun einen neuen verbesserten Lungenparameter ein, das prozentuale Atemwegsvolumen (airway volume percent, AWW%).

Evaluiert wurde der neue Parameter an Daten von 147 männlichen COPD-Patienten, die einem inspiratorischem Lungen-CT, einem Lungenfunktionstest und dem COPD-Assessment-Test (CAT) unterzogen wurden. Aus den Daten des rechten Lungenflügels berechnete man das AWW% als prozentuales Verhältnis von Bronchialbaum- zu Lungenvolumen.

Mit zunehmender GOLD-Stufe nahm das AWW% der Patienten ab ($p < 0,0001$). Symptomatische Patienten (CAT-Score ≥ 10) wiesen ein signifikant geringeres AWW% auf als nicht-symptomatische ($0,50 \pm 0,12$ vs. $0,55 \pm 0,15$ %; $p = 0,036$).

Das prozentuale Atemwegsvolumen korrelierte negativ mit der expiratorischen Einsekundenkapazität FEV_1 und positiv mit dem Verhältnis von Residual- zu Gesamtlungenkapazität (RV/TLC), und zwar unabhängig von anderen CT-Indizes wie LAV% (low attenuation volume percent), WA% (wall area percent) und TAC (total airway count). Ein unverhältnismäßig kleindimensionierter Bronchialbaum bei einem gleichzeitig relativ ausgedehnten Lungenvolumen scheint also ein ausschlaggebender Faktor für die Atemwegsobstruktion und die Lungenüberblähung zu sein. Bei weiblichen COPD-Patienten muss das Maß allerdings erst noch validiert werden. **OH**

Tanabe N et al.: Associations of airway tree to lung volume ratio on computed tomography with lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2019; 20(1): 77
Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190744

PRAXIS-TIPP

Procalcitonin zeigt Exazerbation

Akute Exazerbationen einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) auf die Schnelle von anderen pulmonalen Diagnosen, allen voran Lungenembolie und kongestive Herzinsuffizienz, zu unterscheiden, ist häufig gar nicht so einfach. Ein Blick auf den Serum-Procalcitonin-Spiegel kann helfen.

Jeweils 25 COPD-Patienten (Alter zwischen 40 und 80 Jahre) mit bzw. ohne akute Exazerbation wurden einer Atemwegsuntersuchung unterzogen. Gegenüber den stabilen COPD-Patienten wiesen die exazerbierten Patienten einen signifikant erhöhten Serum-Procalcitoninspiegel auf ($0,066$ vs. $0,272$). Das Ergebnis deckt sich mit Beobachtungen ähnlicher Studien, in welchen Assoziationen von erhöhtem Procalcitonin mit einem gesteigerten Hospitalisierungs- und Mortalitätsrisiko bei COPD-Patienten beobachtet wurden. Bei einem Cut-off-Wert von $0,085$ konnte mittels Procalcitonin mit einer Sensitivität von 68% und einer Spezifität von 80% zwischen den exazerbierten und stabilen COPD-Patienten unterschieden werden. Aus Sicht der Autoren ist der Serum-Procalcitoninwert somit ein geeigneter Biomarker für Exazerbationen einer COPD. **OH**

Borsi H et al.: Relationship between serum ... *J Family Med Prim Care* 2019; 8: 738-40
Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190745

Dreifachtherapie bei COPD

Viele Vorteile bei vergleichbarer Sicherheit

Hauptziele in der Therapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) sind die Linderung der Symptome und die Vermeidung von Exazerbationen. Patienten, die trotz dualer Vortherapie weiterhin unter Symptomen leiden, können von einer Dreifachtherapie aus LAMA, LABA und ICS profitieren. Dies belegen die drei unabhängigen Studien TRILOGY, TRINITY und TRIBUTE.

Das Fazit dieser drei Studien brachte Prof. Michael Dreher, Aachen, auf einer Veranstaltung von Chiesi noch einmal auf den Punkt. Geprüft wurde die Dreifach-Fixkombination aus dem LAMA Glycopyrronium (GB), dem LABA Formoterol (FF) und dem ICS Beclometason (BDF) gegenüber dualer Therapie mit LAMA/LABA oder ICS/LABA, gegenüber Monotherapie oder freier Dreifachkombination. In allen drei Studien zeigte die Dreifachtherapie Vorteile hinsichtlich Exazerbationen, Lungenfunktion und Lebensqualität.

In der Studie TRIBUTE mit mehr als 1.500 Patienten wurde GB/FF/BDF mit der Zweifachkombination aus Glycopyrronium und Indacaterol (GB/IND) verglichen. Bei ver-

gleichbarem Sicherheitsprofil reduzierte die Dreifach-Fixkombination signifikant die Rate der moderaten bis schweren Exazerbationen um 15,2% gegenüber der LAMA/LABA-Kombination ($p = 0,043$, Beobachtungszeitraum 52 Wochen). Zudem wurde unter GB/FF/BDF ein um im Mittel 22 ml signifikant besserer Pre-dose- FEV_1 , sowie eine signifikant bessere Lebensqualität erreicht als unter der Dualtherapie.

