

AZ

SPEZIAL

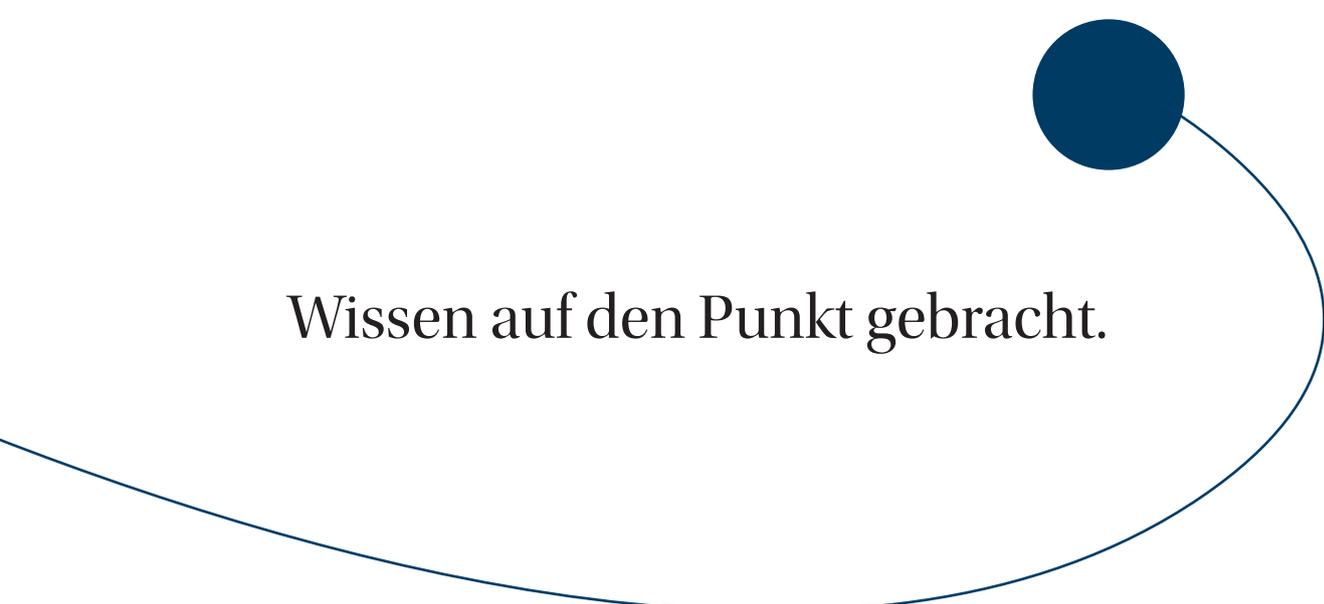
Österreichische Ärztezeitung

IIa | 10. Juni 2021



DFP

MANAGEMENT DER OSTEOPOROSE ● MEDIKAMENTENABHÄNGIGKEIT
● COPD ● GESPRÄCHSFÜHRUNG IN DER MEDIZIN ● ANGINA PECTORIS ●
NEURODERMITIS ● MANGELERSCHEINUNGEN ● DIABETES MELLITUS



Wissen auf den Punkt gebracht.

E-Learning via Österreichische Ärztezeitung.*

620.000 DFP-Punkte | 310.000 absolvierte DFP-Literaturstudien

www.aerztezeitung.at

Editorial

Es ist eine Erfolgsstory, die ihresgleichen sucht: das DFP-Literaturstudium in der Österreichischen Zeitung. Denn mit einem einzigen Medium – der ÖÄZ – konnten Österreichs Ärztinnen und Ärzte innerhalb von 20 Jahren rund 620.000 Fortbildungspunkte erreichen. Das kann sich sehen lassen!



Im vorliegenden „Best of DFP“ haben wir die acht beliebtesten Beiträge, die im Rahmen unserer „State of the Art“-Serie erschienen sind, zusammengefasst. Die Teilnehmerzahlen sprechen für sich: So sind es mehr als 2.000 Ärztinnen und Ärzte bei den einzelnen DFP-Literaturstudien; bei den Beiträgen

„Mangelerscheinungen“ sind es sogar jeweils mehr als 3.000 Teilnehmer.

Falls Sie also das Literaturstudium zum Management der Osteoporose, zur Medikamentenabhängigkeit, COPD, Gesprächsführung in der Medizin, Chronische stabile Angina pectoris, Neurodermitis, Mangelerscheinungen und Diabetes mellitus noch nicht absolviert haben: Mit dem „Best of DFP“ gibt es 16 weitere DFP-Punkte!

Herzlichst,

Dr. med. Agnes M. Mühlgassner, MBA
Chefredakteurin



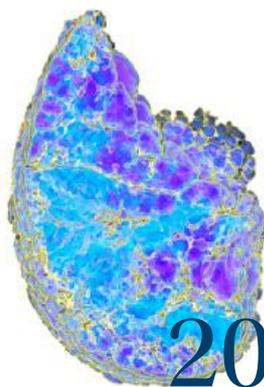
Management der Osteoporose	4
Medikamentenabhängigkeit	12
COPD	20
Gesprächsführung in der Medizin	28
Chronische stabile Angina pectoris	36
Neurodermitis bei Jugendlichen	46
Diagnostik von Mangelerscheinungen	54
Diabetes mellitus Typ 2	66

Impressum auf Seite 75



Management der Osteoporose

Bei einer osteoporotischen Fraktur sollte besonderes Augenmerk auf Signalfrakturen wie Unterarm- oder Handgelenksfrakturen gelegt werden, die als Frühzeichen einer Osteoporose imponieren.



COPD

Der Fokus bei der Betreuung von Menschen, die an COPD leiden, liegt immer mehr auf der Diagnostik von Risikofaktoren, den Gefahren einer möglichen Exazerbation sowie allfälligen Begleiterkrankungen.

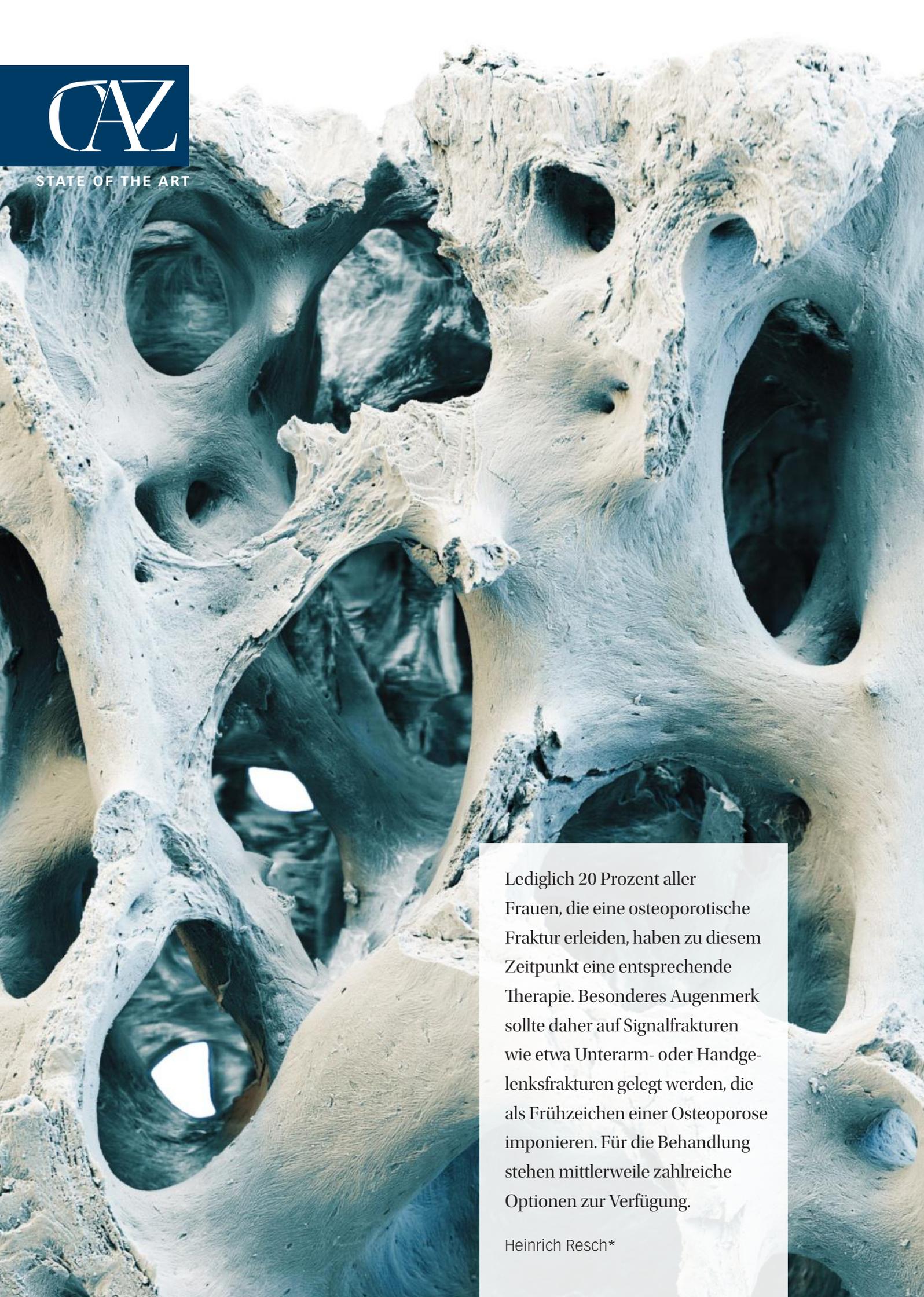
Chronische stabile Angina pectoris

Die Variabilität der Klinik des chronischen Koronarsyndroms ist die größte Herausforderung bei Diagnose und Therapie. Therapeutisch steht die Revaskularisation im Mittelpunkt.



Diagnostik von Mangelerscheinungen

Die Evaluation der Ernährungsgewohnheiten ist bei der Diagnostik von Mangelerscheinungen oft aussagekräftiger als das Erheben des Status von Vitaminen oder Spurenelementen.



Lediglich 20 Prozent aller Frauen, die eine osteoporotische Fraktur erleiden, haben zu diesem Zeitpunkt eine entsprechende Therapie. Besonderes Augenmerk sollte daher auf Signalfrakturen wie etwa Unterarm- oder Handgelenksfrakturen gelegt werden, die als Frühzeichen einer Osteoporose imponieren. Für die Behandlung stehen mittlerweile zahlreiche Optionen zur Verfügung.

Heinrich Resch*

Management der Osteoporose – Update

Aktuelle Entwicklung

Etwa jede dritte Frau im Alter von 60 bis 70 Jahren leidet an Osteoporose. Von den über 80-Jährigen sind zwei Drittel aller Frauen betroffen. In Österreich gab es 1995 rund 520.000 Wirbelkörper-Frakturen; bis zum Jahr 2050 wird hier ein Anstieg auf rund 910.000 zu verzeichnen sein. Die Zahl der Oberschenkelhalsfrakturen betrug zuletzt etwa 15.000, im Jahr 2050 werden es 25.000 sein. Alarmierend ist, dass lediglich 20 Prozent aller Patienten zum Zeitpunkt der Fraktur eine entsprechende osteologische Diagnostik oder Pharmakotherapie haben. Osteoporose-assoziierte Frakturen entstehen manchmal schon unerkannt in frühem Lebensalter. Dabei handelt es sich um minimale Traumen nach Sport, aber oft auch einfach nur um Stolpern mit Unterarm- und Handgelenksfrakturen, Anschlagen der Beine und Mittelfußfrakturen oder Knochenmarksödemen und Mikrofrakturen, Husten mit Rippenfrakturen. Alle zusammen bezeichnet man als Signalfrakturen; sie stellen Frühzeichen für eine Knochenschwäche dar, die im Schnitt zehn bis 15 Jahre später mit Osteoporose und tatsächlich schweren Frakturen einhergehen. Untersuchungen an mehr als einer halben Million Patienten aus Wiener Unfallspitälern waren Grund für diese Überlegungen. Als logische Konsequenz sollte schon bei diesen relativ jungen Patienten aus den Unfallabteilungen zumindest ein einfaches Risikoprofil eruiert werden.

Pathophysiologie auf zellulärer und genetischer Ebene

Zentrale Determinanten der Knochenfestigkeit sind durch anatomische Knochengröße, Knochendichte, Makro-, Mikro- und Nano-Architektur (Abb. 1a und 1b) des Knochens inklusive Qualität der Strukturproteine und des Kollagenfasergestütes sowie die mechanische Krafteinwirkung auf den Knochen definiert. Ein Großteil der Knochendichte und der Knochenqualität sind vermutlich genetisch bedingt. Neben den bekannten Aufgaben von Osteoblasten und Osteoklasten im Knochenremodellingprozess werden auch die Osteozyten (Abb. 2) als aktive Zellentität erkannt, die nicht nur bedeutende Rollen in der Genexpression regulierender Peptide haben, sondern auch die Transduktion mechanischer Energie über ein Gliosa-ähnliches Kapillarsystem bis letztlich zur Synthese neuer Osteoblasten induzieren. Verschiedene Polymorphismen werden als Ursa-

che für die genetische Variabilität diskutiert, darunter in Genen, die für Kollagen-Typ-I, Zytokine (RANKL, OPG), Komponenten des Wnt-Signalwegs (Wnts, Sklerostin) oder Steroidhormon-Rezeptoren (Östrogen- und Vitamin D-Rezeptor) kodieren. Lebenslang findet ein steter Knochenumbau statt, um den lebenslangen unterschiedlichen Anforderungen gerecht zu werden. Knochenmaterial und strukturelle Eigenschaften verschlechtern sich mit dem Alter, da die ausgleichenden Mechanismen des Aufbaus (Modelling) und Umbaus (Re-Modelling) am Skelett schließlich scheitern. Remodelling ist jener Prozess, der kleinste Mikroschäden am Knochen aufzufüllen vermag. Jedoch wird während des Alterns bei jedem Umbau weniger Knochen angelagert als zuvor abgebaut wurde. Bis etwa zum 30. Lebensjahr nimmt die Knochenmasse zu, spätestens ab dem 40. Lebensjahr überwiegt der Knochenabbau. Nach der Menopause mündet der Umbau in ein negatives Gleichgewicht, sodass zunehmend Knochen aus einem ständig abnehmenden und architektonisch gestörten Knochen abgebaut wird. Die Folgen sind trabekuläre Rarefizierung und Verlust der Trabekelkonnektivität auf der einen sowie kortikale Ausdünnung und zunehmende kortikale Porosität auf der anderen Seite.

Vom physiologischen Knochenabbau, der sogenannten primären Osteoporose, unterscheidet man die sekundäre Form der Osteoporose.

