

Obstipation bei neurodegenerativen Erkrankungen

Älter werden – ein Risikofaktor für Obstipation

Mit einer Prävalenz von 3 bis 18% ist die chronische Obstipation eine der häufigsten Beschwerden in der Allgemeinbevölkerung. Bei den über 80-Jährigen sind bis zu 80% betroffen. Chronische Verstopfung findet sich als primäre oder sekundäre Störung überproportional bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson oder Demenz. Dennoch wird das Thema auch von den Ärzten viel zu wenig beachtet.

Vor allem alte Menschen sind von der chronischen Obstipation betroffen, erläuterte *Prof. Elisabeth Steinhagen-Thiessen*, Ärztliche Leiterin des Ev. Geriatriezentrums Berlin. Die Gründe für Obstipation sind vielfältig, nicht selten wird sie durch neurodegenerative Erkrankungen verursacht. Auch der Diabetes mellitus kann über eine Schädigung des autonomen Nervensystems die Darmpassage beeinträchtigen. Hinzu kommt, dass fast alle alten Menschen Medikamente einnehmen, die oft eine obstipierende Wirkung haben wie Diuretika, Anti-Parkinsonmedikamente oder Neuroleptika. Kommen noch Bewegungsmangel und verringerte Flüssigkeitszufuhr hinzu, so ist ein verlangsamter Darmtransit nahezu unvermeidlich.

Chronische Obstipation – die Symptome sind entscheidend

»Obstipation ist eine typische ›Eisberg-Erkrankung‹«, erläuterte *Prof. Thomas Frieling*, HELIOS Klinikum Krefeld, das heißt, der Übergang vom normalen, physiologischen Zustand hin zur Krankheit ist fließend. Zum einen können Patienten auch bei formal normaler Stuhlfrequenz ein Verstopfungsgefühl durch eine erschwerte Stuhlentleerung mit der Notwendigkeit des Pressens entwickeln. Zum anderen können Patienten über mehrere Tage keinen Stuhlgang haben und dennoch beschwerdefrei und nicht verstopft sein. Nicht die Stuhlfrequenz ist also das entscheidende Kriterium dafür, ob ein Patient unter Obstipation leidet: »Die subjektiv empfundene Obstipa-

tion korreliert nicht mit der Stuhlfrequenz«, resümierte *Prof. Frieling*. Eine sorgfältige Anamnese sowie eine genaue Eruiierung der mit der Obstipation verbundenen Beschwerden geben dem behandelnden Arzt wesentliche Hinweise auf die Ursache der Erkrankung. Während die Erwartungshaltung bei einer Stuhlentleerung pro Tag liegt, haben nur 40% der Männer und 33% der Frauen eine tägliche Defäkation. Leiden diese Patienten demnach unter einer Obstipation?

Die Rom-III-Kriterien versuchen, die Diagnose »chronische Obstipation« zu objektivieren. Demnach leidet jemand unter einer chronischen Obstipation, wenn über mindestens zwölf Wochen der letzten sechs Monate mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt werden:

- Starkes Pressen bei mehr als 25% der Defäkationen
- Knollige oder harte Stühle bei mehr als 25% der Stuhlentleerungen
- Gefühl der inkompletten Entleerung nach mehr als 25% der Defäkationen

- Gefühl der anorektalen Obstruktion/Blockade nach mehr als 25% der Stuhlentleerungen
- Manuelle Manöver zur Entleerung bei mehr als 25% der Defäkationen nötig (z. B. digitale Entleerung, manuelle Unterstützung des Beckenbodens)
- Weniger als drei Stuhlentleerungen pro Woche
- Weicher Stuhl selten ohne Laxanzien

Unter dem Oberbegriff der chronischen Verstopfung werden sowohl der seltene Stuhlgang als auch Probleme bei der Stuhlentleerung zusammengefasst. Beim ersten Symptom liegt häufig eine eher neurogene Verlangsamung des Kolontransits vor (»slow transit constipation«). Beim zweiten Symptom können mechanische Hindernisse die Stuhlentleerung (»outlet obstruction«) erschweren.

Lebensqualität wird stark beeinträchtigt

Bei einer chronischen Obstipation ist der negative Krankheitseinfluss ebenso stark wie der von Refluxösophagitis oder von Hypertonie, Diabetes, kardialen Erkrankungen oder einer Depression. Die Patienten sind in ihrem täglichen Leben und bei der Arbeit beeinträchtigt. Sie beanspruchen häufiger medizinische Hilfe, sowohl ambulant als auch stationär, und verursachen damit höhere Kosten für das Gesundheitssystem als altersgleiche Kontrollpersonen. Die chronische Obstipation führt in ca. 30% der Fälle zur Laxanzien-Einnahme, die jedoch laut *Prof. Frieling*, »nur in ca. 30% zu befriedigenden Ergebnissen führt«. Dabei beklagen 82% die Befragten einerseits die Ef-

Das »Bauchgehirn« reguliert die Verdauung

»Wir haben ein Hirn im Bauch!« Mit dieser Feststellung betonte *Prof. Thilo Wedel*, Christian-Albrechts-Universität Kiel, die Bedeutung des enterischen Nervensystems (ENS) für einen geordneten Kontraktionsablauf im Darm. Mit über 150 Mio. Nervenzellen stellt das ENS das mit Abstand größte zusammenhängende Nervensystem außerhalb des ZNS dar. Die Nervenzellen dieses Bauchgehirns gruppieren sich zu Ganglien, die in Form von Netzwerken in die Schichten der Darmwand eingelagert sind. Der gastrointestinale Transit der zugeführten Nahrung beruht auf dem peristaltischen Reflex: Das ENS versetzt die Darmwandmuskulatur in räumlich und zeitlich koordinierte Bewegungen (Kontraktion und Relaxation) und ermöglicht dadurch einen gerichteten Transport. Bei degenerativen Veränderungen der Nervenzellen des Darmes wird dementsprechend seine Funktion beeinträchtigt. Verantwortlich hierfür kann auch eine autonome diabetische Neuropathie (ADN) sein, erläuterte *Prof. Dan Ziegler*, Universitätsklinikum Düsseldorf. Bei etwa 25% der Patienten mit Diabetes führt diese Funktionsstörung des peripheren vegetativen Nervensystems zu einer Obstipation mit verzögertem Kolontransit.

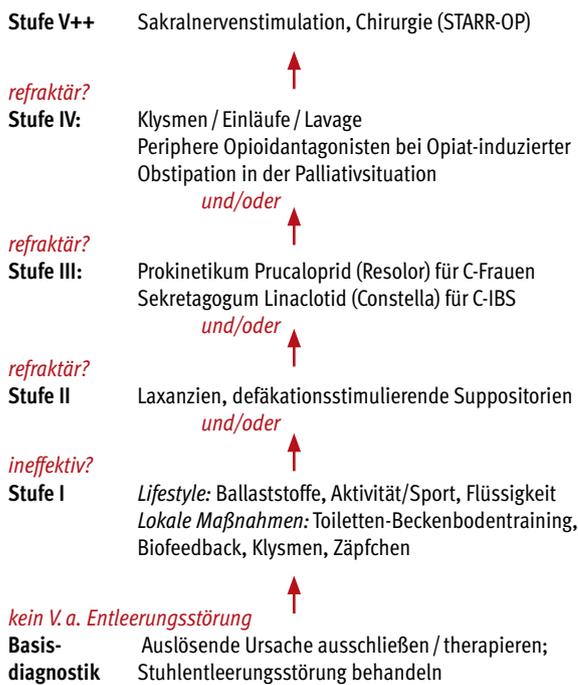


Abb.: Stufentherapie bei Obstipation für alle Formen der Obstipation [1] (mod. nach Steinhagen-Thiessen)

ektivität, 16% die Nebenwirkungen und 17% gaben andere Gründe wie Geschmack des Laxans für ihre Unzufriedenheit an [1].

Schwieriges Therapiemanagement

Diese mangelnde Effektivität bei der Behandlung mit Laxanzien stellt den Arzt des chronisch obstipierten Patienten vor ein Problem, denn wenn die Therapie nicht zur Zufriedenheit wirkt, wird sie abgebrochen. Ziel muss die Beschwerdefreiheit sein. »Deshalb muss auch immer die individuelle Situation des Patienten beachtet werden, dessen Alltagskompetenz und Lebenszufriedenheit wichtige Behandlungsziele sind«, so Steinhagen-Thiessen. Therapeutisch ist – neben der Behandlung einer eventuellen Grunderkrankung – ein leitliniengerechter Stufenplan einzuhalten, bei dem nach der Basisdiagnostik mit Allgemeinmaßnahmen wie ausreichender Flüssigkeitszufuhr und Bewegung sowie der Zugabe von zusätzlichen Ballaststoffen

begonnen wird. Bei unzureichender Wirksamkeit oder deutlicher Unverträglichkeit der Therapieformen einer Stufe sollten dann die Therapieoptionen der jeweils nächst höheren Stufen versucht werden. Der Stufenplan sieht bei Frauen auch den Einsatz des Prokinetikums Prucaloprid (Resolor®) vor, sofern Basismaßnahmen einschließlich der Verwendung verschiedener Laxanzien erfolglos bleiben (Abb.) [2]. Nachgewiesenermaßen bessert ein Prokinetikum wie Prucaloprid die Verstopfung, die mit ihr einhergehenden Symptome und damit auch die Lebensqualität bei guter Verträglichkeit.

| Dagmar Fernholz |

1. Schiller LR et al. Am Coll of Gastroenterol 2004
2. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-019l_S2k_Chronische_Obstipation_2013-06_01.pdf

Quelle: Interdisziplinäre Pressekonferenz »Chronische Obstipation als Folge neurodegenerativer Erkrankungen« am 18.06.2014 in Berlin, Veranstalter: Shire Deutschland GmbH

Mangelernährung

Der ältere Patient toleriert das nicht mehr

Es ist so relevant, einen unbeachteten Gewichtsverlust zu erfassen, weil dieser als ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität des älteren Menschen gilt. PD Dr. Kristina Norman, Berlin, erinnerte daran, dass die aus Mangelernährung entstehende Proteinkatabolie für ihn nicht mehr zu kompensierende Konsequenzen hat: Muskelmasse und Kraft schwinden, das Sturz- und Frakturrisiko steigt an und die Immunabwehr gibt auf.