Auch in den aktuellen GOLD-Leitlinien haben Dreifach-Fixkombinationen an Stellenwert gewonnen. **OH**

SYMPOSIUM „COPD: Extrafeine Dreifach-Fixkombination dualer Kombination überlegen“, Feldkirchen, 14.3.2019, Veranstalter: Chiesi

Glycopyrronium/Formoterol/Beclometason: Trimbrow®
Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190266

Per Telefon oder Internet Reizdarm beruhigen

10-04-2019: Eine kognitive verhaltenstherapeutische Intervention über das Telefon oder Internet ist bei bislang therapierefraktären Reizdarmsymptomen anhaltend wirksamer als eine Standardtherapie mit Medikamenten. Das zeigte eine dreiarmlige, randomisiert-kontrollierte Studie mit 553 Patienten.

Diabetes vor 40: Herzrisiko besonders hoch

08-04-2019: Patienten mit einer Typ-2-Diabetes-Diagnose vor dem 40. Lebensjahr haben ein höheres Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und kardiovaskulär verursachten Tod als Patienten, die erst deutlich später erkranken. Das gilt nach einer schwedischen Fall-Kontroll-Studie mit 318.083 Diabetes-Patienten und 1.575.108 Kontrollprobanden für Frauen noch mehr als für Männer.

Nur einer von vier Behandlungsfehlern bestätigt

03-04-2019: Gutachterkommissionen und Schlichtungsstellen der Ärztekammern haben 2018 in drei von vier Fällen keinen ärztlichen Behandlungsfehler festgestellt, in 1.499 Fällen einen Fehler bestätigt. Meist war der Schaden gering, in 127 Fällen kam es aber auch zu einem schweren und dauerhaften Schaden, in 88 Fällen starb der Patient. Hausärzte waren in 229 Fällen beteiligt.

Allergisch auf Herzschrittmacher

03-04-2019: Eine Rötung an der Implantationsstelle, Juckreiz und Schmerzen könnten auf eine Allergie auf einen Herzschrittmacher hinweisen. In acht von elf Verdachtsfällen an der Duke-Universität (USA) musste das Gerät gegen eines ohne die entsprechenden Allergene ausgetauscht werden. Allergien fanden sich auf Metall ebenso wie auf Gummi- und Silikonanteile.

Senior passiv – Gehör ok?

03-04-2019: Wenn ältere Patienten wenig auf das Angebot der Partizipation bei Behandlungsentscheidungen reagieren, könnte das am nachlassenden Gehör liegen. In einer Befragung von 13.940 Personen im Alter von über 65 Jahren gaben 40,6% an, etwas Probleme mit dem Hören zu haben, 6,4% hatten erhebliche Hörschwierigkeiten.

SCHLAFMEDIZIN

Supplemente und Schlaf

Vitamin B₆ – das Vitamin der Träume

Beobachtungen nach sorgt die Einnahme von Vitamin B₆ direkt vor dem Schlafengehen für intensivere Träume, an die man sich dann auch am nächsten Morgen besser erinnern können soll. Eine australische Studie lieferte nun zumindest teilweise einen Beweis dafür.

Das Phänomen, das erstmals die Arbeitsgruppe um *Ebben M et al.* (Percept Mot Skills 2002) in einer Pilotstudie mit zwölf Teilnehmern beobachtet hatte, prüften australische Wissenschaftler nun im Rahmen einer placebokontrollierten Studie nach. Sie ließen 100 gesunde Probanden fünf Tage lang vor dem Schlafengehen entweder eine Kapsel mit 240 mg Vit.-B₆, ein B-Komplex-Präparat mit zusätzlich weiteren B-Vitaminen oder ein Placebo schlucken.

Ein Blick in das von den Teilnehmern geführte Traumtagebuch offenbarte, dass die Teilnehmer der Vit.-B₆-Gruppe sich tatsächlich an 64,1% mehr Traumhalte erinnern konnten – ein signifikantes Ergebnis. Für das B-Komplexpräparat galt dies allerdings nicht, was möglicherweise an einem ausgleichenden Effekt eines der anderen B-Vitamine liegen könnte. Dafür wachten

die das Komplexpräparat einnehmenden Probanden in der Nacht häufiger auf und klagten über eine entsprechend schlechtere Schlafqualität und erhöhte morgendliche Müdigkeit. Einen signifikanten Effekt auf die Farbigkeit, Lebhaftigkeit oder Bizarrität der Träume hatte kein Präparat.

Wer sich also an seine Träume besser erinnern möchte, kann es einmal mit einem Vit.-B₆-Boost am Abend versuchen. Dass die traumintensivierende Wirkung hier nicht bestätigt werden konnte, mag auch daran gelegen haben, dass die Probanden über ihre Ernährung bereits ausreichend mit Vit.-B₆ versorgt gewesen waren. Bei Personen mit einem Vit.-B₆-Mangel könnte der Effekt stärker ausgeprägt sein. **OH**

RANDOMISIERTE STUDIE Aspy DJ et al.: Effects of vitamin B₆ (pyridoxine) and a B complex ... Percept Mot Skills 2018; 125(3): 451-62

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190674

Energiebalance

Länger schlafen ist gesund

Rund 37% der erwachsenen US-Bürger geben an, dass sie höchstens sechs Stunden pro Nacht schlafen; weniger als zwei Drittel erreichen die empfohlenen sieben bis acht Stunden. Und das, obwohl die Rolle des Schlafs als beeinflussbarer Risikofaktor in der Entstehung von Adipositas und kardiometabolischen Erkrankungen zunehmend deutlich wird.