Krankheitsbilder/ Sekundär bedingte Osteoporose

Es gibt eine Vielzahl von Erkrankungen beziehungsweise Medikamenten, die mit einer verminderten Knochenqualität und damit einhergehend zu einem erhöhten Frakturrisiko führen (Tab. 1). Bei einigen dieser sekundären Osteoporoseformen besteht ein selektiv erhöhtes Frakturrisiko überwiegend für eine spezielle Lokalisation am Knochen. Beim Cushing-Syndrom entsteht eine Überproduktion von Kortisol aufgrund eines Hypophysen- oder Nebennierenadenoms. Diese Erkrankung hat viele Ähnlichkeiten zur iatrogenen, Cortison-induzierten Osteoporose, allerdings mit dem Unterschied, dass bei dieser der Knochenverlust zusätzlich durch zugrunde liegende inflammatorische Prozesse geprägt ist. »

Tab. 1: Wichtige Ursachen für eine sekundäre Osteoporose

Endokrine Erkrankungen	Laktose-Intoleranz
Gastrointestinale Erkrankungen und Ernährung	Malabsorption
Gastrektomie	Anorexia nervosa
Entzündliche Darmerkrankungen	Diabetes mellitus
Zöliakie	Chronische Lebererkrankungen
Hypogonadismus	Alkoholabusus
Cushing-Syndrom	Akromegalie
Hyperparathyreoidismus	Sekretion (PTHrP, RANKL)
Hyper- bzw. Hypothyreose	Hämatologische Erkrankungen
Rheumatische Erkrankungen	Malignome
Morbus Bechterew	Malignome mit paraneoplastischer Funktion
Rheumatoide Arthritis	Multipl. Myelom
Systemische Mastozytose	Lymphome, Leukämien

Tab. 2: Medikamente mit negativen Wechselwirkungen auf den Knochenstoffwechsel

- Glucocorticoide
- Protonenpumpenhemmer (PPI)
- Antiepileptika
- Medroxyprogesteronacetat (MPA)
- Aromataseinhibitoren
- GnRH-Agonisten/Androgendeprivationstherapie
- Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI)
- Glitazone
- Calcineurininhibitoren
- Antikoagulantien (Heparin/NOAKs)
- Schleifendiuretika

» Glukokortikoide führen gleichzeitig zur Hemmung der Knochenformation durch direkte Effekte auf Osteoblasten und ihre Vorstufen sowie zur Steigerung der resorptiven Prozesse durch direkten RANKL-induzierten Einfluss auf die Osteoklasten. Neueste Ergebnisse beweisen, dass nicht nur eine Hyperthyreose, sondern auch eine Hypothyreose das Frakturrisiko deutlich erhöhen kann. Beim primären Hyperparathyreoidismus führt eine Überfunktion der Nebenschilddrüsen zu vermehrter Bildung von Parathormon und dadurch erhöhter Knochenresorption sowie zu einer negativen Kalziumbilanz. Primärer

Hyperparathyreoidismus stellt allerdings eine eigenständige metabolische Knochenerkrankung dar und kann meist sehr einfach vor allem durch Bestimmung von Serum-Kalzium, Phosphat und Parathormon von einer Osteoporose unterschieden werden. Der Knochenverlust bei Essstörungen wie Anorexia nervosa resultiert aus der verminderten Nahrungszufuhr sowie einem Mangel an Sexualsteroiden und IGF-1 durch Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse.

Diabetes mellitus und diabetische Osteopathie

Diabetes mellitus trägt typischerweise durch eine verminderte Knochenformation, im Sinne eines low bone turnover, zur Entstehung einer Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko bei. Mit fortschreitender Dauer der Erkrankung steigt das Frakturrisiko um den Faktor 2,3 im Vergleich zu Frauen ohne Diabetes mellitus an. Während bei Typ I-Diabetikern die Knochenmineraldichte vermindert ist, können Typ II-Diabetiker normale Knochenmineraldichtewerte aufweisen. Niedrige BMD an der Hüfte von jungen Diabetikerinnen erklären das erhöhte Risiko für eine postmenopausale Schenkelhalsfraktur in späteren Jahren. Während bei Typ I-Diabetikern hauptsächlich der Insulinmangel und Mangel an IGF-1 die Osteoblastenfunktion mit allen klinischen Konsequenzen herabsetzt, dominieren bei Typ II-Diabetikern erhöhte Sclerostin-Spiegel und erhöhte Werte von AGEs (Advanced Glycation Endproducts). Diese Advanced Glycation Endproducts akkumulieren im Knochengewebe und beeinflussen die Osteoblastenfunktion und steigern vermutlich die Porosität der Knochenkortikalis, die gegenwärtig nur durch HRpQCT (high-resolution peripheral quantitative computed tomography) gemessen werden kann (Abb. 3). Nicht nur der Diabetes mellitus, sondern auch die bei der Therapie zum Einsatz kommenden Medikamente können zu einem erhöhten Frakturrisiko führen. Darüber hinaus führen mikro- und makroangiopathische Langzeitfolgen des Diabetes zu einer erhöhten Sturz- und Frakturneigung.

Chronisch-entzündliche Erkrankungen

Die häufigsten rheumatischen Erkrankungen des Bewegungsapparates, die rheumatoide Arthritis und ankylosierende Spondylarthritis (Morbus Bechterew), zeigen neben den autoimmunen Pathologien ein zusätzliches Osteoporoserisiko. Zusätzlich zur eingeschränkten Beweglichkeit steigern proinflammatorische Zytokine (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17, IL-22 und 23) die Knochenresorption. Die oft unvermeidbare längerdauernde Therapie mit Kortison bei vielen rheumatischen Erkrankungen verursacht eine zusätzliche kollaterale Pathologie im Knochenstoffwechsel. Bei Morbus Bechterew kann es aufgrund der lumbalen Ankylosierungen zu falsch hohen Messergebnissen in der DXA-Messung kommen, sodass TBS-Analytik und Messungen am proximalen Femur mehr Aufschluss über das Frakturrisiko geben. Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie

Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa finden sich in der Literatur unterschiedliche Daten in Bezug auf das Frakturrisiko. Unter anderem ist dies auf die unterschiedlich stark ausgeprägte intestinale Malabsorption und Entzündungsaktivität sowie auf die individuellen Dosen an immunmodulatorischen Pharmaka und möglicherweise auch Biologika zurückzuführen.

Medikamenten-assoziierte Osteoporose

Eine Vielzahl an Medikamenten aus verschiedensten Krankheitsbereichen zeigt negative Wechselwirkungen zum Knochenstoffwechsel (Tab. 2). Während dies für Phenprocoumon bereits erwiesen ist, stehen Frakturdaten für die neusten NOAKs noch aus. Im Rahmen einer systemischen Kortisonbehandlung bei rheumatischen Erkrankungen, COPD, chronischen Darm- und Lungenerkrankungen wie auch bei Organtransplantationen kommt es zu einem schwerwiegenden Knochenverlust, der sich besonders in der Wirbelsäule manifestiert. Bei täglichen Dosen über 7,5 Milligramm ist das Frakturrisiko bei jungen Menschen bereits verfünffacht. Antidiabetika aus der Gruppe der Thiazolidine schwächen zusätzlich die Knochenfestigkeit. Glitazone kontrollieren nicht nur den Glukose- und Fettstoffwechsel, sondern greifen auch in den Knochenstoffwechsel ein. Die PPAR- γ -Antagonisten Rosiglitazon oder Pioglitazon stimulieren die gemeinsamen Vorläuferzellen von Fettzellen und Osteoblasten zum Nachteil der Osteoblastenbildung. Frauen, die mit Rosiglitazon behandelt wurden, weisen erhöhte Knochenresorptionsmarker auf. Metformin scheint hingegen einen positiven Einfluss auf den Knochen zu haben, indem es RANKL hemmt und die Expression von Osteoprotegerin durch die Osteoblastendifferenzierung stimuliert.

Wichtigste Symptome

Zu den häufigsten und damit auch als Erstsymptom auftretenden Erscheinungsbildern der Osteoporose zählen Frakturen des Unterarms, besonders des distalen Radius und des proximalen Humerus, Frakturen der Hüfte, des Beckens und der Tibia sowie Rippen- und Klavikulafrakturen. Wichtig ist es, die Fragilitätsfraktur von der pathologischen Fraktur im Rahmen von malignen Erkrankungen zu unterscheiden. Eine niedrige Knochendichte ohne Frakturen ist prinzipiell klinisch symptomlos. Gleichzeitig vorhandene degenerative Wirbelsäulenveränderungen verursachen dagegen vergleichsweise oft Rückenschmerzen. Im Gegensatz dazu können Sinterungsfrakturen von Wirbelkörperdeck- und Grundplatten sehr starke und über Monate anhaltende Schmerzen und Bewegungseinschränkungen hervorrufen, die fälschlicherweise sehr oft lediglich als unspezifische Dorsalgien kategorisiert und keiner weiteren Diagnostik unterzogen werden. Erschwerend wirkt auch, dass ein Teil der frischen Sinterungsfrakturen zunächst radiologisch nicht nachweisbar ist. In diesen Fällen kann bei hochgradigem Verdacht eine radiologische Verlaufskontrolle

oder eine MRT-Untersuchung sinnvoll sein. Durch Sinterungsfrakturen der Wirbelkörper kann es zu variablen Verformungen und Verkürzungen des Oberkörpers kommen. Besonders frische Sinterungsfrakturen sind häufig mit massiven Schmerzen und erheblichen funktionellen Einschränkungen verbunden. Auch ältere Wirbelkörperfrakturen können die Lebensqualität beeinträchtigen. Vor allem multiple und schwere Wirbelkörperfrakturen mit daraus resultierenden Deformitäten mindern mit zunehmendem Lebensalter die Mobilität und Lebensqualität.

Diagnostik und Klinik

Die empfohlene Basisdiagnostik besteht aus spezifischer Anamnese, klinischem Befund, Labordiagnostik, einer DXA-Knochendichtemessung und einer Röntgenuntersuchung der Brust- und Lendenwirbelsäule.

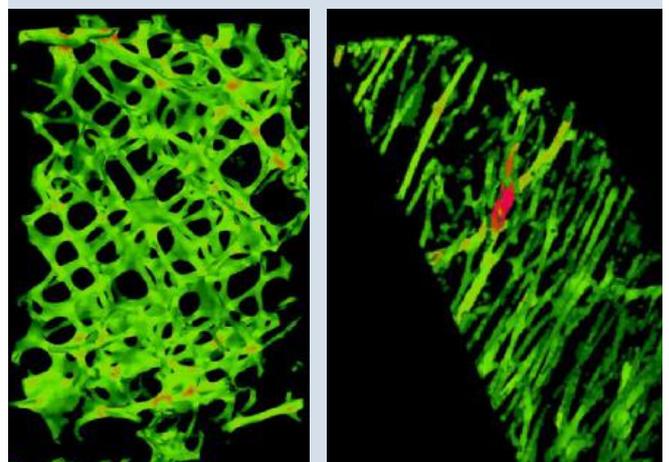
Körperliche Untersuchung

Eine Größenabnahme von mehr als drei Zentimeter sowie die Ausbildung einer Kyphose sind erste wichtige klinische Hinweise für eine Osteoporose.

FRAX-Risikofaktoren und Risiko-Erfassung

Die Evaluation des individuellen Frakturrisikos kann mit dem „WHO Fracture Risk Assessment Tool“ (FRAX) erfolgen. Länderspezifisch sind Risikoberechnungen basierend auf epidemiologischen Daten auch aus Österreich verfügbar und erlauben eine Voraussage des absoluten individuellen Zehn-Jahres-Risikos für Frakturen des proximalen Femurs oder aller wichtigen osteoporotischen Frakturen – „major osteoporotic fracture – MOF“ (Wirbel, Hüfte, Radius und Humerus). Der Algorithmus des FRAX berechnet das absolute Frakturrisiko mittels Risikofaktoren, die einerseits klinisch einfach und schnell erfasst werden können und andererseits unabhängig von der Knochen- »

Abb.1a und 1b: Nano-CT-Darstellung des Knochens (trabeculär und cortical)



- » dichte zum Frakturrisiko beitragen (Tab. 3). Das Resultat einer Knochendichtemessung im Bereich des proximalen Femurs kann optional eingegeben werden, was die Frakturrisikoprädiktion verbessert. Nicht berücksichtigt werden dabei jedoch andere wichtige Risikofaktoren wie zum Beispiel Sturzneigung, die Knochendichte im Bereich der Wirbelsäule, ein erhöhter Knochenumbau oder die Glukokortikoid-Dosis. Nach Expertenmeinung kann ein Zehn-Jahres-Frakturrisiko von ≥ 20 Prozent für Major Osteoporotic Fracture und fünf Prozent für Femurfrakturen als sinnvolle Therapieschwelle betrachtet werden.

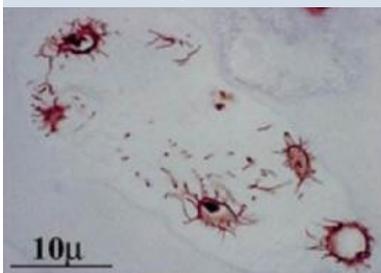
Röntgen

Die radiologische Frühdiagnose ist nicht unproblematisch, da erst bei einem Verlust von ungefähr 30 Prozent der Knochenmasse tatsächlich Veränderungen in der Transparenz der Knochenstrukturen gesehen werden können. Beweisend sind typische Wirbelkörperdeformierungen. Ein röntgenologisches Frühzeichen ist die Rahmenstruktur der Wirbelkörper, ein Spätsymptom die Kyphose mit Keil- und Fischwirbeln. In der Seitenaufnahme sind Eindellungen an den Grund- und Deckplatten der Wirbelkörper oder auch keilförmige Deformierungen im mittleren Thorakalbereich zu erkennen. Bei fortschreitender Erkrankung kommt es zur weiteren Sinterung der Wirbelkörper mit einer ausgeprägten thorakalen Kyphose und typischen Keil- und Fischwirbeln. Da eine verlässliche Messung der Knochendichte auf dem Röntgenbild bisher nicht möglich ist, sind verschiedene Verfahren zur Erfassung der Knochenmasse entwickelt worden.