Weil ältere Menschen wegen Multimorbidität, Polypharmazie, psychischer Probleme und Änderungen im Essverhalten (Gebiss, Kochen nicht mehr möglich, Finanzen reichen zum Einkauf nicht aus) so stark gefährdet sind für den unbeabsichtigten Gewichtsverlust, macht es gerade hier Sinn, früh zu intervenieren. Nach Daten von 2010 ist in Rehakliniken nahezu jeder zweite Patient man-

gelernährt (n = 345), von den selbstständig Lebenden schon jeder dritte dafür gefährdet (n = 964). Positive Effekte zeigt eine Therapie mit Trinknahrung. Drei verschiedene Metaanalysen aus 62 Studien mit 10.187 Teilnehmern im Alter über 65 Jahre belegen, dass sie alle von der Normalisierung ihres Ernährungszustandes profitieren: Mortalität, Krankenhausaufenthaltsdauer, Komplikationsrate und stationäre Wiederaufnahmerate sind reduziert. »Ein hoher BMI schützt aber nicht vor Mangelernährung«, warnte Norman abschließend.

Prof. Christine A. F. von Arnim, Ulm, stellte klar, dass die Alzheimer-Erkrankung durch Synapsenverlust gekennzeichnet ist. »Er korreliert gut mit der gestörten Gedächtnisfunktion«, sagte sie. Eine neue Therapieoption stellt sich darauf ein: So hat die ergänzende bilanzierte Diät namens Souvenaid® von Nutricia mit 1 x täglich

mit 125 ml bei 212 Patienten im Alzheimer-Frühstadium nach 12 Wochen eine Gedächtnisverbesserung (WMR-r delayed verbal recall) gezeigt. Man sah keine Effekte im ADAS-Cog. Die Trinknahrung war gut verträglich. Eine weitere Studie belegt für 259 Patienten im ganz frühen Stadium (MMST 25,1) eine Verbesserung der Gedächtnisleistung nach 24 Wochen. Die Nährstoffspiegel im Blut stiegen wie erwartet unter Souvenaid® an: Vitamin E und EPA-Werte zeigten ein Plateau. Der nahrhafte Cocktail fürs Gehirn aus ungesättigten Fettsäuren, Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen hatte keinen Effekt bei Patienten mit fortgeschrittener Alzheimer-Erkrankung. Das entspricht auch der These, warum man es wie Probiotika lebenslang im frühen Stadium verabreichen sollte, um die noch vorhandenen Synapsen vor ihrem Untergang zu bewahren.

| Dr. med. N. Mosler |

Quelle: Lunch-Symposium der Nutricia GmbH anlässlich des 26. Deutschen Geriatriekongresses »Wie erkenne ich betroffene Patienten: Screening und Patientenversorgung am Beispiel von Mangelernährung und Demenz« am 26.09.2014 in Halle

10 Jahre intestinale Levodopa-Infusion (Duodopa®)

Eskalationstherapien für fortgeschrittenes Stadium des Morbus Parkinson erfolgen zu selten und oft erst spät

Medikamentenpumpen, die zu den Eskalationstherapien zur Linderung von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien im fortgeschrittenen Stadium des Morbus Parkinson gehören, kommen in Deutschland noch zu selten zum Einsatz. Das erklärte Prof. Dr. Per Odin, Chefarzt der Neurologie am Klinikum Bremerhaven, auf einem Satellitensymposium von AbbVie im Rahmen des diesjährigen Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in München. Nach seinen groben Schätzungen benötigen hierzulande knapp 6.000 Parkinson-Patienten aufgrund ihres fortgeschrittenen Stadiums eine Pumpentherapie, doch nur ca. 700 haben eine Levodopa/Carbidopa- und weitere rund 500 eine Apomorphin-Pumpe. »Es gibt noch viel zu tun«, hob Odin auf dem Symposium hervor, das anlässlich von zehn Jahren Levodopa/Carbidopa-Gel (Duodopa®; LCIG: levodopa/carbidopa intestinal gel) in Deutschland veranstaltet wurde.

Wiederherstellung der kontinuierlichen dopaminergen Stimulation

Nach Angaben von Prof. Dr. Alfons Schnitzler, Ärztlicher Leiter des Zentrums für Bewegungsstörungen und Neuromodulation am Universitätsklinikum Düsseldorf, steigt das Auftreten motorischer Spät komplikationen bei Patienten mit Morbus Parkinson um etwa 10 % pro Jahr mit oraler dopaminergener Therapie, nach 10 Jahren sind es nahezu 100 %. Diese Komplikationen sind u. a. auf immer stärker schwankende Plasmaspiegel zurückzuführen, zugleich wird das therapeutische Fenster der Wirksamkeit von oralem Levodopa immer schmaler. In diesem Stadium besteht ein wichtiges therapeutisches Ziel darin, die physiologischerweise vorherrschende kontinuierliche dopaminerge Stimulation im Striatum wieder herzustellen, zum Beispiel durch eine kontinuierliche Applikation der Wirkstoffe mit Hilfe von Pumpen. Bei Duodopa® wird Levodopa in Kombination mit Carbidopa über eine Medikamentenpumpe und eine Dauersonde, die meist mittels perkutaner endoskopischer Gastrostomie mit äußerer Transabdominalsonde und innerer Intestinalsonde (PEG-J) gelegt wird, gleichmäßig im Jejunum abgegeben. Odin konnte anhand einer Studie zeigen, dass sich auf diese Weise die Levodopa-Plasmaspiegel glätten lassen [1].

Gute Wirksamkeit der Levodopa-Pumpe in mehreren Studien gezeigt

Zur guten Wirksamkeit der Levodopa-Pumpe gibt es inzwischen mehrere aktuelle, wissenschaftlich an-

spruchsvolle Studien [2, 3]. Die erste prospektive, doppelblinde Studie, die die Levodopa-Pumpe im Double-Dummy-Design direkt mit einer oralen Levodopa-Therapie (sofortige Freisetzung) verglich, bestätigte gemäß Odin die überlegenen Effekte der Pumpe [3]. In dieser Studie ließ sich darüber hinaus eine Besserung von ausgeprägten Dyskinesien durch die Pumpentherapie zeigen (s. Abb.). Nach einer weiteren Studie verbessert die Levodopa Pumpe auch die Lebensqualität, die vor allem neben motorischen auch durch nichtmotorische Symptome beeinflusst wird, welche für Patienten oft eine große Belastung darstellen [4]. »Die meisten Patienten lassen die Pumpe über 16 Stunden laufen und benötigen keine weiteren Antiparkinson-Medikamente«, ergänzte Odin.

Eine weitere große, internationale, prospektive, offene Phase-III-Studie, an der 192 Patienten mit schweren motorischen Fluktuationen sowie Hyper-/Dyskinesie trotz optimierter Pharmakotherapie teilnahmen, konnte zeigen, dass die OFF-Zeit unter der Levodopa-Infusion im Vergleich zur vorherigen Therapie bereits nach zwölf Wochen signifikant um durchschnittlich 3,9 [± 3,2] Stunden am Tag ab- und die bestmögliche ON-Zeit ohne Dyskinesien signifikant um durchschnittlich 4,6 [± 3,5] Stunden am Tag zunahm (je $p < 0,001$) [2]. Die Besserung gegenüber Studienbeginn war in beiden Fällen auch nach 54 Wochen noch signifikant (je $p < 0,001$). Einhergehend verbesserte sich nach zwölf und nach 54 Wochen die Lebensqualität der Patienten

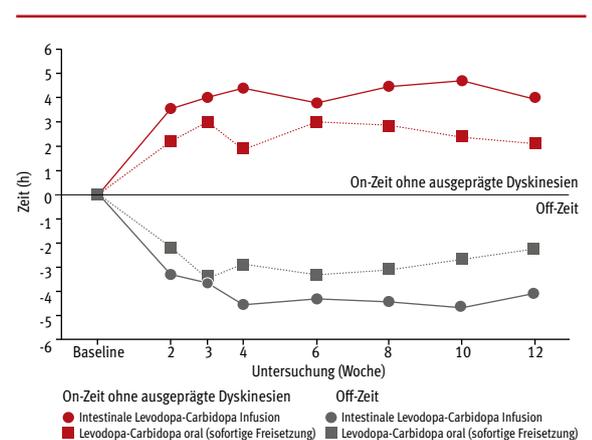


Abb.: Unterschied Off/On Zeit: Baseline vs. 12 Wochen (nach [3])

ten signifikant, gemessen mittels 39-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39), European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) und European Quality of Life Visual Analog Scale (EQ-VAS) (je $p < 0,001$ vs. Studienbeginn). Die Veränderung der klinischen Gesamtbeurteilung (Clinical Global Impression of Improvement, CGI-I) lag zu diesen Zeitpunkten bei 2, was einer starken Verbesserung entspricht [2].