Eine Metaanalyse ergab, dass partieller Schlafentzug zu einer um 385 kcal erhöhten Energieaufnahme führte, ohne entsprechenden Ausgleich beim Energieverbrauch. Eine Gewichtszunahme konnte man schon nach fünf Nächten mit einer auf vier Stunden begrenzten Schlafdauer feststellen. Ob sich diese Erkenntnisse im „echten Leben“ bestätigen lassen, prüfte eine multinationale Arbeitsgruppe. Von 42 normalgewichtigen, gesunden Erwachsenen, die gewohnheitsmäßig wenig schliefen, beriet man eine Hälf-

te hinsichtlich Schlafhygiene, die andere nicht. Über vier Wochen nahmen in der beratenen Gruppe die Zeit im Bett, die Dauer der Schlafperioden und die gesamte Schlafdauer signifikant zu. Bei Schlafverlängerung konsumierten die Probanden weniger Fett und Kohlenhydrate. Eine Schlafverlängerung ist bei Kurzschläfern also eine geeignete Maßnahme gegen Übergewicht. **WE**

RANDOMISIERTE STUDIE Al Khatib HK et al.: Sleep extension ... Am J Clin Nutr 2018; 107: 43-53

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/180650

Alkoholkonsumstörung

Medikamente und Therapie kombinieren



Global gehen fast 6% aller Tode auf Alkoholkonsum zurück, sei es durch die kardiovaskulären Folgen, Unfälle oder Krebs. Ein Screening auf das Vorliegen einer Alkoholkonsumstörung, wie es von Fachgesellschaften empfohlen wird, findet in der Praxis aber nur selten statt, ebenso wie eine leitliniengemäße Medikation. Dabei wirkt diese nachweislich effektiv, vor allem in Kombination mit psychologischen Interventionen.

Um Betroffene frühzeitig zu identifizieren, wird Ärzten empfohlen, jeden erwachsenen Patienten routinemäßig nach seinem Alkoholkonsum zu fragen. Die US Preventive Services Task Force (USPSTF) empfiehlt drei Screening-Tools, den Fragebogen **AUDIT** (Alcohol Use Disorders Identification Test) oder dessen ebenso zuverlässige Kurzform **AUDIT-C** (Skala 0 bis 12, optimaler Cutoff-Wert ≥ 3 oder ≥ 4 Punkte). Noch einfacher gestaltet sich das Screening mit der Frage „**Wie häufig haben Sie im letzten Jahr mindestens fünf (bei Männern) oder vier (bei Frauen) alkoholische Getränke an einem Tag konsumiert?**“ (ab diesem Maß von exzessivem Alkoholkonsum wird von „Binge-drinking“ gesprochen). Lautet das Ergebnis einmal oder öfter, gilt das Konsumverhalten als problematisch. In diesem Fall sollte nach den Kriterien der DSM-5 eine AUD-Diagnose abgeklärt werden.

Medikamentöse Optionen ...

Ziel der Therapie ist die Alkoholabstinenz (oder zumindest eine deutliche Reduktion des Alkoholkonsums). Die aktuellen Leitlinien der American Psychiatric Association empfiehlt bei moderater oder starker AUD in Erstlinie die Gabe geeigneter Medikamente:

■ **Naltrexon** wird vor allem dafür eingesetzt, das **Binge-drinking-Verhalten zu reduzieren**. Es steht sowohl in oraler Form als auch als lang wirkende Injektion zur Verfügung. Da Naltrexon die Wirkung von Opioid-Analgetika blockiert und bei Opioid-abhängigen Patienten Entzugserscheinungen auslösen kann, wird es in diesem Klientel nicht empfohlen.

■ **Acamprosat** ist zugelassen, um bei bereits abstinenten Patienten die **Abstinenz**

aufrechtzuerhalten. Acamprosat interagiert nicht mit anderen psychotropen Agenzien und wird gut vertragen.

■ **Nalmefen**, seit 2014 in der EU zur Therapie der AUD zugelassen, wurde in Studien bedarfsgemäß, also immer bei aufkommendem Verlangen nach Alkohol, eingesetzt. Es reduzierte sowohl den Alkohol-



Alkoholprobleme bleiben häufig ungesehen und untherapiert

konsum insgesamt als auch das Binge-drinking-Verhalten signifikant, wenn auch in geringem Maße.

... plus psychosoziale Therapie

Der zweite Eckpfeiler der AUD-Therapie sind **psychosoziale Interventionen**, zumal eine AUD sehr häufig von psychiatrischen Erkrankungen begleitet wird. Mögliche Therapieformen reichen von Kurzzeitinterventionen über Motivations- und kognitive Verhaltenstherapie bis hin zu Familientherapie und Zwölf-Stufen-Programmen.