Knochendichtemessung

Laut WHO-Definition liegt eine Osteoporose densitometrisch dann vor, wenn die Knochenmineraldichte in der DXA-Knochendichtemessung um 2,5 Standardabweichungen unter dem statistischen Mittelwert gesunder prämenopausaler Frauen liegt. Eine herabgesetzte Knochenmineraldichte ist jedoch nicht alleiniger Grund für ein erhöhtes Frakturrisiko. Bei jüngeren vor allem bei prämenopausalen Frauen oder jüngeren Männern ohne Frakturen und ohne sonstige klinische Risikofaktoren sollte hingegen auch bei T-Werten niedriger als $-2,5$ lediglich der Begriff einer „erniedrigten Knochendichte“ verwendet werden und nicht der einer Osteoporose. Eine relativ genaue Angabe über die Knochenmasse ist auch durch die quantitative Computertomografie zu erhalten, bei der die Dichte des Knochengewebes in den einzelnen Schichten mit Phantombildern verglichen wird. Bei der Interpretation der Resultate muss beachtet werden, dass das T-Wert Scoring nicht den $-2,5$ aus dem DXA-Verfahren entspricht. Bestehen radiologisch wenig Zweifel an einer manifesten Osteoporose mit Sinterungsfrakturen, kann vor dem Beginn einer medikamentösen Therapie auf eine Knochendichtemessung verzichtet werden, wenn dies logistisch schwierig ist.

Abb. 2: Osteozyten



Trabecular Bone Score

Als zusätzliches Feature einer Knochendichtemessung mittels DXA kann auch der Trabecular Bone Score implementiert werden. Dabei handelt es sich um einen quantitativen Textur-Index, der die räumliche Bildinhomogenität (Grauwertunterschiede) von DXA-Bildern der Lendenwirbelsäule analysiert und somit eine ergänzende Auswertungsmöglichkeit der DXA darstellt. Der Trabecular Bone Score steht in Beziehung zur Mikroarchitektur des Knochens und kann zusätzliche Informationen liefern, die mit der Standard-Knochendichtemessung nicht erfasst werden. Ein höherer Trabecular Bone Score korreliert mit einer besseren Mikrostruktur, ein tiefer Trabecular Bone Score ist mit einer schwächeren Knochenmikrostruktur assoziiert. In mehreren prospektiven Frakturstudien hat sich gezeigt, dass ein niedrigerer Trabecular Bone Score unabhängig von der Knochenmineraldichte zur Vorhersage des Frakturrisikos beiträgt und offensichtlich auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II gut angewendet werden kann. Auch im FRAX-Modell kann der Trabecular Bone Score herangezogen werden, um die Therapiegrenze anzupassen.

Laboruntersuchungen und Histomorphometrie

Die Laborwerte sind bei der Osteoporose in der Regel normal und dienen der Differentialdiagnose zu sekundären Ursachen oder dem Therapiemonitoring. Zur Bestimmung der Dynamik des Knochenumsatzes können auch die Kollagenbruchstücke, die während eines Resorptionsprozesses frei werden, im Blut gemessen werden. Knochenanabole Therapieverfahren steigern dabei Knochenformationsmarker wie Osteokalzin oder Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid (P1NP), während antiresorptive Medikamente die Resorptionsmarker (C- und N-terminale Telopeptide vom Typ-1-Kollagen, CTX beziehungsweise NTX) senken. Genetische Marker sind als unabhängiger Risikofaktor für Frakturen nicht ausreichend evaluiert. Neuere Untersuchungen ergaben Mutationen in Genen, die für Wnt1 und LRP-5 kodieren.

Eine vielversprechende Entwicklung in der Diagnostik und auch im Follow up der Osteoporose ist die Analyse der microRNAs (miRNAs). MiRNAs sind kleinste nicht codierende RNAs, die post-transkriptionale Regulatoren der Gen-Expression darstellen. Bislang konnten miRNAs extrahiert werden, die die Knochenformation, Knochenresorption, Knochenremodelling und die Differenzierung von Knochenzellen regulieren. Spezifische Signaturen von zirkulierenden miRNAs bei prämenopausalen sowie postmenopausalen Frauen und Männern mit Osteoporose, die Bagatellfrakturen aufweisen, wurden kürzlich auch von der Arbeitsgruppe des Autors beschrieben. Die Knochenbiopsie erlaubt in Ergänzung zu Klinik und Laboruntersuchungen die Dia-

Tab.3.: Fracture-Risk-Assessment-Tool (FRAX)*

Alter	Alkohol /Tabakkonsum
Geschlecht	Glukokortikoidtherapie
Gewicht	Rheumatoide Arthritis
Körpergröße	Sekundäre Osteoporose
Vorausgegangene Fraktur	Knochenmineraldichte – optional
Schenkelhalsfraktur bei einem Elternteil	–
* Risikoscore für die Berechnung des Zehn-Jahres-Frakturrisikos	

» gnose von seltenen sekundären Osteoporoseformen (wie zum Beispiel Mastozytose, asekretorisches multiples Myelom) und eine genaue Beurteilung von Mineralisationsstörungen bei unentkalkten Biopsien. Bei unplausiblen Befunden oder schweren Verläufen ist auf alle Fälle zu überlegen, ob eine Knochenbiopsie durchgeführt werden sollte.

Differentialdiagnose

Die Laboranalytik ist die wichtigste Methode zur Differentialdiagnose von malignen Osteopathien wie der Osteomalazie, der renalen Osteopathie, des Hyperparathyreoidismus oder des Morbus Paget. Die wichtigsten Parameter stellen das Serumkalzium, Serumphosphat, die alkalische Phosphatase, Parathormon und 25 OH Vitamin D3 dar. Osteogenesis imperfecta ist durch das typische klinische Erscheinungsbild und Gen-analytisch nachzuweisen, wie auch das sehr seltene Krankheitsbild der Hypophosphatasie, das häufig von Fibromyalgie, extraossären Verkalkungen und Frakturheilungsstörungen maskiert werden kann. Auch sogenannte Schmorl'sche Körperchen als Ausdruck von Osteochondrosen können häufig Deckplattenimpressionen vortäuschen.

Therapie

Prävention und Begleittherapie mit Calcium und Vitamin D und Vitamin K

Kalzium ist als Mineralstoff elementarer Baustein des Knochens und kann durch bewusste Ernährung adäquat auf natürlichem Weg zugeführt werden. Insgesamt sollten 1.000 bis 1.500 mg Kalzium pro Tag über die Nahrung aufgenommen werden. Patientinnen mit Osteoporose sollen täglich 1.000 mg Kalzium aufnehmen, vorzugsweise über die Nahrung sowie 800 bis 1.000 IE Vitamin D. Internationale Empfehlungen deuten auf einen Vitamin D-Wert von >30ng/ml als optimalen Zielspiegel auf histologischer Ebene hin, allerdings existiert darüber keine ausreichende Evidenz. Nachdem die Arbeitsgruppe des Autors schon

in den Jahren nach 1990 nachweisen konnte, dass Patienten, die mit Vitamin K-Antagonisten antikoaguliert wurden, deutlich verminderte Knochendichtewerte hatten, haben wir damals auf die gestörte Endmetabolisierung von Osteokalzin, eines der wichtigsten Knochenmatrixproteine, hingewiesen und den Schluss gezogen, dass Vitamin K diesen Schritt aufheben könnte und somit Vitamin K einen wesentlichen Metabolisierungsschritt von Osteokalzin und des Matrixproteins Matrix-GLA-Protein (MGP) katalysiert. Vitamin K scheint ebenso wie Vitamin D ubiquitär zu wirken. Erste klinische Arbeiten zeigen, dass Vitamin D und Vitamin K synergistische Effekte besitzen. Inwieweit all diese Überlegungen relevant sind, werden größer angelegte klinische Studien beweisen müssen.

Menopausale Hormontherapie

Der protektive Einfluss der Östrogene auf den Knochen ist schon seit der langen Entwicklungsgeschichte des Menschen bekannt. Bei nicht hysterektomierten Frauen ist eine Zusatzbehandlung mit einem Progestogen obligatorisch. Zur Hormonersatztherapie gehört auch Tibolon, ein synthetisches Steroid mit östrogenen, progestogenen und androgenen Wirkungen. Es kann bei jüngeren postmenopausalen Frauen zur Prävention von vertebrealen und nichtvertebrealen Frakturen in Betracht gezogen werden, besonders bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden.

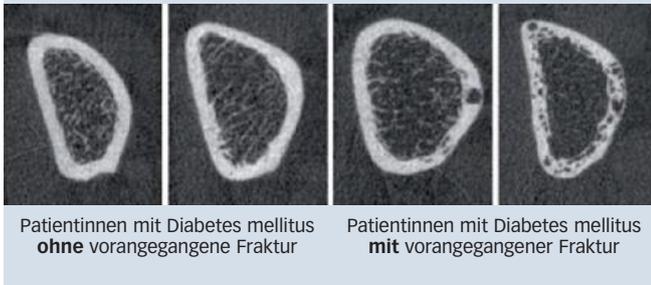
Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs)

Man geht davon aus, dass SERMs als Partialagonisten am Östrogenrezeptor die günstigen Wirkungen von Östrogen ohne die potentiell nachteiligen Folgen bieten. Raloxifen (Evista®) ist indiziert zur Behandlung und Prävention von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. Raloxifen beugt bei der üblichen Dosis von 60 mg täglich oral das Fortschreiten des Knochenschwunds vor und senkt bei Frauen mit Osteoporose das Risiko von Wirbelfrakturen um 35 Prozent. Ebenso scheint es die Prävalenz von invasivem Brustkrebs zu reduzieren. Raloxifen kann bei jüngeren postmenopausalen Frauen ohne schwere Osteoporose am nützlichsten sein. Zu beachten ist allerdings die erhöhte Häufigkeit von tiefen Venenthrombosen, Schlaganfällen und Hitzewallungen.

Bisphosphonate

Bisphosphonate hemmen die Funktion von knochenabbauenden Osteoklasten und wirken auf diesem Weg dem Knochenabbau entgegen. Obwohl sich Bisphosphonate in sämtlichen galenischen Zubereitungsformen als First line-Therapie etabliert haben, klagen dennoch 20 bis 30 Prozent der Patienten bei oralen Präparaten sowohl bei einmal wöchentlicher als auch bei einmal monatlicher Gabe über Beschwerden im oberen Gastrointestinalbereich, die durch eine Reizung der Schleimhaut der Speiseröhre hervorgerufen werden. Neben einer sehr bescheidenen Studienlage scheint auch die einmal monatliche »

Abb. 3: HRQCT-Darstellung des Radius



perorale Verabreichung diese Nebenwirkungsproblematik nicht aufzuheben. Alternativ können Bisphosphonate intravenös in dreimonatigen oder jährlichen Abständen verabreicht werden, sind jedoch bei mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <35 ml/min) oder bei Patienten mit Anzeichen einer akuten Nierenfunktionsstörung kontraindiziert. Bisphosphonate haben eine lange Verweildauer im Knochen. Das Auftreten von atypischen Femurfrakturen ist selten, aber nach Langzeitgabe immer wieder zu beobachten. Kiefernekrosen werden immer wieder berichtet und hängen vor allem von Komorbiditäten ab.

Denosumab

Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen den Rezeptoraktivator des nukleären Faktor-Kappa-B-Liganden (RANKL), der ein Schlüsselmediator der resorptiven Phase des Knochenumbaus ist. Es verringert die Knochenresorption durch Hemmung der Osteoklastenaktivität. Denosumab wurde bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose und Männern mit niedriger Knochenmineraldichte untersucht. Die zugelassene Dosis beträgt 60 mg subkutan alle sechs Monate.

Denosumab kann bei bestimmten Patienten mit Niereninsuffizienz in Betracht gezogen werden, da eine eingeschränkte Nierenfunktion den Metabolismus oder die Ausscheidung des Arzneimittels nicht signifikant beeinflusst. Die Behandlungsdauer ist unklar; bislang belegen Studiendaten über mehr als zehn Jahre die Wirkung und Sicherheit der Substanz. Allerdings scheint es nach Absetzen von Denosumab im Gegensatz zu den Bisphosphonaten zu einem raschen Anstieg des Knochenumbaus und in weiterer Folge zu einer Abnahme der Knochenmineraldichte mit konsekutiven Frakturen zu kommen. Kiefernekrosen sind wie bei Bisphosphonaten selten, aber doch zu beobachten und ebenso von bestehenden Komorbiditäten abhängig. Die gut definierte Wirkdauer ergibt eine gute Steuerbarkeit des Medikamentes, das bei zahnärztlichen Interventionen am Kiefer nach Veränderungen der Applikationsintervalle Interventionen zulässt. Auch unter einer Therapie mit Denosumab wurden atypische Femurfrakturen beobachtet. Dieses Jahr wurde De-

nosumab auch für die Behandlung der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose bei Männern und Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen. Aufgrund der auf die Behandlungsdauer begrenzten Wirkung von Denosumab und dem Rebound-Effekt nach Therapieende (akzelerierter Knochenmassenverlust, Auftreten von Wirbelkörperfrakturen bei Hochrisikopatienten) ist eine sequentielle Therapie mit Bisphosphonaten für zwölf bis 24 Monate zu empfehlen.

Teriparatid

Teriparatid, ein rekombinantes Parathormon (rhPTH 1-34), verbessert durch die direkte Stimulation von Osteoblasten den Knochenaufbau und die Knochenqualität und ermöglicht dadurch sogar die Bildung von neuen Knochenstrukturen. Das Arzneimittel ermöglicht die raschere und festere Frakturkonsolidierung, weswegen eine künftige Zulassung zum Einsatz der forcierten Frakturheilung denkbar wäre. Teriparatid kann bei postmenopausaler Osteoporose der Frau, bei Osteoporose des Mannes sowie bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose, wenn trotz adäquat geführter, mehr als zwei Jahre währendender antiresorptiver Therapie Wirbelkörperfrakturen auftreten, verordnet werden. Die Therapie, die maximal über 24 Monate durchgeführt werden kann, erfordert jedoch eine tägliche subkutane Applikation, die fallweise ein Problem für Patienten mit einem Handicap darstellen könnte. Bei bestehenden Kiefernekrosen und komplizierteren kieferimplantologischen Behandlungen ist Teriparatid wegen des osteoinduktiven Effekts sogar zu empfehlen.

Verlaufskontrollen

Nach der Einleitung einer spezifischen medikamentösen Therapie soll nach drei bis sechs Monaten eine klinische und laborchemische Kontrolle ohne Knochendichtemessung erfolgen. Der Zeitabstand von DXA-Wiederholungsmessungen ohne Therapie hängt davon ab, welche Änderung des T-Scores therapierelevant ist. Routinemäßig genügen zwei bis drei-jährliche Kontrollen; individuell können diese durchaus jährlich durchgeführt werden. ☉

**) Univ. Prof. Dr. Heinrich Resch, II. Medizinische Abteilung, Barmherzige Schwestern Krankenhaus Wien; Tel.: 01/599 88-2199, E-Mail: heinrich.resch@bhs.at*

Lecture Board

*Dr. Afrodite Zendeli, Osteoporoseambulanz/ Medizinische Abteilung, Herz-Jesu Krankenhaus Wien
Priv. Doz. Dr. Roland Kocijan, I. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus Wien*

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

II. Medizinische Abteilung, Barmherzige Schwestern Krankenhaus Wien



DFP-Literaturstudium: Management der Osteoporose – Update



Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, um zwei DFP-Punkte im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer zu erwerben. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.



www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

Faxnummer: 01/376 44 86

E-Mail: dfp@aerzteverlagshaus.at

Bitte deutlich ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!