Versorgung durch spezialisiertes Team

Die häufigsten Nebenwirkungen der kontinuierlichen Levodopa-Infusion sind nach Angaben von Schnitzler technische Komplikationen – diese sind gut zu minimieren, wenn die PEG von einem hierauf spezialisierten Gastroenterologen gelegt wird. In der oben beschriebenen Studie [3] traten bei 95 % der Patienten mit Pumpentherapie Nebenwirkungen auf. Davon überwiegend (83 %) leichte bis mittelschwere und zumeist im Rah-

men der Operation oder der Anlage des Pumpensystems. Dazu gehörten Abdominalschmerzen, postoperative Wundinfektion oder Hautrötung. Arzneimittelbezogene Nebenwirkungen bei dem Duodopa-System schlossen Übelkeit und Dyskinesie mit ein [5]. »Da die Patienten nicht bettlägerig sind und wir ihre Beweglichkeit durch die Therapie weiter verbessern, bestehen besondere Anforderungen an die PEG-J«, erläuterte Prof. Dr. Christian Winkler, Chefarzt in der Neurologischen Klinik Copenbrügge. Er empfahl, den Patienten vor Applikation der PEG im Sitzen zugeutachten, damit das Stoma später nicht in einer schwer zu pflegenden Hautfalte oder unter dem Gürtel sitzt. Winkler hob zudem die Bedeutung des interdisziplinären Teams im spezialisierten Zentrum beim Einsetzen der PEG-J, bei der Wundpflege und bei der Dosiseinstellung hervor. Außerdem riet er, dass sich der Neurologe aus dem Zentrum mit dem behandelnden, niedergelassenen Kollegen kurzschließen sollte, damit die Weiterverordnung von Duodopa® sichergestellt ist.

Eskalationstherapie womöglich früher beginnen

Laut Schnitzler spielen bei der Wahl zwischen den Eskalationstherapien, zu denen neben den beiden Pumpen auch die Tiefe Hirnstimulation gehört, aufgrund fehlender Vergleichsstudien patientenbezogene Faktoren eine wichtige Rolle. So ist die Levodopa-Infusion im Gegensatz zur Tiefen Hirnstimulation bis ins hohe Alter sowie auch bei leichten Einschränkungen der Kognition oder Depression einsetzbar [6]. Die derzeit wichtigste offene Frage ist nach Ansicht von Odin, wann die Eskalationstherapien zum Einsatz kommen sollten. »Wir gehen davon aus, dass Patienten von einem früheren Einsatzzeitpunkt der Pumpen profitieren können, als dies jetzt der Fall ist. Sobald motorische Komplikationen trotz optimierter oraler Medikation auftreten, können die Eskalationstherapien in Erwägung gezogen werden«, betonte er. Winkler ergänzte, dass auch die Aufklärung der Patienten über die Eskalationstherapien weit früher als bisher erfolgen sollte: »Selbst in spezialisierten Zentren benötigen die Pa-

tienten 3–4 Besuche über mehrere Monate, bis sie sich für einen stationären Aufenthalt zur Optimierung ihrer Behandlung entscheiden«, so seine Erfahrung. [D. Fernholz]

Literatur

1. Nyholm D, et al. Stable levodopa plasma levels with jejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease patients [abstract]. *Mov Disord* 2012; 27(Suppl 1): 410.
2. Fernandez HH, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease open-label study: Interim results. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 339-45.
3. Olanow CW, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014; 13(2): 141-9.
4. Honig H, et al. Intrajejunal Levodopa Infusion in Parkinson's Disease: A Pilot Multi-center Study of Effects on Nonmotor Symptoms and Quality of Life. *Mov Disord* 2009; 24(10): 1468-74.
5. Fachinformation Duodopa®, Stand Mai 2014
6. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Stand: September 2012: www.dgn.org

Mit freundlicher Unterstützung der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden. Quelle: DGN-Symposium »10 Jahre LCIG in Deutschland«, 16.9.2014, München (Veranstalter: AbbVie Deutschland).

Bipolare Mischzustände

Asenapin verbessert neben manischen auch depressive Symptome

Ein Großteil der Patienten mit einer Bipolar-I-Störung zeigen während einer manischen Episode zugleich depressive Symptome und während einer depressiven Episode auch manische Symptome. Bipolare Mischzustände sind mit einem hohen Rezidivrisiko und einer ungünstigen Prognose assoziiert. Mit der neuen Konzeptualisierung bipolarer Störungen im DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) wurde die diagnostische Schwelle manisch-depressiver Mischzuständen herabgesetzt und somit stärker an die tatsächlichen Verhältnisse im klinisch-praktischen Alltag angepasst. Für das Vorliegen einer gemischten Episode werden nur noch mindestens drei Symptome des anderen Pols verlangt anstatt wie im DSM-IV alle neun Kriterien. Das Management gemischter Episoden – und hier vor allem die Behandlung depressiver Symptome während manischer Episoden – ist schwierig. Auf einem Symposium der Lundbeck GmbH im Rahmen des 22. Europäischen Psychiatrie-Kongresses (EPA) wurden die Ergebnisse neuer Subanalysen vorgestellt, die darauf hinweisen, dass Asenapin (Sycrest®) neben manischen auch depressive Symptome während gemischter Episoden nach DSM-5-Definition verbessern kann [1, 2]. Der Wirkstoff ist bisher zur Therapie mäßiger bis schwerer manischer Episoden von Bipolar-I-Störungen zugelassen. Die Ergebnisse der ersten post-hoc-Analyse weisen darauf hin, dass Asenapin in gemischten Episoden zusätzlich zu den manischen Symptomen auch

depressive Symptome verbessert: Nach einer dreiwöchigen Therapiedauer reduzierte Asenapin sowohl den YMRS-Wert ($p < 0,05$ vs. Placebo) als auch den MADRS-Werts ($p < 0,01$ vs. Placebo). In der mit Olanzapin behandelten Kontrollgruppe zeigten sich in diesem Zeitraum keine gegenüber Placebo signifikanten Effekte. Selbst nach einer insgesamt zwölfwöchigen Behandlung bestand noch ein numerischer Wirkvorteil von Asenapin gegenüber Olanzapin [1].

In der zweiten Datenanalyse kam es in der Asenapin-Gruppe bereits innerhalb von einer Woche zu einer signifikanten und vom Schweregrad der depressiven Symptome unabhängigen Verbesserung der Manie. Der Effekt nahm bis zum Ende der dreiwöchigen Doppelblindphase noch weiter zu. Unter Olanzapin wurde keine gegenüber Placebo signifikante Veränderung des YMRS-Scores beobachtet. Rund zwei Drittel der Patienten mit manisch-depressiven Mischzuständen nach DSM-5 (64 bis 67%) erreichten während der dreiwöchigen Therapie mit Asenapin eine Remission ($MADRS \leq 12$; $p \leq 0,05$ vs. Placebo). Neben einem schnellen Wirkungseintritt zeichnet sich Asenapin auch durch ein günstiges Verträglichkeitsprofil aus [2].

[1] Azorin JM et al. *J Affect Disord* 2013; 145: 62-69

[2] McIntyre R et al. *J Affect Disord* 2013; 150: 378-383

Arterielle und venöse Thromboembolien

Ältere Patienten profitieren von der Antikoagulation mit Rivaroxaban

Das neue orale Antikoagulans Rivaroxaban (Xarelto®) ist in der Akutbehandlung und Langzeitprophylaxe von Thromboembolien genauso wirksam wie die Standard-Kombination Heparin/Vitamin-K-Antagonist, geht aber signifikant seltener mit schweren Blutungen einher. Dies konnte auch für besonders vulnerable Subgruppen wie z. B. fragile Patienten gezeigt werden.

Venöse Thromboembolien (VTE), vor allem Lungenarterienembolien (LE) infolge unbehandelter Tiefer Venenthrombosen (TVT), zeichnen pro Jahr in Europa für doppelt so viele Todesfälle verantwortlich wie Brustkrebs, Prostatakrebs, HIV/AIDS und die Folgen von Verkehrsunfällen zusammen [1]. Der bisherige medikamentöse Therapiestandard mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux und der gleichzeitigen Gabe von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) hat insbesondere in der Einstellungsphase Nachteile, konstatierte *Prof. Dr. Ulrich Hoffmann*, München: die geringe therapeutische Breite der VKA, die Notwendigkeit eines regelmäßigen Gerinnungsmonitorings und häufiger Dosisanpassungen sowie vor allem die Tatsache, dass es unter VKA in den ersten drei bis vier Wochen vermehrt zu VTE-Rezidiven kommt [2].