Praxis-Leitfaden

Vorgehen sollte man also folgendermaßen: Nach Diagnose einer AUD ist dem Patienten anzuraten, den Alkoholkonsum stark zu reduzieren oder gänzlich einzustellen. Zusammen mit einer kurzen Bera-

OFF-LABEL-OPTIONEN

Zu den häufig off-label eingesetzten Substanzen zählt **Disulfiram** (nicht mehr in der EU zugelassen). Indem es die Alkoholdehydrogenase inhibiert führt es bei Konsum von Alkohol zu einer mitunter heftigen Reaktion mit Übelkeit, Erbrechen, Flush, Schweißausbrüchen, Hypotonie, Herzrasen, und selten auch mit schweren Ereignissen wie Kreislaufkollaps. Weitere Off-label-Optionen sind das Antispastikum **Baclofen** und die Antiepileptika **Gabapentin** und **Topiramamat**. Diese Substanzen kommen aber nur dann infrage, wenn der Patient sie ausdrücklich bevorzugt, die zugelassenen Optionen nicht verträgt oder auf sie nicht anspricht.

tung sollte in Erstlinie ein geeignetes Medikament gewählt werden, z.B. Naltrexon. Spricht der Patient darauf nicht an oder ist eine intensivere psychosoziale Therapie geeignet oder gewünscht, sollte der Patient unter Fortsetzung der Medikation zu einem darauf spezialisierten Therapeuten überwiesen werden. Gleiches gilt für Patienten, die eine medikamentöse Therapie ablehnen.

Bleibt die Therapie mit Naltrexon nach einem Monat erfolglos, kann man es mit einer alternativen Option versuchen, z.B. Topiramamat. Die medikamentöse Therapie sollte mindestens sechs Monate lang gegeben werden, dann kann ihr Nutzen reevaluiert werden. Falls klinisch notwendig kann die Medikation unbegrenzt fortgesetzt werden. **OH**

REVIEW Kranzler HR, Soyka M: Diagnosis and pharmacotherapy of alcohol use disorder. A review. JAMA 2018; 320(8): 815-24

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190568

Frage 7: In der Therapie der AUD

- A ist Topiramamat erstes Mittel der Wahl
- B ist Naltrexon kontraindiziert
- C ist Disulfiram zugelassen
- D ist Acamprosat kontraindiziert
- E ist Nalmefen zugelassen

Frage 8: Acamprosat

- A hilft, Binge-drinking zu reduzieren
- B hilft, die Abstinenz zu erhalten
- C blockt Opioid-Analgetika
- D blockt die Alkohol-Dehydrogenase
- E keine Antwort trifft zu

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.praxis-depesche.de/cme.

Major Depression

Immer noch schwer zu behandeln



Die meisten der heute eingesetzten Antidepressiva haben ähnliche subzelluläre Angriffspunkte. Der Wirkmechanismus ist dennoch nicht annähernd verstanden. Bei der Differenzialindikation muss man sich auf Studienergebnisse verlassen. Diese liefern ein facettenreiches Bild von therapeutischen Effekten und Nebenwirkungen.

Die Major Depression (MD) ist eine der häufigsten und „teuersten“ psychiatrischen Erkrankungen weltweit. Psychiatrische Interventionen werden aus Kostengründen relativ selten eingesetzt; man greift häufiger zu Psychopharmaka. Die Evidenz bezüglich ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen ist von wechselnder Qualität.

Eine aktuelle Netzwerk-Metaanalyse der bestehenden Evidenz sollte dem Arzt Informationen liefern, die ihm die Wahl des optimalen Antidepressivums für seinen Patienten erleichtern sollen. Eingeschlossen waren 522 klinische Studien mit insgesamt 116.477 Teilnehmern. Darin wurden 21 verschiedene Antidepressiva der ersten und zweiten Generation zur Akutbehandlung erwachsener Patienten mit MD eingesetzt.

Alle wirken, aber ...

Die therapeutische Wirkung war bei allen Präparaten besser als bei Placebo. Die Hazard Ratios (HR) lagen zwischen 2,13 für Amitriptylin und 1,37 für Reboxetin. Im Mittel war die Effektstärke moderat.

Einige Präparate (Escitalopram, Mirtazapin, Paroxetin, Agomelatin und Sertralin) wiesen eine höhere Ansprech- und eine niedrigere Dropout-Rate auf als andere. Für Reboxetin, Trazodon und Fluvoxamin registrierte man eine niedrigere Wirksamkeit und eine schlechtere Akzeptanz als bei anderen Mitteln.

Die Ergebnisse bei erwachsenen Patienten heben sich ab von den Wirksamkeitsdaten bei Kindern und Jugendlichen. In dieser Gruppe ist Fluoxetin wahrscheinlich das einzige Medikament, das depressive Symptome wirklich reduziert. Der altersspezifische Unterschied in der Wirksamkeit könnte auf unterschiedliche Pathomechanismen und Ursachen der Depression oder aber auf methodische Unterschiede

im Studiendesign zurückzuführen sein.

Schwächen in der Evidenz

Die Unterschiede der Ergebnisse für die einzelnen Mittel waren bei der Auswertung placebokontrollierter Studien kleiner als in Head-to-head-Vergleichen. Die Autoren diskutieren verschiedene Erklärungen dafür.

Verantwortlich für die hohe Zahl an Placebo-Respondern in den Studien könnte sein, dass depressive Symptome bekanntlich dazu neigen, im Laufe der Zeit spontan abzunehmen. Etliche Patienten, die auf Verum randomisiert wurden, verlassen die Studien frühzeitig, weil sie irrtümlich glauben, ein Placebo zu erhalten. Antidepressiva entfalten ihre volle Wirkung aber erst nach Wochen; daher wird für früh ausgeschiedene Patienten meist eine schwache Wirkung registriert. Deshalb wird in Placebo-Studien möglicherweise oft eine zu geringe Wirkung des Verumpräparats festgestellt.