Name:

.....
.....

ÖÄK-Arztnummer:

.....-.....

Adresse:

.....
.....
.....

E-Mail-Adresse:

.....
.....

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für

.....

- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

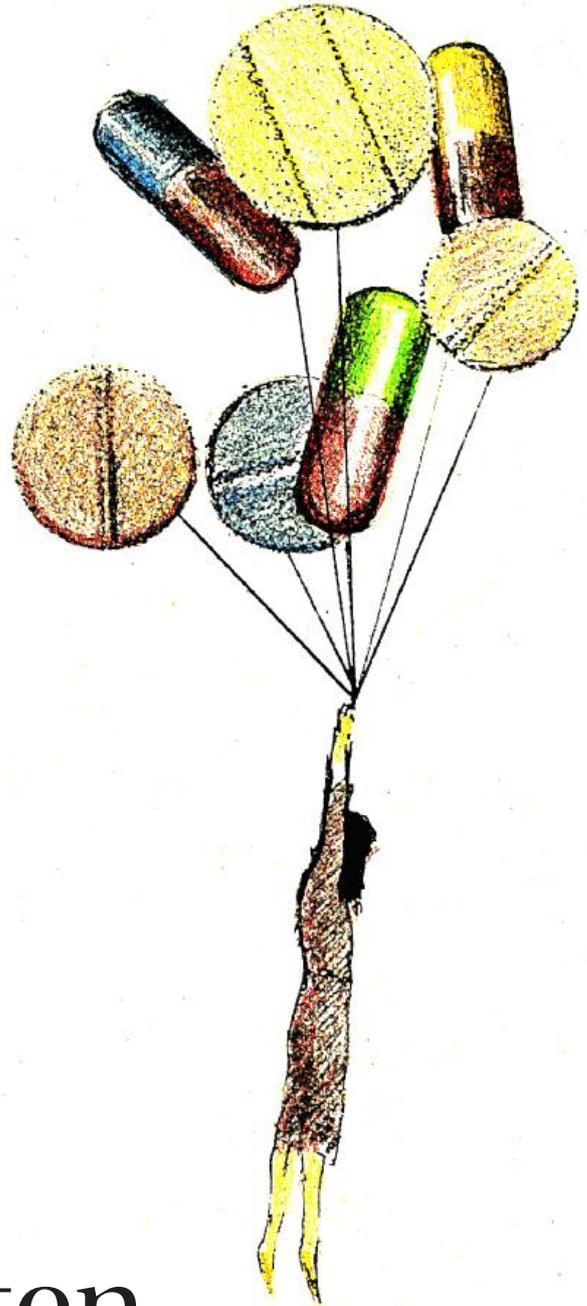
- < 30 31–40 41–50 51–60 > 60

Ich willige in die Zusendung von Werbematerial per Post oder E-Mail über die Produkte der Verlagshaus der Ärzte GmbH ein. Diese Einwilligung kann ich jederzeit mittels E-Mail an office@aerzteverlagshaus.at widerrufen. Informationen zum Datenschutz finden Sie auf Seite 75 oder unter www.aerztezeitung.at/kontakt/impressum

1) Bei welcher der genannten Situationen muss mit dem Auftreten einer pathologischen Fraktur gerechnet werden? (vier Antworten richtig)	
a)	langfristige Einnahme von Kortison
b)	Arthrose
c)	Morbus Cushing
d)	Hyperparathyroidismus
e)	Osteoporose
2) Welche Medikamente sind zur Behandlung der Osteoporose zugelassen? (drei Antworten richtig)	
a)	Bisphosphonate
b)	Calcitonin
c)	Denosumab
d)	Teriparatid
3) Welche Risikofaktoren werden über FRAX berücksichtigt? (eine Antwort richtig)	
a)	Sturzneigung
b)	Knochendichte im Bereich der Wirbelsäule
c)	Erhöhter Knochenumbau
d)	Glukokortikoide
4) Ab welchem Frakturrisiko wird in Österreich eine spezifische Osteoporosetherapie empfohlen? (eine Antwort richtig)	
a)	≥ 20 Prozent für MOF und fünf Prozent für Femurfrakturen
b)	≥ 20 Prozent für MOF und 3,5 Prozent für Femurfrakturen
c)	≥ Zehn Prozent für MOF und fünf Prozent für Femurfrakturen
d)	≥ 20 Prozent für MOF und zehn Prozent für Femurfrakturen
5) Osteoporose hat normalerweise keine körperlichen Symptome. Es gibt jedoch ein eindeutiges Zeichen dafür, einen Patienten auf Osteoporose zu untersuchen: (eine Antwort richtig)	
a)	Schmerzen an Beinen und Armen
b)	Fatigue und Sturzneigung
c)	Morgensteifigkeit der Gelenke
d)	Größenverlust von mehr als drei Zentimeter
6) Welche dieser Krankheiten ist mit einem größeren Risiko für Osteoporose verbunden? (eine Antwort richtig)	
a)	Rheumatoide Arthritis
b)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wie beispielsweise Morbus Crohn
c)	Diabetes mellitus
d)	Alle genannten



STATE OF THE ART



Medikamenten- abhängigkeit

Die Medikamentenabhängigkeit gehört zu den Suchtformen, die am schwersten erkennbar ist, da der Konsum meist im Verborgenen stattfindet und darüber hinaus sehr häufig auch eine Niedrigdosis-Abhängigkeit besteht. Während es umfangreiche wissenschaftliche Literatur zu Alkohol- oder Drogenabhängigkeit gibt, liegen zur Medikamentenabhängigkeit relativ wenige Forschungsergebnisse vor.

Michael Musalek und Roland Mader*

Einleitung

Dass Menschen von Medikamenten abhängig sind, bleibt oft über Jahre oder auch Jahrzehnte unbemerkt. Sie fallen nicht auf, sie werden selten kriminell und es gibt kaum mediale Berichterstattung über Medikamentenabhängige. Deshalb wird diese Suchterkrankung gerne als die „stille Sucht“ bezeichnet, obwohl die Zahl der davon Betroffenen wahrscheinlich fast im Bereich der Alkoholabhängigen liegt. Wenn man darüber hinaus bedenkt, dass vor allem eine Abhängigkeit von Benzodiazepinen eine massive körperliche Abhängigkeit mit lebensgefährlichen Entzugssymptomen verursachen kann, ist es außerordentlich wichtig, künftig diesem Thema mehr Bedeutung beizumessen. So sollten genügend Forschungsmittel bereitgestellt sowie spezifische Behandlungseinrichtungen gefördert werden.

Von Medikamentenabhängigkeit sind Frauen doppelt so häufig betroffen wie Männer; im Gegensatz zu anderen Suchtformen steigt hier die Gefährdung mit dem Alter. Jede zehnte Frau über 70 Jahre konsumiert regelmäßig Benzodiazepine. Da rund zehn Prozent aller Arzneimittel über ein gewisses Suchtpotential verfügen, sollte die Medikation von verschreibenden Ärzten stets geprüft und die Indikation kontrolliert werden.

Epidemiologie

Bezüglich der Häufigkeit von Medikamentenabhängigen liegen deutlich weniger Daten vor als für Alkohol- oder Drogenabhängige. Da sich diese Suchterkrankung sehr häufig in einer Niedrigdosisabhängigkeit zeigt, bei der Betroffene lediglich eine geringe Dosis von beispielsweise Benzodiazepinen einnehmen, und dies häufig ohne Dosissteigerung oft über Jahrzehnte hinweg, werden Betroffene in epidemiologischen Untersuchungen kaum erfasst. So bleiben die angeführten Zahlen oft Schätzungen

oder beziehen sich auf die Häufigkeit von Verschreibungen oder von Krankenhausaufenthalten in Folge von Medikamentenzwischenfällen.

In Österreich gibt es rund 340.000 Menschen, die Alkoholabhängig sind, ungefähr 30.000 Menschen sind Drogenabhängig und geschätzte 150.000 Österreicher sind von Arzneimitteln abhängig. Aufgrund der vermutlich sehr hohen Dunkelziffer liegt die Zahl der Medikamentenabhängigen aber wesentlich höher. Schätzungen zufolge könnten es bis zu 300.000 Personen sein. Eine genaue Angabe ist hier schwer möglich, da die Medikamentenabhängigkeit wie keine andere Suchterkrankung im Verborgenen stattfindet und die Betroffenen sehr lange sozial unauffällig bleiben. Auch Aufnahmen in Krankenhäusern weisen darauf hin, dass es bei Medikamenten ein Problem gibt. So werden in Österreich jährlich 30.000 stationäre Aufnahmen wegen Medikamentenzwischenfällen registriert. Meist handelt es sich dabei um Intoxikationen. Darüber hinaus sind auch jedes Jahr 1.600 bis 2.400 Medikamenten-assoziierte Todesfälle zu verzeichnen.

Bei Patienten, die an gynäkologischen und chirurgischen Abteilungen in Österreich stationär behandelt wurden, zeigte sich bei einer Untersuchung der verordneten Medikamente, dass 15,9 Prozent der Patienten regelmäßig Benzodiazepine einnahmen. In Frankreich wurde bei einer ähnlichen Untersuchung sogar eine Rate von 23,6 Prozent ermittelt.

Den weitaus größten Anteil von problematisch verwendeten Medikamenten nehmen Benzodiazepine und Analgetika ein. Eine deutsche Studie, die die Verschreibungszahlen als Grundlage hatte, zeigte, dass in Deutschland mehr als eine Millionen Menschen von Benzodiazepinen oder auch von den sogenannten „Z-Drugs“ (Zolpidem) abhängig sind und 300.000 bis 400.000 von anderen Arzneimitteln, hier vorrangig von Schmerzmitteln. »

» Ursachen und Verlauf

Die Ursachen sowie die Entstehung einer Medikamentenabhängigkeit sind mannigfaltig und meist multifaktoriell. Die soziale Entwicklung eines Menschen ist hier von großer Bedeutung. Die Vorbildwirkung der Eltern im Umgang mit Medikamenten oder auch familiäre Krisen oder fehlende „Ich-Stärkung“ können entscheidend sein. Auch ein fehlender psychosozialer Ausgleich bei hoher Arbeitsbelastung oder familiärer Belastung kann den Griff zur scheinbar helfenden Tablette beschleunigen. Bei älteren Menschen ist oft Multimorbidität der Grund. Es werden viele Medikamente wie zum Beispiel Schmerz- oder Beruhigungsmittel verordnet, woraus bei fehlender Kontrolle eine Sucht entstehen kann.

Medikamente erfüllen auch durch ihre unterschiedlichen Wirkungen den Wunsch nach der „jederzeit steuerbaren Befindlichkeit“. Werden zum Beispiel bei Unruhe Beruhigungsmittel und bei Abgeschlagenheit aufputschende Mittel eingenommen, kann dieser verführende Effekt schließlich zum problematischen Gebrauch und in der Folge auch zur Abhängigkeit führen. Oft werden die konsumierten Medikamente direkt ohne Rezept in der Apotheke besorgt und immer häufiger werden sie in Online-Apotheken bestellt. Da viele der später übermäßig verwendeten Medikamente zu Beginn ärztlich verordnet wurden, wird die Medikamentenabhängigkeit auch gerne als „weiße Sucht“ bezeichnet.

Tablettensucht = Frauensucht?

Frauen sind doppelt so häufig von einer Medikamentenabhängigkeit betroffen wie Männer. Dies mag zum einen mit einem immer noch weit verbreiteten Rollenbild der Frau zu tun haben: Die Frau kümmert sich um Kinder und Haushalt und versucht, etwaige Belastungen mit Medikamenten zu bekämpfen, um eine Fassade der Normalität länger aufrechterhalten zu können. Zum anderen gehen Frauen bei Beschwerden häufiger zum Arzt – 78 Prozent aller Arztbesuche entfallen auf Frauen – und erhalten ein Medikament verschrieben. Auch findet man bei Frauen meist sogenannte „sekundäre Abhängigkeiten“, da Frauen öfter unter Depressionen, Unruhe und Angst leiden und Psychopharmaka weitaus häufiger einnehmen als Männer.

Sucht im Alter

Einen sehr großen Anteil an Medikamenten-Abhängigen findet man bei alten Menschen. Ein Drittel der über 70-Jährigen erhält psychotrope Substanzen; diese werden oft über längere Zeit ohne weitere Indikationsprüfung verordnet. Da älteren Menschen oft mehrere unterschiedliche Medikamente verordnet werden, besteht auch die Gefahr einer Medikamenteninteraktion. Hier kann es zur Beeinträchtigung der Vigilanz, Blut-

drucksenkung und Koordinationsstörungen kommen. Auch ist die muskelrelaxierende Wirkung von Benzodiazepinen nicht zu unterschätzen, die zu Stürzen und in der Folge etwa zu Schenkelhalsfrakturen führen kann. Ältere Menschen verlieren oft den Überblick über die verordneten Medikamente. Daraus resultiert die Gefahr, dass sie die Medikamente unkontrolliert oder in falscher Dosierung einnehmen. Eine Entzugsbehandlung kann auch bei älteren Menschen notwendig werden und sollte daher immer erwogen werden.

Häufig missbrauchte Medikamente

Analgetika

Schmerzmittel werden laut WHO in drei Gruppen eingeteilt: Nichtopioid-Analgetika wie zum Beispiel Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder Diclofenac, niederpotente Opioide wie zum Beispiel Codein oder Tramadol und stark wirksame Opioide mit Morphin als Leitsubstanz. Nichtopioid-Analgetika sind die am häufigsten verkauften Medikamente in der Apotheke, wobei sogar zwei Drittel davon ohne vorhergehenden Arztbesuch erworben werden. 85 Prozent des Schmerzmittelgebrauchs erfolgen wegen Kopfschmerzen. Eine der häufigsten Ursachen hierfür ist der Analgetika-Kopfschmerz, das heißt der Kopfschmerz, der erst durch die regelmäßige Einnahme von Schmerzmitteln entsteht oder verstärkt wird. Hier wäre ein rasches Absetzen der Schmerzmedikation angezeigt.