Gleiche Wirksamkeit bei besserem Sicherheitsprofil

Eine klare Alternative zur konventionellen Behandlung mit NMH/VKA sowohl in der Akutbehandlung als auch Sekundärprophylaxe von VTE bieten die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK), so Hoffmann.

Rivaroxaban (Xarelto®) wurde im EINSTEIN-Studienprogramm mit zwei nach VTE und LE als Einschlusskriterium getrennten Studien zur Akutbehandlung und Sekundär-Prophylaxe von VTE und LE geprüft [3, 4]. Die Dosierung betrug 15 mg zweimal täglich für 21 Tage, danach 20 mg einmal täglich. Die gepoolte Analyse der Daten von 8.282 Patienten aus EINSTEIN DVT und PE [5] zeigte, dass tödliche und nichttödliche LE und TVT

unter der Therapie mit Rivaroxaban numerisch seltener auftraten als unter Enoxaparin/VKA (2,1 % vs. 2,3 %), dass Rivaroxaban also hinsichtlich der Wirksamkeit nicht unterlegen war ($p < 0,001$, HR 0,89, 95 % KI 0,66–1,19). Schwere Blutungen traten im Rivaroxaban-Arm mit 1,0 % vs. 1,7 % signifikant seltener auf ($p = 0,002$, relative Risikoreduktion [RR] 46 %, HR 0,54, 95 % KI 0,37–0,79). Rivaroxaban zeigte also ein besseres Sicherheitsprofil als die Standardtherapie mit Enoxaparin und VKA.

Fragile Patienten profitieren in besonderem Maße

Darüber hinaus erlaubte die gepoolte Analyse eine Beurteilung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Rivaroxaban bei Subgruppen mit einem erhöhten Komplikationsrisiko unter einer VKA-Therapie. Dazu zählen fragile Patienten mit einem Lebensalter über 75 Jahre, einer Krea-

tinin-Clearance unter 50 ml/min oder einem Gewicht ≤ 50 kg sowie Patienten mit einer venösen Thromboembolie in der Vorgeschichte. Bei numerisch geringeren Raten an rezidivierenden VTE als in der Kontrollgruppe war die Inzidenz schwerer Blutungen unter Rivaroxaban bei fragilen Patienten signifikant reduziert (1,3 % vs. 4,5 %, HR: 0,27, 95 % KI 0,13–0,54, $p = 0,01$, RR 73 %) (Abb.). Auch Patienten mit VTE in der Vorgeschichte, also mit erhöhtem Rezidivrisiko, zeigten signifikant weniger wiederkehrende VTE (1,4 % vs. 3,1 %, HR: 0,45, 95 % KI 0,22–0,91, $p = 0,032$, RR 55 %) bei numerisch geringeren Blutungs-raten als unter der Standardtherapie.

Einfachere Handhabung

Insgesamt sprechen neben Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekten auch praktische Vorteile für Rivaroxaban, so Hoffmann: Einzelsubstanzstrategie, Wegfall von Dosisanpassungen und Gerinnungskontrollen tragen möglicherweise sogar zur Verkürzung der Krankenhausaufenthaltsdauer bei, wie eine Studie nahelegt [6].

Auch zur Schlaganfallprophylaxe bei Älteren geeignet

Auch in anderen Indikationen erwies sich Rivaroxaban für ältere Patienten als geeignet: Für der Indikation »Schlaganfallprophylaxe bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern« konnten Subgruppenanalysen aus ROCKET AF [7] zeigen, dass Rivaroxaban bei älteren Patienten, Patienten mit moderater Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, stattgehabtem Schlaganfall und vorangegangenen Myokardinfarkt ebenso wirksam und sicher ist wie im Gesamtkollektiv, berichtete *Prof. Dr. J. Brachmann*, Coburg. | B. Büllau |

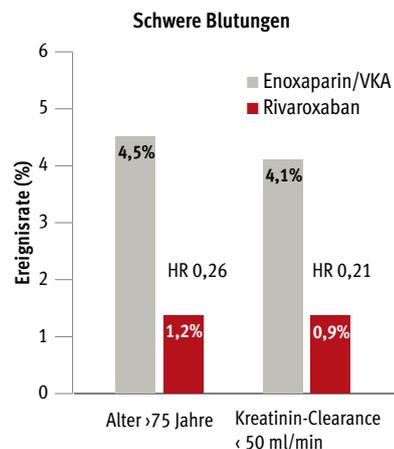


Abb.: Gepoolte Analyse aus EINSTEIN DVT und EINSTEIN PE von 8.281 Patienten mit akuter, symptomatischer TVT oder LE [5]. HR: Hazard Ratio.

1. Thromb Haemost 2007; 98: 756-64
2. Thrombosis Research 2013; 132: 420-26
3. N Engl J Med 2010; 363: 2499-2510
4. N Engl J Med 2012; 366: 1287-97
5. Thromb J 2013 Sep 20;11(1):21
6. Current Medical Research & Opinion 2014; 30(5): 829-37
7. N Engl J Med 2011; 365: 883-91

Quelle: Presseworkshop 2014 »Arterielle und venöse thromboembolische Erkrankungen – ein Update zu Xarelto®« 24.7.2014 in Bonn. Veranstalter: Bayer Vital GmbH, Leverkusen

Schwindel

Input und Output sind aus dem Gleichgewicht

Mehr als die Hälfte aller Patienten über 70 Jahre klagt über Schwindelbeschwerden. Bei über 75jährigen ist es schon das häufigste Krankheits-symptom, stellte *Prof. Heinz Maier*, Ulm, klar. Unbehandelt kann sich unser Gesundheitssystem die Folgen – Stürze – mit Kosten von ca. 2,5 Mrd. EUR nicht leisten. Jeder 10. Sturz führt zur Schenkelhals- oder Schädel-fraktur, die für 20% dauerhafte Invali-dität bzw. Pflegebedürftigkeit heißt. Maier forderte, dass Risikogruppen frühzeitig erfasst werden: z. B. per Fragebogen-Aktion in Apotheken?

Dr. med. Martin Lindenberger, Hockenheim, erklärte, dass bei Schwin-del Informationen vom Auge nicht mehr zu denen des Gleichgewichts-organ passen. In- und Output mel-den also nicht mehr dasselbe. Dar-auf wirkt Arlever[®] sowohl zentral als auch peripher vestibulär, ist gut ver-träglich und in der Symptomreduk-tion anderen Medikamenten überle-gen (Evidenzgrad 1A). Die Fixkombi-nation aus 40 mg Dimenhydrinat und Cinnarizin 20 mg kann nicht sedieren, denn die Dosierung beider Bestand-teile ist dafür zu niedrig. Insbesonde-re bei multimorbiden Patienten ist al-so nichts an Nebenwirkungen zu be-fürchten. »Für viele Indikationen ist

Arlever[®] eine Stand-Alone-Therapie, es gibt keine Alternative«, sagte Lin-denberger. In der Praxis erhält leider jeder fünfte Patient beim Hausarzt ei-ne zu niedrige Dosis der Fixkombina-tion. So wird die Chance auf Wirksam-keit vertan: Der Patient soll wegen des kontinuierlich notwendigen Wirkspie-gels mind. pro Tag 3 x 1 Tablette ein-nehmen, zugelassen sind bis zu 5 Ta-bletten.

Lindenberger präsentierte den Fall einer 83jährigen. Sie litt an zu-nehmendem Schwindel seit 3 Wo-chen, Z. n. Herzinfarkt, Epilepsie, Sprunggelenks-Fraktur. Sie erhielt ASS, Betahistin 1-1-1 (ohne Diagno-se eines Meniere, leider wird das zu unkritisch verordnet!), Mirtazapin und Citalopram. »Eine Posturogra-phie war nicht möglich, weil die Pa-tientin im Rollstuhl saß«, sagte Lin-denberger. Sie besserte sich schnell unter 3 x 1 Arlever[®], tauschte Roll-stuhl gegen Rollator, und konnte ein Schwindeltraining beim Physiothera-peuten beginnen. Als sie aus organi-satorischen Gründen nicht mehr an das Rezept für Arlever[®] kommt, so Lindenberger, macht sie über mehre-re Wochen einen unfreiwilligen Aus-lassversuch, und verschlechtert sich derart, dass sie erneut im Rollstuhl

sitzt. »Dann haben wir die Dosis auf 5 x 1 Tablette hochgesetzt«, sagte Lin-denberger. Der Patientin geht es un-ter dieser Therapie bis heute gut.

Prof. Johannes Bartholomäus, Aa-chen, ergänzte, dass man bei Hennig daran arbeitet, eine Formulierung für Cinnarizin und Dimenhydrinat zu fin-den, die eine nur noch zweimal tägli-che Gabe ermöglicht.