Eine weitere mögliche Erklärung sehen die Autoren in einem Bias bei der Durchführung, Auswertung oder Beurteilung von Head-to-head-Studien. Eine zusätzliche Verfälschungsmöglichkeit könnte der „novelty effect“ sein: Ein neues Präparat wird unreflektiert als besser als das alte angesehen. Außerdem könnte es bei Neueinführungen häufiger zu selektiver Analyse und voreingenommener Beurteilung kommen.

Insgesamt bewegen sich die Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse im Rahmen früherer Untersuchungen zu diesem Thema; sie sind aber dank der großen Datenbasis beträchtlich genauer.

Eine Kosten-Nutzen-Analyse wurde nicht durchgeführt. Alle hochwirksamen Antidepressiva unterliegen nicht mehr dem



Gegen Depression wirken viele Medikamente, aber wie hoch ist ihr Nutzen wirklich?

Patentschutz und sind als Generika verfügbar. Einige von ihnen wurden in die WHO Model List of Essential Medicines aufgenommen.

Zu den Einschränkungen der Analyse gehört die Tatsache, dass alle Studien nur eine kurze Laufzeit hatten. Das bedeutet, dass positive Ergebnisse mit Vorsicht zu genießen sind, weil sich die Nebenwirkungen von Antidepressiva oft erst über längere Zeit einstellen. Man konnte auch keine Informationen gewinnen, in welcher Reihenfolge die Präparate eingesetzt werden sollten, wenn die erste Medikation versagt.

WE

REVIEW Ciprani A et al.: Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1357-66

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190571

Frage 9: Die Metaanalyse

- A basierte auf 52 Studien
- B behandelte die Langzeittherapie
- C schloss Kinder und Jugendliche ein
- D verglich zwölf Antidepressiva
- E wurde multinational geführt

Frage 10: In der Analyse

- A waren alle Mittel gleich wirksam
- B kamen nur Placebo-Vergleiche vor
- C war Funding ausschlaggebend
- D war Amitriptylin unwirksam
- E lag Escitalopram mit vorne

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.praxis-depesche.de/cme.

PRAXIS-TIPP

Parkinson-Screening – Bananen schnüffeln

75 bis 90% aller Patienten mit Morbus Parkinson weisen als nicht-motorisches Merkmal eine olfaktorische Dysfunktion auf. In den neuen Diagnosekriterien der Movement Disorder Society wurde nun erstmals ein Riechtest als Screening-Tool für Parkinson vorgeschlagen. Vor allem Bananenduft hilft bei der Unterscheidung.

In einer Studie verglich man die Leistung der am häufigsten verwendeten Riechtests, darunter der University of Pennsylvania Smell Identification test (UPSIT), der Sniffin' Sticks Test (SS-16) und der 12-item Brief Smell Identification test (B-SIT). Beim UPSIT erreichten Parkinson-Patienten einen deutlich geringeren mittleren Punktwert als gesunde Kontrollprobanden ($19,4 \pm 7,2$ vs. $28 \pm 8,7$). Entsprechend schlecht fielen ihre Ergebnisse auch

im B-SIT ($5,8 \pm 2,6$ vs. $8,8 \pm 2,7$) und im SS-16 ($10,3 \pm 2,2$ vs. $7,4 \pm 2,8$) aus. Die zuverlässigste Geruchsnote (Identifikationsrate >75%) war in allen drei Tests Bananenduft, im UPSIT und B-SIT außerdem Benzin, Zwiebeln und Schokolade. Bei einem Cutoff von 8 lagen Sensitivität und Spezifität des B-SIT bei 64,1 bzw. 83,9%. **OH**

Kim JK: Can olfactory tests help ... Clin Exp Otorhinolaryngol 2019; 12(2): 105-6
Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190698

Safinamid unter Praxisbedingungen

Bessert motorische und nicht-motorische Symptome

Eine Real-World-Studie belegt den breiten Nutzen der Add-on-Therapie mit Safinamid im Behandlungsalltag. Aufgrund seines dualen Wirkmechanismus können nicht nur die klassischen, dopaminerg vermittelten motorischen Symptome und Komplikationen gebessert werden, sondern auch nicht-motorische Symptome wie Schmerz und psychiatrische Probleme. Dies geht mit einer höheren Lebensqualität einher.

Nach den aktuellen Sechsmonatsdaten der deutschen nicht-interventionellen Kohortenstudie X-TRA (n=203) sank der MDS-UPDRS Teil III Score für die motorischen Symptome unter Safinamid um 6,8 Punkte, während der Ausgangswert des Abnormal Involuntary Movement Scores für die Dyskinesien um 0,9 Punkte abnahm.