Opioide

Opioide sind hinsichtlich ihres Abhängigkeitspotentials sehr gut untersuchte Substanzen. Neurobiologisch dafür hauptverantwortlich dürfte die durch das Opioid-Endorphin-System vermittelte Ausschüttung von Dopamin im limbischen System sein. Die dadurch erzeugte euphorisierende psychotrope Wirkung kann eine hohe psychische und physische Abhängigkeit verursachen. In den USA haben der problematische Gebrauch und die Abhängigkeit von Opioiden in den letzten Jahren dramatisch zugenommen. Interessant ist, dass die Gabe von Opioiden als reine Schmerzmedikation wie zum Beispiel bei malignen Erkrankungen selten eine Abhängigkeit hervorruft. Die Gabe von Opioiden als Schmerzmedikation sollte nicht erfolgen, wenn ein problematischer Gebrauch anderer Substanzen wie Alkohol, Drogen oder anderer Medikamente vorliegt oder auch bei somatoformen Schmerzen oder bei mangelnder Compliance.

Nicht-steroidale Analgetika

Viele Medikamente aus dieser Gruppe werden ohne Rezept als sogenannte „Over the Counter“-Medikamente in der Apotheke abgegeben. Der Verkauf wird zusätzlich durch aktive Werbung in Apotheken und Medien gefördert. Auf Grund der leichten Verfügbarkeit, des Werbeeffektes und natürlich auch wegen der guten analgetischen Wirksamkeit gehören Ibuprofen, Paracetamol, Diclofenac und Acetylsalicylsäure zu den am häufigsten

Tab. 1: Benzodiazepine – Halbwertszeit und Metaboliten

Wirkstoff	Beispiele Handelsnamen	HWZ in Stunden (h)	Zeit bis zur max. Plasmakonzentration in Stunden (h)	Aktive Metaboliten
Alprazolam	Xanor®	12–15 h	1–2 h	Ja
Bromazepam	Lexotanil®	10–20 h	1–2 h	Ja
Clobazam	Frisium®	36–79 h	0,5–4 h	Ja
Clonazepam	Rivotril®	30–40 h	1–4 h	Nein
Diazepam	Gewacalm® Psychopax-Tropfen®	1. Phase: 1 h, 2. Phase: 20–100 h	0,5–1 h	Ja
Flunitrazepam	Rohypnol®, Somnubene®	16–35 h	0,75–2 h	Ja
Lorazepam	Temesta®	12–16 h	1–2,5 h	Nein
Lormetazepam	Noctamid®	13,6 h	1,5 h	Nein
Nitrazepam	Mogadon®	30–40 h	38 min–2 h	Ja
Oxazepam	Anxiolit®, Praxiten®	8 h	forte: 2 h retard: 6 h	Nein
Triazolam	Halcion®	2,7 ± 0,5 h	1,5 ± 0,7 h	Nein
Zolpidem (Benzodiazepin-ähnlich)	Ivadal®, Zoldem®, Mon-deal®	0,7–3,5 h	0,5–3 h	Nein

Quelle: Austria-Codex Fachinformation (Stand 2016)

verabreichten Medikamenten. Bei chronischer Einnahme können diese Medikamente einen Gewöhnungseffekt erzeugen, sodass immer höhere Dosen notwendig werden, um eine Schmerzlinderung zu erreichen. Schließlich kann ein problematischer Gebrauch von Analgetika auch Schmerzen unterhalten und zu verminderter Leistungsfähigkeit, Depressionen und häufigen Arbeitsausfällen führen.

Eine hohe Verantwortung, um den problematischen Gebrauch und die Abhängigkeit von Medikamenten zu verhindern, liegt bei den verschreibenden Ärzten und auch bei Apothekern, die häufig wiederkehrende Kunden erkennen können. Kontrollieren verschreibende Ärzte nur unzureichend, ob die Indikation zur Einnahme weiterhin gegeben ist, kann Missbrauch gefördert werden. Besonders gefährdet sind Personen mit Suchtanamnese, chronischen Kopfschmerzen und langer Schmerzdauer.

Kopfschmerzen sind in 75 Prozent der Fälle Ursache für eine Analgetika-Abhängigkeit; sie werden oft durch nicht-steroidale Analgetika aufrechterhalten. Einen besonders hohen Anteil haben hier Kombinationspräparate, die das Gewöhnungsrisiko erhöhen. So kann es beispielsweise vorkommen, dass das in diversen Medikamenten enthaltene Coffein durch eine oft übersehene psychotrope Wirkung eine Rolle spielt. Auch überschreiten Kopfschmerz-Patienten oft Schwellendosierungen, was wiederum zu chronischen Kopfschmerzen führen kann.

Der Analgetika-Kopfschmerz tritt bei dauerhafter Einnahme von Schmerzmitteln oder auch nach dem Absetzen einer Dauermedikation auf und ist der dritthäufigste Kopfschmerz. Frauen sind hier fünf- bis zehnmal häufiger betroffen als Männer. Die Symptome treten zwei bis drei Stunden nach der Einnahme, das heißt noch während der Wirkdauer, auf oder nach dem totalen Absetzen der Medikation und die Kopfschmerzen halten bis zu zehn Tage an. Häufig begleitet werden die Schmerzen von vegetativen Begleitsymptomen wie Schwindel, Übelkeit, Herzrasen oder innerer Unruhe. Der Schmerz lokalisiert sich in beiden Seiten des Kopfes, dies wechselnd oder auch beidseitig, ist dumpf bis stechend, hält den ganzen Tag an und steigert sich bei körperlicher Belastung. Bei der Behandlung empfiehlt man das sofortige Absetzen der Schmerzmedikation und alternative, Schmerz-reduzierende Maßnahmen wie Infiltrationen, Entspannungstechniken sowie Anti-Emetika und eventuell eine antidepressive Medikation mit Duloxetin.

Entzugsbehandlung von Analgetika

Bis zum Beginn des Entzuges soll das Analgetikum weiter verordnet werden und die Einnahme (Frequenz und Dosis) protokolliert werden. Vor der Behandlung muss der Betroffene über die Behandlung und vor allem über die zu erwartenden Schmerzen aufgeklärt werden. Für viele Patienten ist ein stationärer Entzug - am besten in einer spezifischen Suchteinrichtung - die sicherste Behandlung und am aussichtsreichsten im »

- » Hinblick auf den Erfolg. Ein stationärer Entzug sollte vor allem bei ausgeprägten psychiatrischen Komorbiditäten, bei langjährigem Medikamenten-induziertem Kopfschmerz, nach mehreren erfolglosen ambulanten Entzügen und bei Missbrauch anderer Substanzen wie beispielsweise Alkohol, Benzodiazepinen und Opioiden erfolgen.

Nach dem Absetzen von Analgetika leiden die Betroffenen in den ersten zwei bis sechs Tagen typischerweise an zunehmenden Kopfschmerzen, Übelkeit, Unruhe und Schlaflosigkeit. Ab dem sechsten Tag ist normalerweise mit einem deutlichen Nachlassen der Symptomatik zu rechnen. Die Prognose für einen erfolgreichen Entzug ist relativ gut. 70 Prozent der Betroffenen haben nach dem Entzug keine Dauerkopfschmerzen mehr.

Neben der medizinischen Entzugsbehandlung ist eine begleitende psychologisch/psychotherapeutische Behandlung unabdingbar. Dabei steht zu Beginn die ausführliche Information über „Medikamentenabusus und Dauerkopfschmerz“; dann werden gemeinsam individuelle Ziele bezüglich des Umgangs mit Medikamenten festgelegt. In der Folge sollen äußere Einflüsse für den Gebrauch bewusst gemacht werden wie etwa die Verfügbarkeit von Schmerzmitteln. Innere Einflüsse werden beleuchtet wie beispielsweise die gelernte Unbedenklichkeit gegenüber der Einnahme und iatrogene Risikofaktoren wie „Doctor-hopping“ sollen thematisiert werden. Dies kann und soll sowohl im Einzel- als auch im Gruppensetting erfolgen. Die Gruppe bildet hier ein ideales Reflexionsfeld, um auch aus den Erfahrungen von anderen Betroffenen zu lernen. Eine Behandlung muss jedenfalls in ein gesamttherapeutisches Setting eingebettet sein, bei dem neben medizinischen, psychotherapeutischen und soziotherapeutischen Maßnahmen auch eine Phase der Lebensneugestaltung wichtig ist. Dabei sollen alte oder auch neue Lebensinteressen (wieder-)entdeckt werden können, um so der Verlockung des Suchtmittels zukünftig besser entgegenwirken zu können.

Psychopharmaka

Psychische Störungen sind häufige Ursachen für einen Arztbesuch. Weltweit gesehen leider jeder Vierte, der einen Arzt aufsucht, an einer psychischen Störung. Viele psychische Störungen können jedoch auch erfolgreich mit psychotherapeutischen Maßnahmen oder Entspannungstechniken behandelt werden. Psychopharmaka sollten am besten unter fachärztlicher Diagnostik und Beratung und nur in einem umfassenden Behandlungskonzept eingesetzt werden. Benzodiazepine stellen die am häufigsten problematisch gebrauchten Psychopharmaka dar. Weltweit sind diese Mittel die mit Abstand am meisten verordneten Schlaf- und Beruhigungsmittel.

Sie wirken rasch und effektiv bei der Behandlung von Unruhe, Angst und Schlafstörungen. Diese positiven Wirkungen verlei-

ten jedoch zur Dauereinnahme und führen zur raschen Gewöhnung und ausgeprägten Entzugserscheinungen beim Absetzen. Benzodiazepine werden generell nicht zu häufig, sondern oft nur zu lange verordnet.

Benzodiazepine

1960 wurde Chlordiätepoxid (Librium®) als erstes Benzodiazepin auf den Markt gebracht, 1963 folgte Diazepam (Gewacalm®, Valium®), das auch heute noch weit verbreitet ist. Die abhängig machende Wirkung dieser Substanzen wurde aber erst in den 1970er Jahren bekannt.

Bezüglich ihrer Wirkdauer haben Benzodiazepine sehr unterschiedliche Halbwertszeiten. Außerdem bilden viele Substanzen im Abbau aktive Metaboliten, die manchmal bis zu 200 Stunden wirksam sind. Bei langer Halbwertszeit ergibt sich das Problem eines „Hangover“ beziehungsweise der Kumulation der Medikamentenwirkung. Bei kürzerer Halbwertszeit kann rascher ein Entzugssyndrom entstehen.

Bei rasch anflutenden Substanzen - vor allem bei Flunitrazepam - besteht ein deutlich erhöhtes Suchtrisiko, weshalb die Gabe dieser Substanzen vermieden werden soll.

Die Entwicklung einer Abhängigkeit kann durch eine strenge Indikationsstellung, eine möglichst niedrige Dosierung und eine begrenzte Verschreibungsdauer von nicht länger als vier Wochen vorgebeugt werden. Gefährdet für eine Abhängigkeitsentwicklung sind vor allem Personen, die von einer anderen Substanz abhängig sind wie etwa von Alkohol oder Drogen, körperlich chronisch kranke Menschen - vor allem mit einer Schmerzsymptomatik, Patienten mit einer ausgeprägten Persönlichkeitsstörung oder Angststörung und Personen mit chronischen Schlafstörungen.

Die „low-dose-dependence“ (Niedrigdosis-Abhängigkeit) ist eine Besonderheit der Benzodiazepine. Hier kommt es bei der längeren Gabe von Dosen, die sich im therapeutischen Bereich befinden, bei fehlender Dosissteigerung trotzdem zur Abhängigkeit und zu Entzugssymptomen beim Absetzen. Häufig findet man diese bei älteren Menschen. Die Verordnung erfolgt meist durch den Arzt oft ohne weitere Indikationsprüfung; so kommt es dann zur Einnahme über Monate oder auch Jahre. Demgegenüber ist eine „high-dose-dependence“ (Hochdosis-Abhängigkeit) viel seltener und findet sich häufig bei Mehrfachabhängigen. Hier entsteht über eine Toleranzentwicklung eine rasche Dosissteigerung und schließlich eine massive psychische und auch körperliche Abhängigkeit mit schweren Entzugssymptomen beim Absetzen. Typisch ist eine starke Fixierung auf die verwendeten Medikamente, ein heimlicher Konsum, „Doctor-hopping“ und eine Indikationserweiterung. Die Medikamente werden für oder



gegen die unterschiedlichsten Befindlichkeiten eingenommen. Durch einen Langzeitkonsum kommt es neben der Gewöhnung zu einem Wirkungsverlust oder auch zu einer Wirkumkehr sowie zu zunehmenden kognitiven Beeinträchtigungen und zu einem erhöhten Sturzrisiko durch die muskelrelaxierende Wirkung der Benzodiazepine.

Entzugsbehandlung von Benzodiazepinen

Alle Benzodiazepine - auch die sogenannten „Z-Drugs“ (Zolpidem) - können bei längerfristiger Anwendung zur körperlichen und psychischen Abhängigkeit führen. Die Entzugssymptome beim Absetzen sind meist sehr ausgeprägt und können über Wochen bis Monate andauern. Typische Entzugssymptome sind Unruhezustände, Schlafstörungen, Muskelschmerzen, Zittern, Schwitzen bis hin zu deliranten Zustandsbildern und epileptischen Entzugsanfällen. Auch treten häufig Angstzustände und depressive Verstimmungen während der Entzugsphase auf. Aufgrund der Schwere der Entzugssymptomatik sollte ein Benzodiazepin-Entzug unter stationären Bedingungen - vorzugsweise in einer spezifischen Suchteinrichtung - durchgeführt werden. Eine ambulante Entzugsbehandlung sollte - wenn überhaupt - nur bei einer Niedrigdosis-Abhängigkeit und bei guter Compliance angedacht werden. Hier soll die Benzodiazepin-Reduktion langfristig, schrittweise und nur unter ärztlicher Kontrolle durchgeführt werden. Klinisch bewährt hat sich die Umstellung auf eher lang wirksame Substanzen wie Diazepam, weil kurz wirksame Benzodiazepine subjektiv wahrnehmbare Entzugssymptome verursachen können. Bei einer starken psychischen Fixierung der Patienten auf die zu entziehende Substanz wäre eine „Blindgabe“ mit Benzodiazepinen in Tropfenform möglich.

Um Entzugsanfällen vorzubeugen, soll eine antiepileptische Abschirmung erfolgen, die nach vollendetem Benzodiazepin-Entzug wieder ausgeschlichen wird. Auch gibt es für Pregabalin beim Benzodiazepin-Entzug als unterstützende Medikation erste positive Ergebnisse. Neben der Entzugsbehandlung muss eine Diagnostik und Behandlung von komorbiden psychischen Störungen erfolgen; ebenso die therapeutische Arbeit an Suchtauslösenden und Sucht-erhaltenden Faktoren.

Psychostimulantien

Psychostimulantien wirken generell anregend, Appetithemmend, erzeugen ein vermindertes Schlafbedürfnis und schaffen Wohlgefühl bis hin zur euphorischen Stimmungslage.