Dr. med. Frank Waldfahrer, Erlan-gen, bestätigte, dass Betahistin der-zeit nur bei Morbus Menière indiziert ist. Bei der Verordnung muss auf die genaue Angabe des Wirkstoffs geach-tet werden, denn mit Betahistin-Dihy-drochlorid (z. B. Betavert[®] N) erreicht man durch den höheren Wirkstoffan-teil einer einzelnen Tablette deutlich höhere Wirkspiegel als mit Betahis-tin-Dimesilat (z. B. Betavert[®]). Emp-fehleenswert sind 2 Tabletten Betahis-tin-Dihydrochlorid (z. B. Betavert[®] N) der Wirkstärke 24 mg täglich. Alter-nativ sowie bei Patienten, denen Be-tahistin wegen eines histaminsensi-tiven Asthmas nicht verordnet wer-den kann, ist die Fixkombination aus Cinnarizin und Dimenhydrinat zu be-vorzugen. In der Therapie des Mor-bus Menière ist die Wirksamkeit ver-gleichbar mit Betahistin. Patienten, die allergisch sind, können Betahis-tin einnehmen. | Dr. N. Mosler |

Quelle: Pressekonferenz im Rahmen des 10. HENNIG-Vertigo-Symposiums »Aktuelle The-rapiekonzepte bei vestibulärem Schwindel« am 17.10.2014 in Neu-Ulm veranstaltet von der HENNIG Arzneimittel GmbH & Co. KG

ADHS

Atomoxetin auch für Erwachsene zugelassen

Als erstes Nicht-Stimulans erhielt Atomoxetin (Strattera[®]) die deutsche Zulassung für die Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter.

Die Zulassung der Substanz zum Be-ginn einer ADHS-Behandlung bei Er-wachsenen basiert auf Ergebnissen aus insgesamt 15 klinischen Studien mit rund 5.000 Patienten. Die Unter-suchungen ergaben unter Atomoxe-tin (Strattera[®]) im Vergleich zu Pla-cebo eine signifikante Reduktion der ADHS-Kernsymptome Hyperaktivität,

Impulsivität und Unaufmerksamkeit über den gesamten Tag bis in den späten Abend.

Erwachsene ADHS-Patienten stel-len ihre Behandler vor besondere He-rausforderungen: Anders als betro-fene Kinder sind sie in den meisten Fällen durch berufliche oder famili-äre Verpflichtungen den ganzen Tag

über vor Aufgaben gestellt, die eine hohe Konzentration erfordern und bei denen eine allzu ausgeprägte Im-pulsivität ungünstig ist. Vor diesem Hintergrund ist die Zulassung des langanhaltend wirksamen selekti-ven Noradrenalin-Wiederaufnahme-hemmers von besonderem Interes-se. Im Gegensatz zu dem ebenfalls in der adulten ADHS-Therapie zugelas-senen Wirkstoff Methylphenidat fällt Atomoxetin zudem nicht unter das Betäubungsmittelgesetz. | JS |

Quelle: Pressegespräch »ADHS im Erwachsenen-alter – Grundlagen und Versorgungssituation in Deutschland« beim DGPPN-Kongress 2013 in Ber-lin. Veranstalter: Lilly Deutschland GmbH

Safinamide bei Morbus Parkinson

Neue duale Strategie zur Behandlung der fortgeschrittenen Parkinson-Erkrankung

Levodopa ist nach wie vor der Goldstandard bei der Behandlung motorischer Parkinson-Symptome, Komplikationen der dopaminergen Therapie wie Fluktuationen und Dyskinesien erschweren die Behandlung von Patienten im fortgeschrittenen Stadium jedoch erheblich. Neue Therapiestrategien wie die dual wirksame Substanz Safinamide könnten als Add-on-Therapie in Zukunft dazu beitragen, diese Komplikationen in den Griff zu bekommen.

Morbus Parkinson ist ein komplexes Krankheitsbild mit heterogener Symptomatik und interindividuell unterschiedlichem Verlauf. Nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sollte die medikamentöse Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms direkt nach der Diagnosestellung beginnen, effizient und gut verträglich sein, berichtete *PD Dr. Karla Eggert*, Marburg. Aufgrund der derzeitigen Datenlage sei davon auszugehen, dass ein späterer Therapiebeginn die Entwicklung von Komplikationen nicht hinauszögern könne. Die Wahl der Medikation richtet sich dabei nach den altersbezogenen Besonderheiten und den individuellen Gegebenheiten des jeweiligen Patienten. Dabei seien neben den motorischen Kardinalsymptomen auch die nicht-motorischen Symptome zu berücksichtigen, betonte *Prof. Dr. Thomas Müller*, Berlin-Weißensee. Nicht-motorische Symptome wie depressive Verstimmung, Apathie, autonome Störungen sind bereits in frühen Parkinson-Stadien vorhanden und nehmen im Verlauf der Erkrankung noch zu.

Auch die glutamaterge Neurotransmission ist gestört

Die Heterogenität der Parkinson-Symptome deutet darauf hin, dass auch nicht-dopaminerge Transmittersysteme an dem Krankheitsgeschehen beteiligt sind, erläuterte *Prof. Dr. Wolfgang Jost*, Wolfach. So kommt es in fortgeschrittenen Stadien neben der Degeneration dopaminergere Systeme zu einer pathologisch erhöhten Glutamatfreisetzung. Die Folge sei ein Ungleichgewicht zwischen gluta-

materger und dopaminergere Neurotransmission in den Basalganglien. Daher seien dual wirksame Substanzen wie Safinamide, die sich auch gegen die glutamaterge Hyperaktivität richten, vielversprechende Ansätze.

Duales Wirkprinzip: dopaminerg und antiglutamaterg

Die neuartige dual wirksame Substanz Safinamide, ein Alpha-Aminoamid, wirkt zum einen dopaminerg über eine reversible und selektive Hemmung der Monoaminoxidase (MAO)-B und zum anderen nicht-dopaminerg über eine aktivitätsabhängige Blockade von Natrium- und Kalziumkanälen, die wiederum zu einer Reduktion der erhöhten Glutamatfreisetzung führt, berichtete Jost. Der neue Wirkstoff wurde in klinischen Studien als Add-on-Therapie zu L-Dopa sowohl in frühen als auch in mittleren und späten Stadien des Morbus Parkinson untersucht.

In der 24-wöchigen randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden SETTLE-Studie (Safinamide Treatment as add-on to Levodopa in idiopathic Parkinson's Disease

with motor fluctuations [1]) wurden insgesamt 549 Parkinson-Patienten im fortgeschrittenen Stadium, die unter L-Dopa motorische Fluktuationen entwickelt hatten, auf eine Add-on-Therapie mit Safinamide (50–100 mg) oder Placebo randomisiert. In der Safinamide-Gruppe nahm die tägliche On-Zeit um $0,96 \pm 0,4$ Stunden zu ($p < 0,001$ vs. Placebo, ITT-Population) [2]. Der Benefit der Begleittherapie setzte bereits früh ein und hielt langfristig an [3] (Abb. 1).

Safinamide zeigte ein günstiges Verträglichkeitsprofil. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Übelkeit, Harnwegsinfekte und eher flüchtige Dyskinesien. »Safinamide könnte als Add-on-Therapie die Kontrolle von motorischen Symptomen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom verbessern«, resümierte Jost. Die Zulassung wurde bereits beantragt. |DF|

1. Borgohain R et al. *Mov Disord* 2014; 29: 229-237
2. Schapira AH et al. *Neurology* 2013; 80: P01.062
3. Borgohain R et al. *Mov Disord* 2014; 29: 1229-80

Satellitensymposium »Leitliniengerechte Parkinson-Therapie – Status quo und Ausblick« im Rahmen des DGN-Kongresses, München, 16.09.2014. Mit freundlicher Unterstützung von Zambon

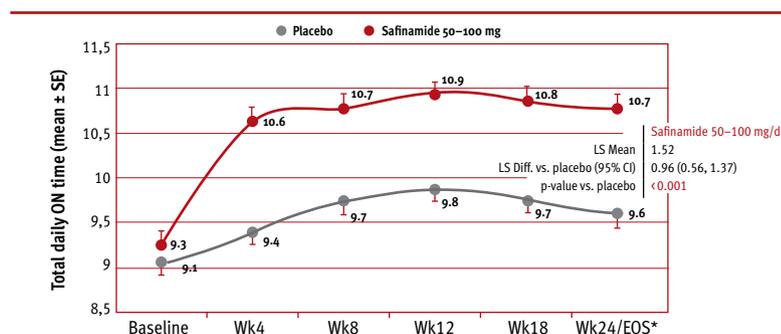


Abb. 1: SETTLE-Studie: Primäre Endpunkte (On-Zeit*). Die Add-on-Therapie mit Safinamide verlängert die tägliche On-Zeit bei Morbus Parkinson (nach: [2]).

*On-Zeit = On-Zeit ohne Dyskinesie + On-Zeit mit leichter Dyskinesie

Arthrose des Knie- und Hüftgelenks

Extrakt aus Membran von Hühnereiern gegen Schmerz und Steifigkeit

Der Extrakt aus der Membran von Hühnereiern NEM[®] ist ein Naturprodukt, das jetzt auch in Deutschland erhältlich ist. Es enthält natürliche Glykosaminoglykane und Proteine, die zur Funktionsfähigkeit der Gelenke beitragen. Eine aktuell im Journal of Arthritis veröffentlichte Studie belegt die gute Wirksamkeit gegen Schmerz und Steifigkeit bei Knie- und Hüftgelenksarthrose.