Der deutlichste Effekt betraf allerdings die nicht-motorischen Symptome, wie Prof. Thomas Müller, Berlin, auf einer Veranstaltung von Zambon erklärte. Der Non-Motor Symptoms Scale Score sank unter Safinamid signifikant um 9,3 Punkte. „Parameter wie Stimmung und Schlaf haben sich verbessert und die Patienten waren klarer“, so der Experte weiter. Dies schlug sich auch in der Lebensqualität

nieder, die mit einer Score-Reduktion um 4,3 Punkte im Parkinson's Disease Questionnaire-(PDQ)-8 signifikant anstieg. Safinamid hat darüber hinaus anhaltende Wirkungen auf das Auftreten von Schmerzen, ergänzte Prof. Karla Eggert, Marburg.

„Es ist wichtig, dass wir nicht nur das Hauptsymptom, sondern auch die Nebensymptome unserer Patienten behandeln“, so das Resümee von Prof. Dirk Voitalla, Essen. „Hier bietet Safinamid einen gut wirksamen Ansatz.“ **JL**

SYMPOSIUM „Therapeutisches Potenzial von Safinamid und Verbesserung der Lebensqualität von Parkinson-Patienten“, Deutscher Kongress für Parkinson und Bewegungsstörungen (DPG), Düsseldorf, 8.3.2019, Veranstalter: Zambon

Safinamid: Xadago®

Mehr Infos: www.praxis-depesche.de/190529

PraxisDepesche

Impressum

Herausgeber:

GfI. Gesellschaft für medizinische Information mbH

Anschrift des Verlages:

Paul-Wassermann-Straße 15, 81829 München

Telefon: 089/43 66 30 - 0

Telefax: 089/43 66 30 - 210

E-Mail: info@gfi-online.de

Internet: www.praxis-depesche.de

Geschäftsführung:

Dr. med. Christian Bruer

Redaktion:

Chefredakteur: Dr. med. Christian Bruer (verantwort.)

Dipl.-Biol. Univ. Olivia Hesse

Raphaella Götz

Chefin vom Dienst: Petra Beuse

Erwin Hellinger

Anzeigenleitung:

Klaus Bombös, Tel.: 0177/7 31 12 54

E-Mail: bomboes@gfi-online.de

Heike Zeiler, Tel.: 089/43 66 30 - 203

E-Mail: zeiler@gfi-online.de

Anzeigenverwaltung:

Alfred Neudert, Tel.: 089/43 66 30 - 293

E-Mail: neudert@gfi-online.de

Anzeigenpreisliste: 2019 vom 1. Okt. 2018

Erscheinungsweise: 12 Ausgaben im Jahr

Grafik und Satz: vm-grafik, München

Druckerei: Vogel Druck und Medienservice GmbH & Co. KG, 97204 Höchberg

Bezugsbedingungen: 12 Ausgaben p.a.;

€ 59,- zzgl. € 15,20 Inlandspporto (Ausland € 30,35)

ISSN: 0948-8596

Die Zeitschrift und ihre Bestandteile sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung durch Dritte bedarf der Zustimmung des Herausgebers. Mit der Annahme eines Textes und seiner Veröffentlichung in dieser Zeitschrift geht das ausschließliche, unbeschränkte Nutzungsrecht auf den Herausgeber über. Es schließt die Veröffentlichung in Druckerzeugnissen sowie die Vervielfältigung und Verbreitung jeder (auch elektronischer) Art ein. Der Herausgeber kann diese Rechte auf Dritte übertragen. Die Verwendung oder Nichtverwendung von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenzeichen etc. berechtigt in keinem Fall zu der Annahme, dass solche Namen als frei betrachtet und damit von jedermann benutzt werden können. Als Sonderveröffentlichung oder mit Namen oder Kürzel des Verfassers gekennzeichnete Beiträge geben nicht in jedem Fall die Meinung der Redaktion wieder. Für unverlangt eingesandte Manuskripte wird keine Gewähr übernommen. Angaben zu Therapien und insb. Dosierungen sind anhand wissenschaftlicher Informationen oder der Fachinformation auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt für diese Angaben keine Gewähr. Die Rechte für die Nutzung von Artikeln für elektronische Pressespiegel oder Online-Presseschauen erhalten Sie über die PMG Presse-Monitor GmbH (Tel. 030/28 49 30 oder www.presse-monitor.de).



Verleger: Hans Spude

© GfI. Der Medizin-Verlag, 2019 geprüft API-Studie 2017

E-HEALTH

Externer TI-Konnektor spart Geld und Nerven

■ Vertragsärzten, die bis zum 30.6.2019 nicht an die Telematik-Infrastruktur (TI) angeschlossen sind, drohen Sanktionen in Form von Honorarkürzungen. Praxisinhaber sollten sich daher jetzt dringend um die Einrichtung der TI-Anbindung kümmern. Einen besonders einfachen Weg bietet der Arztsoftware-Anbieter RED Medical mit der „RED Box“ und dem „Konnektor im Rechenzentrum“ an. Der zum TI-Anschluss notwendige Konnektor steht also nicht in der Praxis, sondern wird vom RED-Medical-Rechenzentrum zur Verfügung gestellt und auch dort administriert und gewartet. Dadurch entfällt in der Praxis der Aufwand zur Sicherung des Konnektors, und die Ausfallsicherheit ist durch den Konnektor-Betrieb im Rechenzentrum in der Regel deutlich höher. Um die Verbindung zwischen der Praxis und dem Rechenzentrum/Konnektor herzustellen, benötigt die Praxis lediglich eine „RED Box“ (hochsichere Firewall) oder eine bereits bestehende UTM-Firewall. So lässt sich unterm Strich sogar Geld sparen, denn sowohl die Anschaffungs- als auch die laufenden Kosten liegen unter



den TI-Erstattungsbeträgen. Zusätzlich kann über die „RED Box“ auch ein sicheres, da vom Praxisnetz getrenntes Patienten-WLAN eingerichtet werden. Der „Konnektor im Rechenzentrum“ und die

„RED Box“ stehen übrigens nicht nur Anwendern des vollständig webbasierten Praxisverwaltungssystems von RED Medical zur Verfügung, sondern sind auch zu anderen PVS kompatibel. Mehr Infos unter www.redmedical.de.