Dazu gehören Medikamente zur Behandlung von ADHS wie Methylphenidat, aber auch Coffein in Arzneimitteln sowie Ephedrin, das

häufig in Grippemittel zu finden ist. Typisch für den Entzug dieser Substanzen sind depressive Verstimmungen, Dysphorie und ein starkes Craving. Es gibt nach wie vor keine Evidenzbasierten pharmakologischen Strategien zur Entzugsbehandlung von Psychostimulantien. Wegen der klinischen Symptomatik haben sich zumindest Antidepressiva gut bewährt. Am Beginn des Psychostimulantien-Entzugs braucht es in der Regel stationäre Behandlungssettings, denen eine ambulante Langzeitbehandlung zu folgen hat.

Laxantien

Obstipation stellt für viele Menschen ein Tabuthema dar, wodurch viele Betroffene versuchen, ihre Beschwerden selbst mit unterschiedlichen Medikamenten zu behandeln. Der längere Gebrauch von Abführmittel führt jedoch zur Gewöhnung und zur verstärkten Obstipation. Aufgrund der in der Regel fehlend psychotropen Wirkung von Laxantien kann hier nicht von einer Suchtentwicklung im engeren Sinne gesprochen werden. Der problematische Gebrauch kann hier bei einer bis zur 100-fachen Tagesdosis liegen. Diese Präparate sollten in der Ausschleichphase maximal zweimal pro Woche verwendet werden und alternativ sollte auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Ballaststoff-reiche Ernährung und viel Bewegung geachtet werden. ☉

Zusammenfassung

Die Medikamentenabhängigkeit stellt eine eine äußerst komplexe und häufige Suchterkrankung dar, die meist lange unerkannt bleibt. Häufig findet sich eine Niedrigdosis-Abhängigkeit. Vor allem bei älteren Patienten ist eine wiederholte Indikationsprüfung angezeigt, um der Entwicklung einer möglichen Abhängigkeit vorzubeugen.

Literatur bei den Verfassern

**) Univ. Prof. Dr. Michael Musalek, Dr. Roland Mader; beide: Anton Proksch Institut, Gräfin Zichy Straße 4-6, 1230 Wien; Tel.: 01/88010-101; E-Mail: michael.musalek@api.or.at*

Lecture Board

Univ. Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Medizinische Universität Graz
Univ. Prof. Dr. Christian Haring, Landeskrankenhaus Hall, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie B

Fortbildungsanbieter

Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, um zwei DFP-Punkte im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer zu erwerben. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.



www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

Faxnummer: 01/376 44 86

E-Mail: dfp@aerzteverlagshaus.at

Bitte deutlich ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!

Name:

.....

ÖÄK-Arztnummer:

.....-.....

Adresse:

.....
.....
.....

E-Mail-Adresse:

.....

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für

.....

- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- < 30 31–40 41–50 51–60 > 60

Ich willige in die Zusendung von Werbematerial per Post oder E-Mail über die Produkte der Verlagshaus der Ärzte GmbH ein. Diese Einwilligung kann ich jederzeit mittels E-Mail an office@aerzteverlagshaus.at widerrufen. Informationen zum Datenschutz finden Sie auf Seite 75 oder unter www.aerztezeitung.at/kontakt/impressum

1) Was ist typisch für eine Niedrigdosis-abhängigkeit? (zwei Antworten richtig)

<input type="checkbox"/>	a)	Häufig bei jüngeren Menschen
<input type="checkbox"/>	b)	Fehlende Dosissteigerung
<input type="checkbox"/>	c)	Häufig bei älteren Menschen

2) Welche Medikamente werden für einen Benzodiazepin-Entzug vorzugsweise verwendet?

(eine Antwort richtig)

<input type="checkbox"/>	a)	Lang wirksame Substanzen wie Diazepam
<input type="checkbox"/>	b)	Kurz wirksame Substanzen wie Triazolam
<input type="checkbox"/>	c)	Mehrere Substanzen unterschiedlicher Wirkdauer gleichzeitig

3) Was sind typische Entzugssymptome eines Benzodiazepin-Entzugs? (zwei Antworten richtig)

<input type="checkbox"/>	a)	Unruhezustände
<input type="checkbox"/>	b)	Schlafstörungen
<input type="checkbox"/>	c)	Manisches Zustandsbild

4) Welche Medikamente haben sich bei einem Benzodiazepin-Entzug zusätzlich bewährt?

(zwei Antworten richtig)

<input type="checkbox"/>	a)	Antiepileptika
<input type="checkbox"/>	b)	Analgetika
<input type="checkbox"/>	c)	Pregabalin

5) Was sind die Charakteristiken des Analgetika-Kopfschmerzes? (zwei Antworten richtig)

<input type="checkbox"/>	a)	Kopfschmerz nach erstmaliger Einnahme eines Analgetikums
<input type="checkbox"/>	b)	Begleitsymptome wie Schwindel, Übelkeit, innere Unruhe
<input type="checkbox"/>	c)	Kopfschmerz bei dauerhafter Einnahme von Schmerzmittel oder nach dem Absetzen einer Dauermedikation

6) Wie hoch ist in etwa der Frauenanteil bei der Medikamentensucht in Prozent? (eine Antwort richtig)

<input type="checkbox"/>	a)	Gleich hoch wie bei Männern
<input type="checkbox"/>	b)	Doppelt so hoch wie bei Männern
<input type="checkbox"/>	c)	Halb so hoch wie bei Männern



Kompetenz in Medizin und Gesundheit

www.aerzteverlagshaus.at

COPD

Bei der Betreuung von COPD-Patienten liegt der Schwerpunkt immer mehr auf der Diagnostik von Risikofaktoren, den Gefahren einer Exazerbation und Begleiterkrankungen. Wichtige Eckpfeiler beim Management der COPD sind Sekundärprävention und Rehabilitation, da eine schwere Exazerbation häufig eine schlechtere Prognose hat als ein Myokardinfarkt.

Wolfgang Popp*

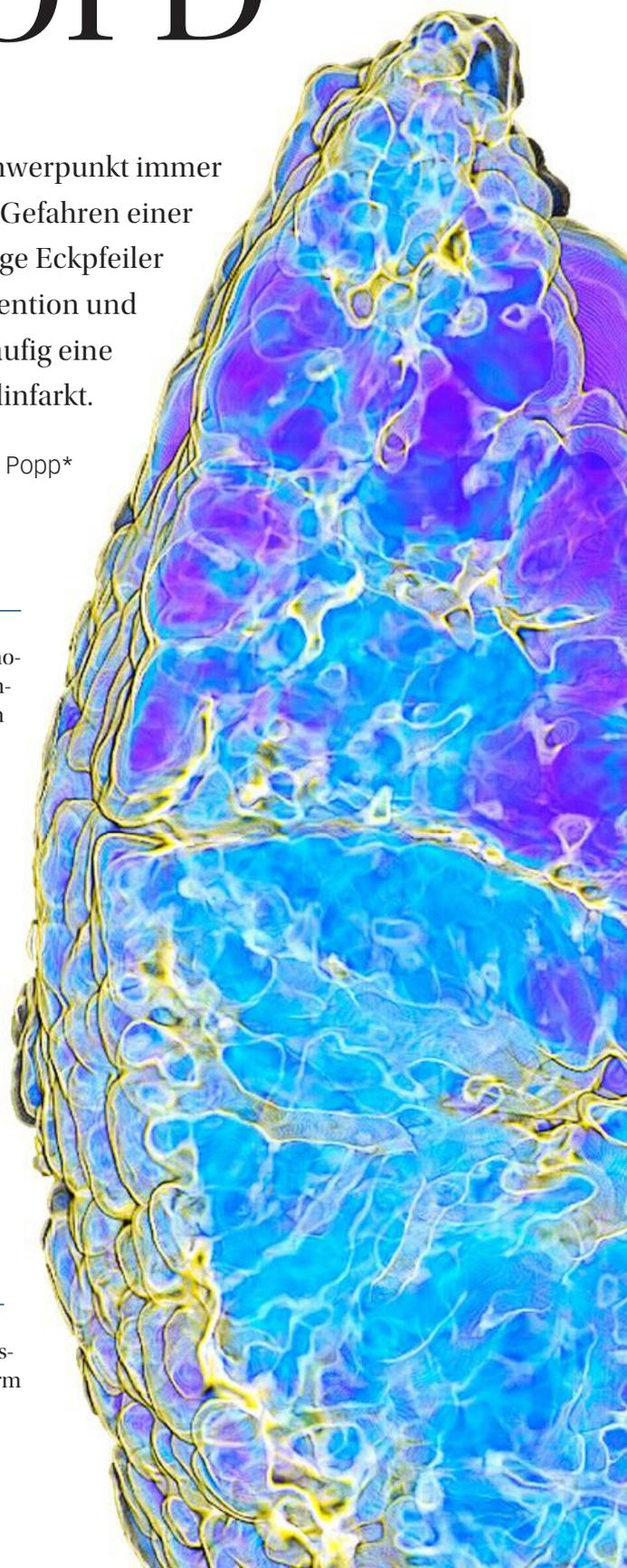
Aktuelles

COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Chronic Obstructive Pulmonary Disease) zählt in Österreich und weltweit zu den bedeutendsten Erkrankungen in Bezug auf chronische Morbidität und Mortalität. Weltweit sterben rund sechs Prozent der Bevölkerung an COPD und deren Folgen. Dabei handelt es sich bei der COPD um eine vermeidbare Erkrankung; Behandlungsstrategien in Bezug auf Sekundär- und Tertiärprävention werden laufend verbessert. Nationale und internationale Empfehlungen werden regelmäßig den neuesten Erkenntnissen angepasst; die bekanntesten sind die Gold-Guidelines (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) und die S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD).

Bei der Betreuung von Betroffenen wird das Augenmerk immer mehr auf die Diagnostik von Risikofaktoren, Gefahren einer Exazerbation und Begleiterkrankungen gelegt. Ebenso werden in den neuesten Empfehlungen vermehrt individuelle Beschwerden und Situationen berücksichtigt. Nach einer initialen Einschätzung von Schwere- und Risikograd richtet sich eine weiterführende Therapie verstärkt nach den Symptomen der Patienten. Die Evaluierung einer Bluteosinophilie hat immer mehr Einfluss auf die Therapieentscheidung. Sekundärprävention und Rehabilitation sind wichtige Eckpfeiler im Management der COPD.

Wichtigste Symptome

Hauptsymptome sind Husten mit oder ohne Schleimproduktion, Atemwegsgeräusche und Atemnot; diese können in unterschiedlicher Ausprägung, Form



und Stärke auftreten. Auch der Leidensdruck hinter den einzelnen klinischen Symptomen ist unterschiedlich. Husten oder Hustenreiz mit oder ohne Schleimproduktion mit oder ohne Auswurf ist oft ein frühes Symptom. Es wird zwar besonders beim Raucher als „normal“ angesehen, zeigt aber bereits eine Pathologie an (Abb. 1).

- Husten mit abnormer Schleim- und Sputumproduktion ist ein im Verlauf variables, aber prinzipiell häufiges Symptom, das der Entwicklung einer chronischen Atemflussbehinderung auch Jahre vorausgehen kann. Das Bild der chronischen Bronchitis – also Husten mit Auswurf an den meisten Tagen während mindestens drei Monaten in zwei aufeinander folgenden Jahren – gilt heute bereits als Vorläufer der COPD.
- Atemwegsgeräusche, das sogenannte „Pfeifen“, Giemen, Brummen oder Rasseln, sind ein Zeichen einer möglichen Atemflussbehinderung sowie bei Auftreten in der Expiration ein Zeichen einer bronchialen Verengung. Fehlende Atemwegsgeräusche schließen eine COPD oder differentialdiagnostisch ein Asthma bronchiale nicht aus.

- Die in der Regel langsam progrediente Atemnot wird von den Betroffenen unterschiedlich empfunden und beschrieben. Dies kann sich in Aktivitätseinschränkungen bis hin zu sogenannten „Angststörungen“ äußern.

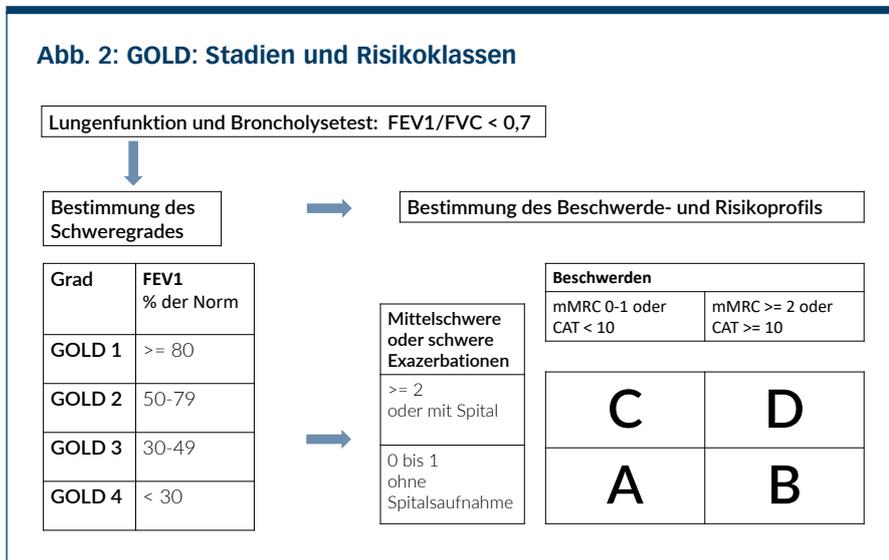
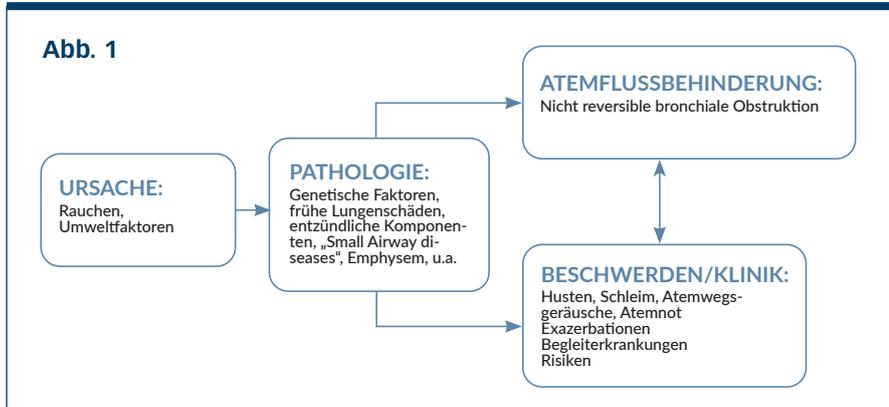
Alle diese Symptome sind im Hinblick auf eine mögliche Erkrankung beziehungsweise der Differentialdiagnosen zu sehen - vor allem wenn eine Risikoexposition vorhanden ist: Dazu zählen in erster Linie das Rauchen, relevante Umweltfaktoren wie etwa Wohnverhältnisse mit Verbrennung von Biomasse, Luftverschmutzung, berufliche Exposition oder genetische Faktoren (alpha-1 Antitrypsin Mangel, u.a.). Der wichtigste Schritt zur weiteren Abklärung ist die Lungenfunktion; bei Einschränkung folgt ein Broncholysetest.