Die Arthrose ist weltweit die häufigste Gelenkerkrankung [2]. Hierbei kommt es zur Zerstörung der Knorpelschicht und damit einhergehenden Knochenveränderungen. Bei einer aktivierten Arthrose entzündet sich das Gelenk, es schwillt an und schmerzt. Der Patient verliert die Fähigkeit, sich frei zu bewegen. Am häufigsten betroffen sind Knie und Hüfte, aber auch jedes andere Gelenk kann erkranken.

In Deutschland leiden etwa fünf Millionen Menschen unter Beschwerden, die durch eine Arthrose verur-

sacht werden, mit steigender Tendenz. Ab dem 60. Lebensjahr sind gut die Hälfte der Frauen und ein Drittel der Männer betroffen [10].

Die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten sind in erster Linie symptomatisch und umfassen Analgetika und entzündungshemmende nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). Sie zeigen in Studien nur einen begrenzten Benefit, teilweise aber schwere unerwünschte Nebenwirkungen vor allem im kardiovaskulären und gastrointestinalen Bereich.

NEM[®]-Extrakt konnte in randomisierten kontrollierten Studien eine gute Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion von Schmerzen und Steifigkeit bei Kniearthrose zeigen. Ähnliche Effekte wurden auch für andere Gelenke nachgewiesen.

Was ist NEM[®]-Extrakt?

NEM[®]-Extrakt wird aus den Membranen gewonnen, die an der Kalkschale des Hühnereis innen anliegen. Sie werden mit Hitze und mechanischen Mitteln aus den Eierschalen extrahiert, teilweise hydrolysiert und trockengemischt. Der fertige NEM[®]-Extrakt enthält faserige Proteine wie Elastin und Kollagen, vor allem Typ I, V und X [21], aber auch bioaktive Stoffe wie Glukosamin und die Glykosaminoglykane Chondroitinsulfat, Dermatansulfat und Hyaluronsäure [3], deren positive Wirkung in der Arthrosebehandlung belegt ist [13, 14].

Der Extrakt wird in sehr strengen Qualitätskontrollen auf Pestizide, Antibiotika und bakterielle Verunrei-

NEM[®] (= natural eggshell membrane) ist ein in Deutschland und international eingetragenes Markenzeichen von ESM Technologies, LLC.

nigung untersucht. Die zugelassene Maximaldosis liegt bei 14 g täglich, in klinischen Studien wurde aber nur eine Dosis von einmal 500 mg täglich eingesetzt. NEM[®]-Extrakt ist in den USA schon seit neun Jahren auf dem Markt, ohne dass es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen gekommen wäre. Die einzige Kontraindikation ist eine bekannte Eiweißallergie.

Wie wirkt NEM[®]-Extrakt?

Um die Wirkmechanismen von NEM[®] zu beschreiben, müssen zunächst einige pathophysiologische Aspekte der Arthrose beleuchtet werden. Die Arthrose ist zwar eine primär mechanisch-degenerative Gelenkerkrankung, im Verlauf scheint es aber auch zu umschriebenen Entzündungsreaktionen zu kommen [1]. Dafür sprechen klinische Symptome wie Schwellung, synovialer Erguss und Gelenksteifigkeit [19]. Immunhistochemische Befunde zeigen darüber hinaus, dass die Synovia von Immunzellen infiltriert wird, vor allem von Makrophagen und T-Zellen [14, 18, 19]. Im Verlauf kommt es zur Aktivierung synovialer Fibroblasten [20] und zur Expression inflammatorischer Zytokine, insbesondere von TNF- α und IL-1 β [7]. Diese wiederum induzieren Chondrozyten zur Produktion von schädlichen Matrixmetalloproteinasen (MMPs) sowie von Chemokinen (IL-8, MCP-1, MIP-12a, MIP-1b, RANTES etc.), Stickstoffmonoxid und Prostaglandinen [1, 22], welche u. a. zu umschriebener Gewebsdestruktion, Immunzellinfiltration, Hemmung des Knorpelaufbaus und gesteigerter Schmerzempfindung führen.

Für Hühnereimembranen wurde in vitro [5] und in vivo [15] nachgewiesen, dass sie verschiedene entzündungsfördernde Zytokine in Monozyten reduzieren, u. a. IL-6, IL-10, IFN- γ sowie auch die besonders proinflammatorischen Zytokine IL-1 β und TNF- α (s. Kasten). Diese Hemmung proinflammatorischer Zytokine bremst die Freisetzung proteolytischer Enzyme und damit die katabolen Prozesse, die im Rahmen der Arthrose ablaufen. Zusätzlich führen die in NEM[®]-Extrakt enthaltenen bioaktiven Knorpelbausteine zu

Die Wirkung von NEM[®]-Extrakt in Tierversuchen

NEM[®]-Extrakt kann in vitro die proinflammatorischen Zytokine IFN- γ und TNF- α deutlich reduzieren [5]. Dieser Effekt wurde durch In-vivo-Studien mit Ratten genauer beleuchtet [15]. In zwei Versuchen mit jeweils drei gesunden Ratten wurden pro-inflammatorische und anti-inflammatorische Zytokine im Plasma nach einwöchiger Gabe von 6,13 mg/kg KG/Tag (Studie 1) bzw. 10,0 mg/kg KG/Tag (Studie 2) über fünf Wochen bestimmt (Tag 0, 8, 21, 35). In Studie 1 zeigte sich ein Trend zur Reduktion von IL-1 β , in Studie 2 ein Trend zur Reduktion von TNF- α . Weitaus deutlicher war in beiden Dosierungen die signifikante Senkung von Chemokinen wie MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES und VEGF, welche die Chondrozyten zur Produktion von Matrix-Metalloproteinasen stimulieren und somit eine Schlüsselrolle im Entzündungsgeschehen bei der Arthrose und der Rheumatoiden Arthritis spielen. Um in einem inflammatorischen Modell noch deutlichere Effekte der NEM[®]-Supplementation zu demonstrieren, wurde eine dritte Studie mit acht Tieren durchgeführt, die höhere Dosierungen des NEM[®]-Extrakts von 0, 26 bzw. 52 mg/kg KG/Tag (entsprechend 252 bzw. 503 mg/Tag bei einem 60 kg schweren Erwachsenen) erhielten. Darüber hinaus wurde bei diesen Tieren eine Entzündung durch intraperitoneale Injektion von Lipopolysacchariden erzeugt. In diesem Modell kam es für beide Dosierungen des NEM[®]-Extrakts nach 1,5 Stunden zu einer statistisch signifikanten und anhaltenden Suppression von IL-1 β (-44%/-39%) und ebenfalls zu einer deutlichen Reduktion von TNF- α (-19%/-32%), die die statistische Signifikanz allerdings knapp verfehlte. Das anti-inflammatorische Zytokin IL-10 stieg nach 24 Stunden statistisch signifikant an (+75%/+58%). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass NEM[®]-Extrakt sowohl pro-inflammatorische Zytokine der frühen Entzündungsphase (IL-1 β , TNF α) als auch solche der späteren Phase (MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, VEGF) und anti-inflammatorische Zytokine wie IL-10 beeinflussen kann.

vermehrter anaboler Aktivität im Gelenk. Es kommt also zu einem Wechsel von kataboler zu anaboler Aktivität und damit zum Knorpelaufbau.

Internationale klinischen Studien

Zwei offene »good clinical practice«-Studien untersuchten den Einfluss von NEM®-Extrakt auf den Schmerz allgemein (primärer Endpunkt) und auf die Beweglichkeit im Gelenk (range of motion, ROM) sowie den Schmerz während der Bewegung (sekundäre Endpunkte) [16]. Eingeschlossen waren 11 bzw. 28 Patienten mit seit mehr als drei Monate bestehendem Gelenkschmerz von mindestens 2 auf der zehnstufigen Likert-Skala. Einbezogene Gelenke waren in erster Linie Knie, Hüfte, Nacken, Schulter und Lendenwirbelsäule. Die Patienten erhielten 1 x 500 mg NEM®-Extrakt pro Tag über 30 Tage, klinische Untersuchungen erfolgten an Tag 0, 7 und 30. Im Ergebnis zeigten

- 30 % der Patienten nach sieben Tagen eine Schmerzreduktion um mehr als 30 %,
- ein Drittel eine Schmerzreduktion nach 30 Tagen um mehr als 50 %,
- und bei mehr als der Hälfte der Patienten verbesserte sich nach 30 Tagen die Gelenkbeweglichkeit (ROM) (Abb. 1).