THERAPIE-OPTIONEN

Ebastin Aristo® Schmelztabletten bei allergischer Rhinitis

■ Mit Ebastin Aristo® Schmelztabletten können Sie Ihren Patienten ein Antiallergikum empfehlen, welches auch unterwegs eine schnelle Wirksamkeit entfaltet – und das ganz ohne Flüssigkeit. Gerade für aktive Menschen, die viel unterwegs sind, sowie für Pa-



tienten mit Dysphagie sind die Schmelztabletten eine geeignete Therapieoption. Die Tablette schmilzt in wenigen Sekunden auf der Zunge und ist auch für Patienten mit Schluckbeschwerden geeignet. Der enthaltene Wirkstoff Ebastin ist indiziert zur symptomatischen Behandlung der saisonalen und nicht saisonalen allergischen Rhinitis und der allergischen Konjunktivitis bei Erwachsenen und Kindern ab zwölf Jahren. Für Urtikaria können Ebastin Aristo® Schmelztabletten ab 18 Jahren eingesetzt werden. Ebastin Aristo® Schmelztabletten sind eine Originalentwicklung von Aristo Pharma und

werden in Deutschland produziert. Sie sind laktosefrei und frei von glutenhaltigen Rezepturbestandteilen. Die Schmelztabletten sind in den Wirkstärken 10 mg und 20 mg erhältlich mit jeweils 20, 50 oder 100 Stück pro Packung.

Individualisierte COPD-Therapie

■ Die Triple-Therapie (LAMA/LABA/ICS) hat in den neuen GOLD-Empfehlungen zur Therapie der COPD an Bedeutung gewonnen. Seit November 2018 kann eine Therapieeskalation auf LAMA/LABA/ICS nicht nur bei Patienten mit unzureichender Einstellung unter einer LABA/ICS-Therapie, sondern auch nach einer LAMA/LABA-Therapie erfolgen. Eine im Allgemeinen gut verträgliche LAMA/LABA/ICS-Therapie ist die Dreifach-Fixkombination aus Umeclidinium (UMEC), Vilanterol (VI) und Fluticasonfuroat (FF) in einem Trockenpulverinhalator (Elebrato® Ellipta®). In der IMPACT-Studie konnte diese Triple-Therapie im Vergleich zu einer dualen Therapie (LABA/ICS: VI/FF oder LAMA/LABA: UMEC/VI) die Exazerbationsrate signifikant um 15% gegenüber LABA/ICS und um 25% gegenüber LAMA/LABA senken. Das Risiko für eine mittelschwere oder schwere Exazerbation konnte unter der Dreifach-Fixkombination im Ver-

gleich zu LABA/ICS um 15% und im Vergleich zu LAMA/LABA um 16% signifikant gesenkt werden. Zudem wurden unter UMEC/VI/FF signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion und der Lebensqualität festgestellt.

VARIA

Erster zellbasierter tetra-valenter Grippeimpfstoff

■ Am 21. März gab die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Zusammensetzung für die Grippeimpfstoffe 2019/20 bekannt: Die beiden B-Stämme blieben unverändert; die Influenza-A(H1N1)-Komponente wurde ausgetauscht und für A(H3N2) wurde ein neuer Referenzstamm festgelegt. Neu ist in der Grippesaison 2019/20 auch, dass mit Flucelvax® Tetra in der EU erstmals ein Zellkultur-basierter Vierfachimpfstoff gegen genau diese Stämme zum Einsatz kommen wird. Im Gegensatz zur Ei-basierten Herstellung führt die Vermehrung in Zellkulturen nicht zu Ei-Adaptationen, die die Impfstoffeffektivität herabsetzen können. Die Vakzine könnte daher eine höhere Übereinstimmung mit den zirkulierenden Grippeviren aufweisen, was ihre Wirksamkeit steigern könnte. Zudem besteht mit Flucelvax® Tetra keine Kontraindikation für die Impfung von Patienten mit Hühnereiweiß-Allergie.



Zertifizierte Fortbildung



- Alle CME-Beiträge und die dazugehörigen Fragen finden Sie in diesem Heft auf der zu jeder Frage angegebenen Seite oder im Internet unter www.praxis-depesche.de/cme.
- Sie können entweder online teilnehmen oder dieses Formular komplett ausgefüllt per Post an uns senden.
- Bei mindestens sieben korrekt beantworteten Fragen haben Sie die CME-Einheit mit Erfolg absolviert und erhalten einen Fortbildungspunkt.