Krankheitsbilder

Das Krankheitsbild der COPD ist scheinbar klar definiert. Dennoch sind Husten, Atemwegsgeräusche und Atemnot unspezifische Symptome, die bei diversen anderen Erkrankungen in ähnlicher Form auftreten können (Tab. 1). Bei der Abklärung sind je nach Symptomen und möglichen Differentialdiagnosen zusätzliche Untersuchungen in unterschiedlichem Ausmaß notwendig.

Prinzipiell zeigt das Lungenröntgen zwar nicht sehr häufig eine Pathologie, zum Ausschluss von anderen Erkrankungen und Komplikationen ist es aber sinnvoll. Bei weiteren Fragestellungen - besonders bei Bronchiektasien, Emphyseformen, Lungenkrebs und interstitiellen Lungenerkrankungen - ist die Computertomographie der nächste diagnostische Schritt. Um das Ausmaß eines Emphysems abschätzen zu können, sollte in weiterer Folge an die Bodyplethysmographie (Bestimmung der Lungenvolumina), an die Untersuchung des Gasaustausches (DLCO, CO-Diffusionskapazität), die Puls-oxymetrie, Blutgasanalyse oder an Belastungstests gedacht werden. Die Bestimmung von alpha-1 Antitrypsin ist im Rahmen der Primärdiagnostik in allen Fällen wünschenswert und bei jüngeren Patienten mit primärem Emphysem und alpha-1 Antitrypsinmangel auch weiterführend therapeutisch nutzbar.

Die Bestimmung des BODE-Index (body-mass index, air-flow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease) zeigt bei hohen Werten eine schlechte Prognose auf und sollte für therapeutische und rehabilitative Maßnahmen genutzt werden. Bewertung: Für die Einsekundenkapazität FEV1 werden 0 (FEV1 > 64), 1 (FEV1 50 bis 64), 2 (FEV1 36 bis 49) oder 3 (FEV1 <36) Punkte der BODE-Skala vergeben, für den Sechsminuten-Gehtest 0 (> 350 m), 1 (250 bis 349 m), 2 (150 bis 249 m) oder 3 (< 150 m) und für die Dyspnoe (nach dem Medical »



» Research Council Score, siehe Tab. 2) 0 (MRC 0–1), 1 (MRC 2), 2 (MRC 3) oder 3 (MRC 4) sowie für den Body-Mass-Index 0 (BMI > 21 kg/m²) oder 1 (BMI ≤ 21 kg/m²).

Um die COPD richtig einschätzen zu können, müssen auch die Begleiterkrankungen berücksichtigt werden. Die Liste der Begleiterkrankungen ist lang: Refluxkrankheit, Herzerkrankungen, Rhinosinusitiden, Schlafapnoe-Syndrom, Fettstoffwechselstörungen, Depressionen, Diabetes mellitus, Arthrosen, Osteoporose, Sarkopenie, Katarakt u.a. Diese kommen häufig vor und sind oft von großer Relevanz und therapeutischer Konsequenz.

Während die Risikoeinschätzung für Exazerbationen früher auf den Lungenfunktionseinschränkungen basierte, sind in den letzten Jahren aber immer häufiger die Symptome (mMRC, CAT Score, Tab. 3) und die Zahl der Exazerbationen ausschlaggebend. Auch der Sechs-Minuten-Gehtest ist ein einfaches Mittel zur Einschätzung der Beeinträchtigung. Kompliziertere Scores und Fragebögen werden in der kli-

nischen Routine nicht eingesetzt. Ein eher schlecht definiertes Krankheitsbild ist das Asthma-COPD-Overlap-Syndrom (ACOS). Zwar gibt es das Bild einer gleichzeitigen Erkrankung; in der Routine sollte der Begriff allerdings nicht überstrapaziert werden. Oft bleibt die Frage offen, ob der allergische Asthmatiker, der über Jahrzehnte raucht, noch an einem chronischen Asthma bronchiale, einer COPD oder einem ACOS leidet.

Die eosinophilen Granulozyten sind in den letzten Jahren wieder ins diagnostische Blickfeld geraten, weil ihre Zahl leicht bestimmbar ist und einen therapeutischen Impact haben kann.

Das klassische Bild eines „Pink Puffers“ (Patient mit Atemnot) oder „Blue Bloaters“ (Patient mit starkem Husten mit Auswurf) mag zwar immer wieder in typischer Form auftreten, hat aber im modernen COPD-Management wenig Bedeutung.

Exazerbation

Die Exazerbation ist eine für COPD typische akute Verschlechterung der Atemwegsbeschwerden, für die eine zusätzliche Therapie notwendig ist. Als milde Exazerbation gelten jene Ereignisse, die nur mit kurzwirksamen Betamimetika behandelt werden können; bei mittelschweren Exazerbationen ist zusätzlich die Gabe von Antibiotika und/oder oralen Kortikosteroiden angezeigt, bei schweren Exazerbationen sogar eine Betreuung auf einer Notfallaufnahme oder eine Hospitalisierung. Fest steht, dass Patienten mit zunehmender Lungenfunktionseinschränkung auch ein zunehmendes Risiko für häufigere, schwerere Exazerbationen und damit auch eine schlechtere Prognose aufweisen.

Diagnose

Die Diagnose der COPD basiert einerseits auf den klinischen Symptomen, wobei diese auch bereits bei geringer Ausprägung beachtet werden sollten, und andererseits auf dem Befund der Lungenfunktion. Durch die langsame Krankheitsprogression wird vor allem die Atemnot oft erst sehr spät und bei bereits deutlicher Funktionseinschränkung beachtet. Zweifellos spielt auch die Exposition gegenüber Risikofaktoren – vor

allem Rauchen, Schadstoffbelastungen und Umweltfaktoren – eine Rolle. In das Bild der COPD können aber auch andere, etwa genetische Faktoren passen, die nicht primär offensichtlich sind.

Lungenfunktion

Bei der Lungenfunktion spielt die Spirometrie mit Vorhandensein einer persistierenden Atemflussbehinderung nach Broncholysetest die wichtigste Rolle (Abb. 2); ein FEV₁/FVC < 0,7 (oder 70 Prozent) ist wegweisend. Dabei ist das Manöver der forcierten Expiration möglichst komplett durchzuführen (Plateau = kein Volumenzuwachs mehr bei der Ausatmung, die bis zu 15 Sekunden dauern kann). In weiterer Folge wird der Schweregrad der Obstruktion (GOLD 1-4) anhand der FEV₁-Werte in Bezug zur Norm herangezogen. Für die Diagnose und weitere Einschätzung ist die klinische Symptomatik einzubeziehen und resultiert in den Risikoklassen A bis D. Risikoklasse A bedeutet unabhängig vom GOLD-Grad (1 bis 4) wenig Symptome und wenig Exazerbationen, Risikoklasse D viele Symptome und wiederholte, zum Teil schwere Exazerbationen.

In der weiterführenden lungenfunktionellen Diagnostik können die Bodyplethysmographie und Diffusionstests (Bestimmung der Lungenvolumina bei Überblähung, air trapping, Gasaustauschstörungen etc.), die Pulsoxymetrie und Blutgasanalyse sowie die bildgebende Diagnostik eingesetzt werden.

Therapie

Die Therapie der COPD soll Beschwerden verringern, Belastungsfähigkeit und Lebensqualität verbessern, aber auch Risikofaktoren und Krankheitsprogression reduzieren, um die Gesamt-Morbidität und Mortalität günstig zu beeinflussen.

Vor allem in der noch stabilen Phase beginnt die Therapie mit der Prophylaxe von Krankheitsprogression und Exazerbationen:

- Rauch-Stopp (unterstützend mit ärztlicher Intervention, Nikotinersatztherapie, medikamentöse Therapie: Vareniclin, Bupropion oder E-Zigarette)
- Influenza-Impfung (jährlich)
- Pneumokokkenimpfung (laut Österreichischem Impfplan: Prevenar 13^R, nach einem Jahr zusätzlich mit einem 23-valenten Polysaccharid-Impfstoff)
- Ernährungsberatung und Intervention (Vitamin-reiche Ernährung und ausreichende Flüssigkeitszufuhr)
- Bewegungstherapie, körperliches Aufbautraining
- Schulung zur Krankheit und Therapie
- Krisenmanagement
- Rehabilitation, dient auch zur Wiedererlangung von Selbstständigkeit und verbessert die Prognose.

Tab. 1: Wichtige Differentialdiagnosen zur COPD

- Asthma bronchiale
- Bronchiektasien
- Postnasal Drip/“Sinubronchiales Syndrom“, allergische Rhinitis
- Gastroösophagealer Reflux
- Herzinsuffizienz
- Bronchiolitis obliterans
- Lungenkrebs
- Tuberkulose
- Interstitielle Lungenerkrankungen
- Medikamente (z.B. ACE Hemmer) u.a

Tab. 2: Modifizierte MRC Dyspnoe Skala

0	Atemnot nur bei starker Belastung
1	Kurzatmigkeit bei schnellem Gehen oder leichtem Anstieg (6MWD >350 m)
2	Langsameres Gehen als Gleichaltrige oder Stehenbleiben wegen Atemnot (6MWD 250-350 m)
3	Stehenbleiben wegen Atemnot nach 100 m oder nach einigen Minuten bei eigenem Tempo (6MWD 150-250 m)
4	Zu kurzatmig, um das Haus zu verlassen oder Kurzatmigkeit beim An- und Ausziehen (6MWD < 150 m)

Quelle: Modifizierte MRC: Medical Research Council

1. Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie (Tab. 4) richtet sich nach dem initialen Schweregrad und Risikoprofil und wird je nach klinischem Verlauf modifiziert. Prinzipiell sind inhalativ zu verabreichende Medikamente zu bevorzugen. Dabei ist die Schulung der richtigen Inhalator-Anwendung essentiell für die Therapie und sollte konstant überprüft werden. Kurzwirksame Betamimetika (SABA) werden zur kurzfristigen Symptomkontrolle angewandt; langwirksame Bronchodilatoren (LABA, LAMA) für eine konsequente Symptomkontrolle. LAMA (langwirksame Muscarin-Antagonisten) zeigen dabei eine bessere Reduktion der Exazerbations- und Hospitalisierungsrate und werden oft bevorzugt vor LABA (langwirksame Betamimetika) verwendet.

Durch eine duale Bronchodilatation (LAMA + LABA) wird eine verbesserte Lungenfunktion und weitere Reduktion der Symptome sowie der Exazerbationsrate erreicht. Die langwirksamen Muscarin-Antagonisten (LAMA) zeigen auch eine Verbesserung der Überblähung und der körperlichen Belastungs- »

Tab. 3: CAT (COPD Assessment Test)

Ich huste nie	1	2	3	4	5	Ich huste immer
Ich habe keinen Auswurf	1	2	3	4	5	Ich bin komplett verschleimt
Ich habe kein Engegefühl im Brustkorb	1	2	3	4	5	In meinem Brustkorb ist ein starkes Engegefühl
Beim Bergaufgehen oder Stiegensteigen habe ich keine Atemnot	1	2	3	4	5	Beim Bergaufgehen oder Stiegensteigen habe ich starke Atemnot
Ich bin in meinen häuslichen Aktivitäten nicht eingeschränkt	1	2	3	4	5	Ich bin in meinen häuslichen Aktivitäten stark eingeschränkt
Ich bin im Verlassen des Hauses wegen meiner Lungenerkrankung nicht besorgt	1	2	3	4	5	Ich bin im Verlassen des Hauses wegen meiner Lungenerkrankung sehr besorgt
Ich schlafe tief und fest	1	2	3	4	5	Ich schlafe wegen meiner Lungenkrankheit sehr schlecht
Ich habe eine Menge Energien	1	2	3	4	5	Ich habe überhaupt keine Energie

Gesamtscore:... (Wert ab 10 bedeutet hohes Risiko)

- » Fähigkeit und Ausdauer. Der Wert der Theophylline liegt in einem kleinen bronchodilatatorischen Effekt und symptomatischer Besserung.

Antiinflammatorische Medikamente werden vorwiegend im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf eingesetzt. Inhalative Corticosteroide (ICS) werden nicht isoliert eingesetzt und reduzieren die Exazerbationsrate in sehr geringem Ausmaß. Sie werden vorwiegend bei Patienten mit sehr schwerer COPD und häufigen Exazerbationen verordnet. Manche dieser Substanzen erhöhen jedoch bei langfristigen und hochdosiertem Einsatz die Pneumonierate; Budesonid scheint hier ausgenommen. Entsprechend dem Schweregrad der COPD werden inhalative Corticosteroide dann auch in Form einer Triple-Therapie zur Reduktion der Symptome, Verbesserung der Lungenfunktion und Reduktion der Exazerbationsrate eingesetzt. Die Bestimmung der Bluteosinophilen erscheint in diesem Zusammenhang sinnvoll, da bei zunehmender Zahl ein klinischer Effekt wahrscheinlicher erscheint. Kein Effekt darf nach derzeitiger Studienlage bei Eosinophilen unter 100/mcL erwartet werden, über 300/mcL hingegen wahrscheinlich schon. Orale Steroide haben keinen Benefit in der Therapie der stabilen COPD, sondern nur kurzfristigen Wert in der Behandlung der Exazerbation.