Nach diesen ermutigenden Ergebnissen wurde eine größere randomisierte kontrollierte Studie (RCT) an drei Rheumazentren in den USA durchgeführt [17]. Die 60 eingeschlossenen Patienten litten an milder bis mäßiggradiger Kniearthrose (Grad 1–3), und alle nahmen Schmerzmittel ein. Für die Dauer der 60-tägigen Studie wurden alle Schmerzmittel abgesetzt, als »Rescue«-Medikation diente Paracetamol. Die Patienten der Verumgruppe erhielten 1 x 500 mg NEM®-Extrakt pro Tag, die Beurteilung erfolgte an Tag 0, 10, 30 und 60 anhand des Western Ontario & McMasters Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) [11]. Primäre Endpunkte waren die Reduktion von Schmerz, Steifigkeit und Unbehagen im Kniegelenk, als sekundäre Endpunkte wurden Sicherheit und Verträglichkeit der Medikation

bestimmt. Das Ergebnis glich dem der beiden offenen Studien und ergab:

- bei einem Drittel der Patienten mehr als 30 % Schmerzreduktion nach 10 Tagen,
- bei einem Drittel der Patienten mehr als 50 % Schmerzreduktion nach 60 Tagen,
- bei einem Viertel der Patienten mehr als 50 % Reduktion der Steifigkeit nach 10 Tagen
- und bei der Hälfte der Patienten mehr als 50 % Reduktion der Steifigkeit nach 60 Tagen (Abb. 2).

Dass die positiven Effekte des NEM®-Extrakts nicht allein auf der Knorpel-anabolen Wirkung seiner bioaktiven Bestandteile beruht, zeigt ein Vergleich mit der GAIT-Studie [8], in der die Patienten mit Glukosamin und Chondroitin supplementiert wurden: Die Number Needed to Treat (NNT) betrug hier 23,8, in der Studie mit NEM®-Extrakt lag sie bei 5 [17].

Erste europäische Studie mit NEM®-Extrakt

Um die Akzeptanz von NEM®-Extrakt in einem europäischen Patientenkollektiv zu evaluieren und weitere klinische Studiendaten zu sammeln, wurde eine zweimonatige offene, prospektive Studie an sechs deutschen Rheumazentren durchgeführt [9]. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von NEM®-Extrakt zur Schmerzreduktion bei Knie- und/oder Hüftarthrose.

Studiendesign

In die Studie wurden 44 Patienten mit mildem oder mäßigem arthrosebedingten Hüft-/Knieschmerz eingeschlossen, die über acht Wochen NEM®-Extrakt in einer Dosis von 500 mg täglich erhielten. Ausgeschlossen wurden Patienten, die täglich Analgetika bzw. NSAR einnahmen oder Glukosamin, Chondroitinsulfat, MSM oder Kollagen supplementierten. Auch innerhalb der letzten drei Monate mit Methotrexat oder Immunsuppressiva behandelte Patienten wurden ausgeschlossen, ebenso Patienten mit bekannter Eiweißallergie. Analgetika wie Paracetamol waren als Rescue-Medikation er-

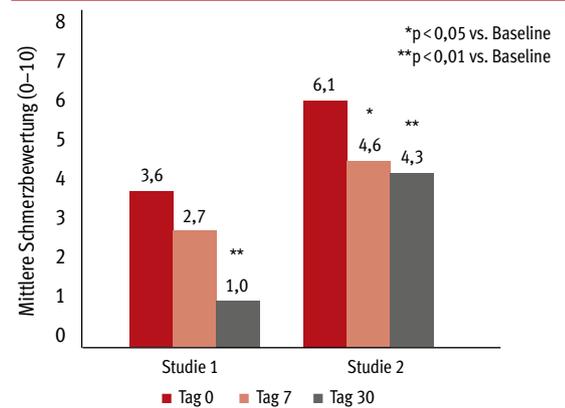


Abb. 1: Responder hinsichtlich des Endpunkts »allgemeine Schmerzreduktion« in zwei offenen Studien [16]

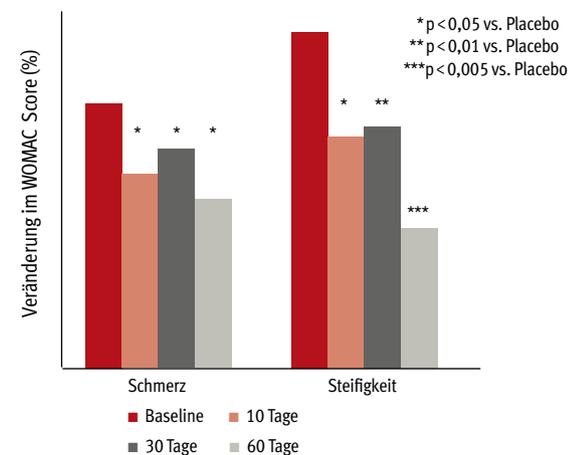


Abb. 2: Responder hinsichtlich der Endpunkte »allgemeine Schmerzreduktion« und »Steifigkeit« in einer Goldstandard-Studie [17]

laubt. Die Patienten hielten Zeitpunkt und Menge der Analgetika-Einnahme in Schmerztagebüchern fest, die ausgewertet wurden.

Zur Outcomemessung diente eine Kurzform des WOMAC [4, 6] (Tab. 1). Die Fragen wurden anhand einer zehnstufigen Likert-Skala (0: kein Schmerz/Steifigkeit bis 10: maximaler Schmerz/Steifigkeit) beantwortet. Primärer Endpunkt der Studie war die Reduktion von allgemeinem Schmerz in Zusammenhang mit Knie-/Hüftarthrose (Frage 1–9). Zusätzliche Endpunkte waren die Reduktion von Steifigkeit (Frage 10) sowie der Bedarf an analgetischer Medikation. Am Ende der Studie gaben Patienten und Behandler ein Globales Patienten- bzw. Arzturteil zum Erfolg der Behandlung und der Verträglichkeit ab (Patientenurteil vierstufig: sehr

Fragen zum Schmerz:

- Wie stark haben Sie Schmerzen
- (1) beim Gehen auf ebenem Boden?
 - (2) beim Treppen hinauf- oder hinuntersteigen?
 - (3) in Ruhe (z. B. im Sitzen, im Liegen etc.)?
 - (4) beim Sitzen mit über längere Zeit abgewinkelten Beinen (z. B. im Auto, im Theater etc.)?
 - (5) beim Aufstehen aus dem Sitzen?
 - (6) beim Einsteigen und Aussteigen aus dem Auto, aus der Badewanne etc.?
 - (7) beim Beugen, Bücken, Knien?
 - (8) beim Anziehen von Socken oder Strumpfhose?
 - (9) bei leichten Hausarbeiten (z. B. Wäsche waschen/aufhängen, Staub wischen, Saugen etc.)?

Frage zur Steifigkeit:

- (10) Wie stark ist die Steifigkeit unmittelbar nach dem Aufstehen am Morgen?

Tab. 1: Verwendete Kurzform des WOMAC Pain & Stiffness Scores

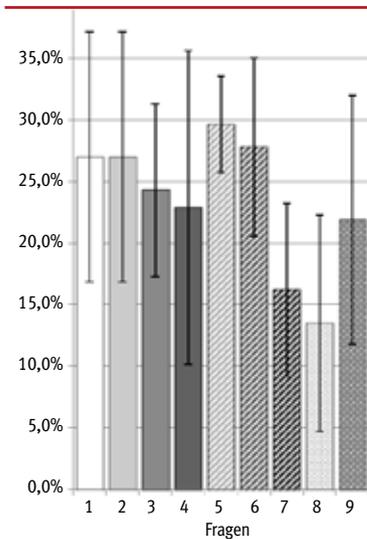


Abb. 3: Prozentsatz der Responder mit 30% Schmerzreduktion an Tag 10 [9]

gut – gut – mäßig – schwach, Arzturteil fünfstufig: symptomfrei – signifikante Symptomverbesserung – moderate Symptomverbesserung – unverändert – verschlechtert).

Ergebnisse

Schon nach zehn Tagen Behandlung kam es zu einer signifikanten Verbesserung in fast allen Fragen des WOMAC-Fragebogens um durchschnittlich 14% – nur Frage 7 und 8 verfehlten knapp die Signifikanz (Abb. 3). Bei einem Viertel der Patienten kam es damit schon nach 10 Tagen zu einer 30%-igen Verbesserung der Schmerzsymptomatik. Nach 30 und 60 Tagen waren alle schmerzbezogenen Symptome um 22,4% – 35,6% (durch-

schnittlich 33%) signifikant verbessert, bei 20% der Patienten kam es nach 60 Tagen zu einer 50%-igen Reduktion der Schmerzsymptomatik. Das Problem der Steifigkeit verbesserte sich um 27,4% – 29,3%.

59% der Patienten bescheinigten dem NEM®-Extrakt im Globalen Patientenurteil nach 60 Tagen eine gute bis sehr gute Wirkung. Auch die Ärzte hielten die Symptomverbesserungen nach 60 Tagen in mehr als 75% der Fälle für moderat oder signifikant. Der Analgetikagebrauch sank von durchschnittlich 7,0 Dosen in den 30 Tagen vor Studienbeginn auf 2,43 Dosen in den ersten 30 Tagen der Studie und stieg bis zum 60. Tag leicht auf 3,59 Dosen an.

Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen wurden nicht berichtet, in mehr als 86% der Fälle wurde die Verträglichkeit des NEM®-Extrakts mit gut oder sehr gut bewertet.