- Ihr Fortbildungszertifikat erhalten Sie ausschließlich digital als PDF per E-Mail.
- Einsendeschluss: 21.06.2019, Kennziffer: PD052019
VNR: 2760909008618060018
- In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer



Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

		A	B	C	D	E
1. Bei Blutkrebs ...	S. 10	<input type="checkbox"/>				
2. Negativ mit der Mortalität assoziiert war die Einnahme von ...	S. 10	<input type="checkbox"/>				
3. Bei den beschriebenen Patienten mit ACS ...	S. 10	<input type="checkbox"/>				
4. Eine NAFLD ...	S. 18	<input type="checkbox"/>				
5. Die NAFLD ...	S. 18	<input type="checkbox"/>				
6. Bei NAFLD ...	S. 18	<input type="checkbox"/>				
7. In der Therapie der AUD ...	S. 31	<input type="checkbox"/>				
8. Acamprosat ...	S. 31	<input type="checkbox"/>				
9. Die Metaanalyse ...	S. 32	<input type="checkbox"/>				
10. In der Analyse ...	S. 32	<input type="checkbox"/>				

F

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressetikett)

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatszusendung erforderlich)

EFN-Nummer

Ort, Datum Unterschrift

ggf. Praxisstempel

ggf. EFN-Barcode-Aufkleber

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.
Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten gespeichert und an die zuständige Landesärztekammer weitergeleitet werden.
Bitte beantworten Sie alle Fragen online unter www.praxis-depesche.de/cme oder schicken Sie dieses Formular komplett ausgefüllt an:
GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, Paul-Wassermann-Straße 15, 81829 München

Wirksamer die Herzfunktion erhalten.*^{1,2}

Bei Herzinsuffizienz (HFrEF)** rechtzeitig
den besseren Weg einschlagen.*^{1,2}

Bei symptomatischer, chronischer
Herzinsuffizienz (HFrEF)³

Stärkerer Schutz von Anfang an:^{*}

- Weniger Hospitalisierungen¹
- Länger leben^{1,2}
- Aktiver leben^{1,4}

* vs. ACE-Hemmer (Enalapril 10 mg 2x täglich als Vergleichsmedikation vs. ENTRESTO[®] 200 mg 2x täglich).

** Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF).

1. McMurray JJV et al., Angiotensin-nepriylsin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 371(11):993–1004 (2014).

2. Velazquez E, Morrow D, DeVore, A, et al., Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. N Engl J Med. 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1812851.

3. Fachinformation ENTRESTO[®]

4. Chandra A et al. Effects of Sacubitril-Valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure – A secondary analysis of the PARADIGM-HF Trial. JAMA Cardiol, in press (2018).

Entresto[®] 24 mg/26 mg Filmtabletten. Entresto[®] 49 mg/51 mg Filmtabletten. Entresto[®] 97 mg/103 mg Filmtabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Wirkstoffe: Sacubitril u. Valsartan. **Zus.-setz.:** Arzneil. wirts. Bestand.: 1 Filmtabl. enth.: 24,3 mg bzw. 48,6 mg bzw. 97,2 mg Sacubitril und 25,7 mg bzw. 51,4 mg bzw. 102,8 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O). **Sonst. Bestandt.:** Tabl.-kern: Mikrokrist. Cellulose, niedrig substituierte Hypromellose, Crospovidon (Typ A), Magnesiumstearat, Talkum, hochdisp. Siliciumdioxid. **Filmüberzug:** Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa·s), Titandioxid (E171), Macrogol (4000), Talkum, Eisen(III)-oxid (E172). -24 mg/26 mg Filmtabl. u. -97 mg/103 mg Filmtabl. zusätzl.: Eisen(II,III)-oxid (E172). -49 mg/51 mg Filmtabl. zusätzl.: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Anwend.-gebiete:** Bei erwachsenen Patienten zur Behandl. einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. **Gegenanz.:** Überempfindlichk. gegen die Wirkstoffe od. einen der sonst. Bestandt. Gleichzeit. Anwend. von ACE-Hemmern. Entresto darf erst 36 Stunden nach Absetzen einer Therapie mit ACE-Hemmern gegeben werden. Anamnestisch bekanntes Angioödem im Zus.-hang mit e. früheren ACE-Hemmer- od. ARB-Therapie. Hereditäres od. idiopathisches Angioödem. Bei Auftreten e. Angioödems muss Entresto sofort abgesetzt werden. Gleichzeit. Anwend. mit Alikiren-haltigen AM bei Patienten mit Diabetes mellitus od. bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose od. Cholestase. Zweites u. drittes Schwangerschafts-Trimester. Stillzeit. **Nebenw.:** Sehr häufig: Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstör. **Häufig:** Anämie, Hypokaliämie, Hypoglykämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Synkope, Vertigo, Orthostat. Hypotonie, Husten, Diarrhö, Übelkeit, Gastritis, Nierenversagen (einschl. akutes Nierenversagen), Ermüdung, Asthenie. **Geliegend.:** Überempfindlichkeit. Posturaler Schwindel, Pruritus, Hautausschlag, Angioödem. **Verschreibungspflichtig. Weit. Hinweise:** S. Fachinformation. Stand: Juni 2018 (MS 08/18.8). **Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg.** Tel.: (0911) 273-0, Fax: (0911) 273-12 653. www.novartis.de