Die Studie konnte somit einmal mehr nachweisen, dass NEM®-Extrakt als Behandlungsoption bei Arthrose des Knies oder der Hüfte wirksam, sicher und gut verträglich ist und dass er darüber hinaus auch von europäischen Patienten gut angenommen wird.

Fazit:

Zusammenfassend lassen sich die Eigenschaften des NEM®-Extrakts folgendermaßen beschreiben:

- Er ist sicher in der Anwendung,
- er ist ein Naturprodukt,
- er erfordert nur eine einmal tägliche Gabe in niedriger Dosierung,
- er wirkt anti-inflammatorisch und Knorpel-anabol,
- er ist klinisch geprüft,
- seine Wirkung setzt nach 7–10 Tagen ein.

Der Extrakt stellt damit eine interessante und wichtige Behandlungsoption für ein weitverbreitetes und kostenintensives Krankheitsbild dar.

| B. Büla |

Literatur

1. Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2009; 11: 227.
2. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: epidemiology. In: *Best practice & research. Clinical Rheumatology* 2006; 20 (1): 3-25.

3. Baker JR, Balch DA. A study of the organic material of hen's-egg shell. *Biochemical Journal* 1962; 82: 352-361.
4. Baron G, Tubach F, Ravaud P, Logeart I, Dougados M. Validation of a Short Form of the Western Ontario and McMasters Universities Osteoarthritis Index Function Subscale in Hip and Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57(4): 633-638.
5. Benson KF, Ruff KJ, Jensen GS. Effects of natural eggshell membrane (nem) on cytokine production in cultures of peripheral blood mononuclear cells: increased suppression of tumor necrosis factor- α levels after in vitro digestion. *J Med Food* 2012; 15: 360-368.
6. Bilbao A, Quintana JM, Escobar A, Las Hayas C, Orive M. Validation of a proposed WOMAC short form for patients with hip osteoarthritis. *Health Qual Life Outcome* 2001; 9: 75.
7. Bondeson J, Wainwright SD, Lauder S, Amos N, Hughes CE. The role of synovial macrophages and macrophage-produced cytokines in driving aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2006; 8: R187.
8. Clegg DO, Rieda DJ, Harris CL et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *NEJM* 2006; 354(8): 795-808.
9. Danesch U, Seybold M, Rittinghausen R, Treibel W, Bitterlich N. NEM® brand eggshell membrane effective in the treatment of pain associated with knee and hip osteoarthritis: Results from a six-center, open-label german clinical study. *J Arthritis* 2014; 3: 136.
10. Deutsche Arthrose-Hilfe e.V. Frankfurt/Main, www.arthrose.de
11. www.womac.org/womac/index.htm
12. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther* 1962; 5: 54-67.
13. Richey F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and Symptomatic Efficacy of Glucosamine and Chondroitin in Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1514-1522.
14. Roach HI, Aigner T, Soder S, Haag J, Welkerling H. Pathobiology of osteoarthritis: Pathomechanisms and potential therapeutic targets. *Current Drug Targets* 2007; 8: 271-282.
15. Ruff KJ, DeVore DP. Reduction of pro-inflammatory cytokines in rats following 7-day oral supplementation with a proprietary eggshell membrane-derived product. *Mod Res Inflamm* 2014; 3: 19-25.
16. Ruff KJ, DeVore DP, Leu MD and Robinson MA. Eggshell membrane: A possible new natural therapeutic for joint and connective tissue disorders. Results from two open-label human clinical studies. *Clinical Interventions in Aging* 2009; 4: 235-240.
17. Ruff KJ, Winkler A, Jackson RW, DeVore, DP and Ritz BW. Eggshell membrane in the treatment of pain and stiffness from osteoarthritis of the knee: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Clinical Rheumatology* 2009; 28: 907-914.
18. Sakkas LI, Platsoucas CD. The role of T cells in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56: 409-424.
19. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology* 2010; 6: 625-635.
20. Wenham, CYJ, Conaghan PG. The role of synovitis in osteoarthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Diseases* 2010; 2: 349-359.
21. Wong M, Hendrix MJC, von der Mark K, Little C, Stern R. Collagen in the egg shell membranes of the hen. *Developmental Biology* 1984; 104: 28-36.
22. Yuan GH, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. Immunologic intervention in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48: 602-611.

NEUE BÜCHER

Christian Fischer-Terworth

Evidenzbasierte Demenztherapie – Wissenschaftlich fundierte neuropsychiatrisch-psychologische Therapien für den ambulanten und stationären Bereich

Pabst Science Publishers 2013
132 S., 15,00 €
ISBN 978-3899678963

Demenz ist nicht heilbar, das Bestreben aller therapeutischen Interventionen muss darum die positive Beeinflussung der Symptomatik sein, um den Umgang mit der Erkrankung für Betroffene und Angehörige zu erleichtern und die Lebensqualität zu verbessern. So fasst der Autor *Christian Fischer-Terworth* das Ziel einer effektiven, individualisierten und differenzierten Demenztherapie zusammen. Der promovierte Psychologie, Erziehungswissenschaftler, Musikpädagoge, der einen gerontopsychologischen und -psychiatrischen Bereich der stationären Seniorenpflege leitet, gibt klare Handlungsempfehlungen basierend auf einer strukturierten und fundierten Aufarbeitung des aktuellen Wissenstandes zu Demenzen, ihrer Diagnostik und insbesondere ihren therapeutischen Interventionsmöglichkeiten.

Dabei befasst sich der erste Teil des Buches mit den verschiedenen Demenztypen – insbesondere mit dem »Prototyp« der Demenz, der Alzheimer-Demenz – ihrer Definition, Klassifikation und Ätiologie. Anschließend werden die diagnostischen Möglichkeiten vorgestellt, die die Basis jeder differenzierten Behandlung bilden. Den Hauptteil des Buches macht – wie der Titel verspricht – eine kritische Auseinandersetzung mit den unterschiedlichen Therapien und Therapieformen aus. Dabei stehen neben der Pharmakotherapie die psychologischen Interventionsmöglichkeiten im Vordergrund. Deziidiert legt der Autor den Kenntnisstand zur Evidenz der einzelnen Therapieansätze dar und

bleibt auch die Seite der Angehörigen nicht schuldig. Den Abschluss des Buches bildet eine Zusammenfassung, die die wirkungsvollsten Methoden noch einmal resümiert und – für besonders Eilige – eine tabellarische Übersicht über die besprochenen Interventionen liefert.

Fischer-Terworth liefert mit seinem neuesten Buch einen wichtigen und nützlichen Überblick zum aktuellen Stand der evidenzbasierten Demenztherapie. Gut strukturiert lassen sich einzelne Therapieansätze schnell auffinden und erlauben ein schnelles Nachschlagen von Evidenz und Effektivität. Wenn auch das Ziel einer kurzgefassten, fundierten und möglichst objektiven Darstellung der derzeit evidenten Interventionsmöglichkeiten bei Demenzen deutlich wird, so tritt doch auch immer wieder Fischer-Terworths besonderes Anliegen nach einer stärker individualisierten und differenzierten Diagnostik und Therapie hervor. Er äußert wiederholt Bedenken bezüglich einer meist defizitären Koordination allgemeinmedizinischer und neurologisch-psychiatrischer Diagnostik, die zu unzureichender Behandlung der Betroffenen oder gar dem Einsatz unspezifischer Psychopharmaka führen. Die Objektivierung einer Demenzerkrankung stelle aber die Basis jeder evidenz-basierten Demenzthera-

pie dar. Ein zweites Anliegen ist ihm die Diagnostik und Therapie neuropsychiatrischer Symptome. Demenzen beinhaltet mehr als nur kognitive Funktionsverluste. »Neuropsychiatrische Symptome sollten [...] nicht [nur] als Begleitsymptome, sondern als integraler Bestandteil einer Demenz gesehen werden«. So nimmt insbesondere die Behandlung dieser Symptome – sei ihre Beurteilung auch aufgrund wissenschaftlich-methodischer Schwierigkeiten und geringerer systematischer Finanzierung als bei Medikamentenstudien noch so schwierig – einen wichtigen Kernbereich des Buches ein. Lassen sich doch über ihre positive Beeinflussung Erhalt und sogar Verbesserung kognitiver Funktionen erreichen.

Damit stellt die »Evidenzbasierte Demenztherapie« von Christian Fischer-Terworth ein nützliches, gut recherchiertes und umfassendes Überblickswerk zur Diagnostik und Therapie der Demenzerkrankungen dar. Mit dem Schwerpunkt auf der Integration neuropsychiatrischer Symptome und ihrer Behandlung in eine evidenzbasierte Demenztherapie wird der Autor dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand gerecht und liefert Handlungsempfehlungen für eine zeitgemäße, individualisierte Demenztherapie.

| A. Schäfers |

Maik Hartwig

PRAXISREIHE
EIGENTRAINING



Korkeprogramm | Fazialisprogramm | Handödempogramm | Hemiplegieprogramm | Handfunktionstraining | Mobilisation der spastischen Hand

Einzelhefte beim Verlag ab € 5,80 – Günstige Staffel- und Paketpreise!

Hippocampus Verlag
www.hippocampus.de