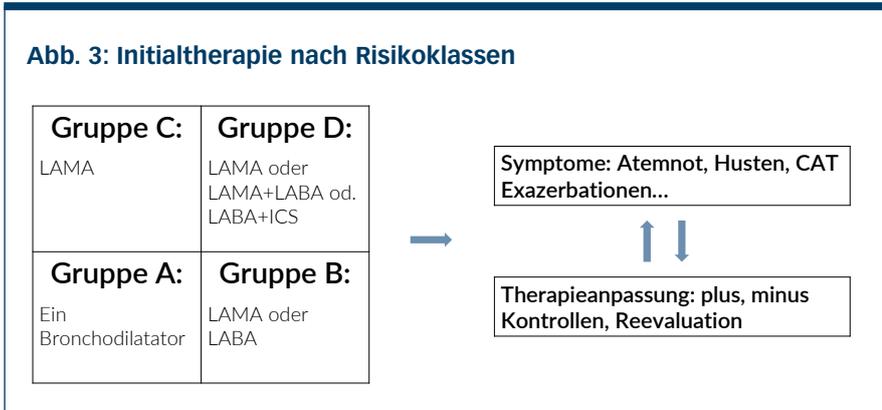
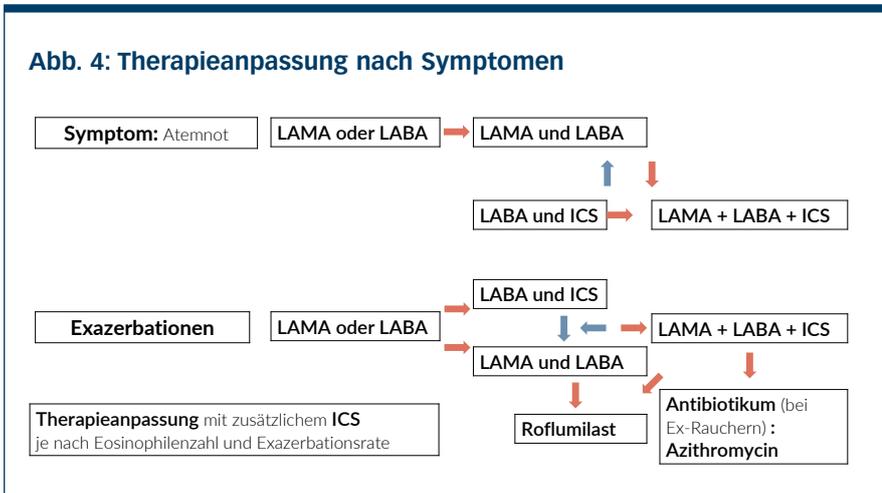
PDE-4 Inhibitoren (Roflumilast) können die Lungenfunktion verbessern und bei schwerer COPD mit häufigen Exazerbationen die Exazerbationsrate reduzieren. Roflumilast wird meist bei FEV1 unter 50 Prozent der Norm, hohen CAT-Werten und häufigen Exazerbationen eingesetzt. Nachteile können anfängliche Diarrhoe und bei kachektischen Patienten der Gewichtsverlust sein. Die Langzeit-Antibiotikatherapie mit Azithromycin (250 mg pro Tag oder 500 mg dreimal pro Woche) oder Erythromycin kann die Exazerbationsrate verringern, Resistenz-

entwicklungen sind aber nicht selten. Diese Therapieintervention ist in Österreich noch nicht gebräuchlich.

Sogenannte Mucolytika und Antioxidantien sind mittlerweile auch in diversen Guidelines umstritten, was die Reduktion der Exazerbationsrate angeht. Dennoch kann man sich nicht des Eindrucks erwehren, dass sich diese Substanzen im deutschsprachigen Raum trotz mäßiger Evidenz besonderer Beliebtheit erfreuen. Keinen Wert haben Statine oder Leukotriene, ebenso wenig Medikamente, die eine sekundäre pulmonale Hypertonie verbessern sollen. Antitussiva sollten prinzipiell gemieden werden. Der Wert von Vitamin D in der Prophylaxe ist umstritten; ohne Zweifel hat es einen Wert jedoch in der Osteoporoseprophylaxe und Therapie. Grundsätzlich soll immer versucht werden, die Therapien von Begleiterkrankungen zu optimieren.

2. Therapiebeginn und Anpassung

Die initiale COPD-Therapie ist durch die Risikogruppen definiert (Abb. 3). Eine weitere, meist notwendige medikamentöse Therapieanpassung erfolgt entsprechend den Symptomen, der Eosinophilenzahl und der Exazerbationsrate (Abb. 4). Besonders bei ungenügendem Therapieerfolg müssen Diagnose, Therapieadhärenz und Nutzen-/Risikoprofil hinterfragt werden. Bewegungstherapie, körperliches Aufbautraining, Rehabilitation und Ernährungsberatung sind wichtige ergänzende Maßnahmen und verbessern sowohl die Beschwerden als auch die Alltagsaktivitäten (ADL, Activities of Daily Living). Ausgewogene Ernährung beinhaltet etwa eine ausreichende Protein-, Vitamin- und Mineralstoffzufuhr. Mangelernährung und Osteoporose sind dementsprechend vorzubeugen. Je schwerer die Krankheit ausgeprägt ist und je häufiger Komplikationen auftreten, umso sinnvoller ist ein stationäres Rehabilitationsverfahren.

Abb. 3: Initialtherapie nach Risikoklassen**Abb. 4: Therapieanpassung nach Symptomen**

Bullectomie noch durchgeführt. Bronchoskopisch durchgeführte Interventionen wie die endobronchiale Ventil-Implantation zur Reduktion der regionalen Überblähung können in ausgewählten Fällen eingesetzt werden. Andere Verfahren wie die Implantation von Nitinol-Coils (elastische Spulen) zur „Verbesserung der Elastizität“ oder die endobronchiale Thermoablation sind noch in Studien im Einsatz. In sehr schweren Fällen von COPD kann auch eine Lungentransplantation in Frage kommen.

4. Therapie der Exazerbation

Für eine sinnvolle Therapie der Exazerbation muss zunächst die Ursache identifiziert werden. Am häufigsten handelt es sich dabei um Infekte im Atemtrakt, virale und/oder oft bakterielle Superinfektionen. Weitere Ursachen können u.a. in einer Verschlechterung von Begleiterkrankungen, kardialen Problemen, Dehydrierung, Diabetes-Entgleisung, Refluxkrankheit, Lungenembolie, nicht erkanntem Schlafapnoe-Syndrom etc. liegen. Ein vermehrtes purulentes (gelb-grünes) Sputum ist der Hauptindikator für einen bakteriellen Infekt – oft verursacht durch *Haemophilus influenzae* (bis zu 50 Prozent aller Isolate), *Moraxella catarrhalis* und *Streptococcus*

Die Sauerstofftherapie wird bei schwerer COPD mit respiratorischer Insuffizienz als Langzeittherapie (> 16 Stunden pro Tag) eingesetzt und verbessert Leistungsfähigkeit und Überleben. In der Regel ist bei einer Sauerstoffsättigung SaO_2 unter 90 Prozent an eine Blutgasanalyse zu denken; bei pO_2 von unter 55 mmHg (oder meist bei $\text{SaO}_2 < 88$ Prozent) in einer stabilen Phase wird die Sauerstofftherapie initiiert und verordenbar. Ziel der Langzeit-Sauerstofftherapie ist ein SaO_2 knapp über 90 Prozent. Ist die Sauerstoffzufuhr zu hoch, besteht die Gefahr einer Hyperkapnie. Bei sehr schwerer COPD mit deutlicher Hyperkapnie ist an eine nicht-invasive Beatmungstherapie zu denken, da hier vor allem bei Exazerbationen ein weiterer CO_2 -Anstieg abgefangen werden kann. Mit einer nasalen CPAP-Therapie (continuous positive airway pressure) bei oft gleichzeitig auftretendem Schlafapnoe-Syndrom kann eine Verbesserung der Lebensqualität und der Prognose erreicht werden.

3. Chirurgische Therapien

Mit der chirurgischen Lungenvolumenreduktion hatte man gehofft, eine Besserung der Lungenfunktion, der Belastbarkeit und des Langzeitüberlebens zu erreichen. Dieses Konzept musste jedoch wegen mangelnder Erfolge aufgegeben werden. Nur wenn einzelne ausgeprägte Emphysebullae vorliegen, wird dies als

pneumoniae. Bei sehr schwerer COPD ist auch an „Problemkeime“ wie Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* oder Antibiotikaresistenz zu denken. Diese Infekte weisen eine erhöhte Mortalität auf. Antibiotikaresistenz kann vor allem bei wiederholtem Antibiotikagebrauch, nach Spitalsaufenthalten und bei älteren Patienten vorkommen.

Die Wahl des Antibiotikums soll auf die Ursache und Schwere der Exazerbation abgestimmt sein. Eine „prophylaktische“ Antibiotikagabe ist nicht indiziert; im Zweifelsfall ist ein Lungenröntgen angebracht. Ein einfaches Penicillin ist oft wegen der fehlenden Wirksamkeit gegen das genannte Keimspektrum weniger sinnvoll; Doxycyclin wird hingegen gerne verordnet.

Moderne Makrolide, Cephalosporine und Aminopenicillin mit Clavulansäure sowie moderne Chinolone führen nach einer Metaanalyse oft zu einem häufigeren Therapieerfolg bei jedoch unveränderter Mortalität. Chinolone sollten im Hinblick auf die Nebenwirkungen mit Bedacht eingesetzt werden; das ältere Ciprofloxacin weist auch eine gewisse Schwäche gegen Pneumokokken auf. Eine ausreichend hohe initiale Dosierung und eine Therapiedauer von fünf bis sieben Tagen zählen zu den Grundlagen der Therapie. Längere Therapien gehen mit vermehrten »

Tab. 4: Medikamentengruppen

		Wirkdauer
Kurzwirksame (Short Acting) Beta2-Agonisten (SABA)	Fenoterol, Terbutalin, Salbutamol	4-8 h
Langwirksame (Long Acting) Beta2-Agonisten (LABA)	Formoterol, Salmeterol Indacaterol, Olodaterol	12 h 24 h
Kurzwirksame Anticholinergika	Ipratropium	6-8 h
Langwirksame Anticholinergika/Antimuscarinantagonisten (LAMA)	Acclidinium Glycopyrronium, Tiotropium, Umeclidinium	12 h 24 h
SABA + SAMA		4-8 h
LABA + LAMA		12-24 h
Methylxanthine	Aminophyllin, Theophyllin	5-24 h
LABA + Inhalative Corticosteroide (ICS)		
Triple: LABA + LAMA + ICS		
Phosphodiesterase-4 Inhibitoren (PDE-4 Inhibitoren)	Roflumilast	24 h
Mucolytika	Erdostein, Carbocystein, NAC u.a.	

» Nebenwirkungen einher. Wichtig: Symptome der Exazerbation wie Atemnot, Husten und schleimiger Auswurf klingen auch nach erfolgreicher antibiotischer Behandlung nur langsam ab und können mehrere Wochen weiter bestehen. Die Therapie der Exazerbation mit Bronchodilatoren in kurzen Abständen ist die wichtigste Sofortmaßnahme, in der Regel mit kurzwirksamen Betamimetika (SABA) mit oder ohne kurzwirksame Anticholinergika (SAMA). Dies kann anfänglich in stündlichem und in weiterer Folge in zwei- bis vierstündlichem Intervall erfolgen. Die richtige Anwendung muss immer wieder überprüft werden. Mittelschwere Exazerbationen benötigen eine Corticosteroid-Therapie; in der Regel genügt eine Dosis von 40 bis 50 mg Prednisolon-Äquivalent einmal täglich für fünf (bis sieben) Tage.

Eine zusätzliche Therapie mit inhalativen Corticosteroiden ist oft eine hilfreiche Option. Bei der Verwendung von Theophyllin ist auf mögliche Nebenwirkungen zu achten, weshalb diese Therapie kontroversiell gesehen wird.

Die Gabe von Sauerstoff soll eine ausreichende Oxygenierung aufrechterhalten. Anzustreben sind SaO_2 -Werte knapp über 90 Prozent. Eine mechanische Atemunterstützung - besonders eine nicht-invasive Maskenbeatmung - kann bei respiratorischem Versagen im Spital hilfreich sein. Indikationen für eine Spitalsaufnahme sind bei respiratorischer Insuffizienz eine schwere Oxygenierungsstörung, das heißt SaO_2 -Werte unter 90 Prozent trotz Sauerstofftherapie, Verschlechterung der Symptome trotz Initialtherapie, ansteigende Atemfrequenz (>30/Minute), Zeichen von Herz-Kreislaufinsuffizienz (Tachykardie, Arrhythmien, Blutdruckabfall), schwere Begleiterkrankungen, Vigilanzstörungen oder eine unzureichende Versorgung zu Hause. Die Therapie von Begleiterkrankungen ist ein wesentlicher Bestandteil der Therapie der Exazerbation, wobei vor allem auf eine Balance im Flüssigkeitshaushalt sowie eine Thrombose-

prophylaxe zu achten ist. Abschließend ist zu erwähnen, dass die schwere Exazerbation einer COPD häufig eine schlechtere Prognose als ein Herzinfarkt aufweist und daher besonders beachtet werden muss.

Fallgruben

Schlechtes oder fehlendes Therapieansprechen kann im diagnostischen Bereich begründet sein. Häufige Beispiele dafür sind eine falsch gedeutete Refluxkrankheit, eine Stimmbanddysfunktion oder ein nicht erkanntes chronisches allergisches Asthma bronchiale. Die Therapie kann neben dem „Vergessen“ durch den Patienten auch durch eine falsche Inhalationstechnik, die „Panik“ in der Phase der Verschlechterung und die fehlende Patientenschulung beeinträchtigt werden. Grundsätzlich liegt der Behandlung der COPD ein komplexes Patientenmanagement zugrunde. ☉

Literatur beim Verfasser

*) **Univ. Prof. Dr. Wolfgang Popp**; Ordinationszentrum Döbling, Heiligenstädter Straße 46-48, 1190 Wien, E-Mail: wpopp@gmx.at

Lecture Board

Univ. Prof. Dr. Kaspar Sertl, Pflegewohnhaus Donaustadt, Zentrum für Lungenerkrankungen und Langzeitbeatmung
Priv. Doz. Dr. Arschang Valipour, Sozialmedizinisches Zentrum Baumgartner Höhe Otto Wagner-Spital, Wien/1. Interne Lungenabteilung

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

Pflegewohnhaus Donaustadt, Zentrum für Lungenerkrankungen und Langzeitbeatmung

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, um zwei DFP-Punkte im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer zu erwerben. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.



www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

Faxnummer: 01/376 44 86

E-Mail: dfp@aerzteverlagshaus.at

Bitte deutlich ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!

Name:

.....

ÖÄK-Arztnummer:

.....

Adresse:

.....
.....
.....

E-Mail-Adresse:

.....

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für

.....

- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- < 30 31–40 41–50 51–60 > 60

Ich willige in die Zusendung von Werbematerial per Post oder E-Mail über die Produkte der Verlagshaus der Ärzte GmbH ein. Diese Einwilligung kann ich jederzeit mittels E-Mail an office@aerzteverlagshaus.at widerrufen. Informationen zum Datenschutz finden Sie auf Seite 75 oder unter www.aerztezeitung.at/kontakt/impressum

1) Welche Aussage zur COPD ist richtig?

(eine Antwort richtig)

<input type="checkbox"/>	a)	Weltweit leiden rund sechs Prozent der Bevölkerung an COPD.
<input type="checkbox"/>	b)	Weltweit sterben jährlich rund sechs Prozent der Bevölkerung an COPD und deren Folgen.
<input type="checkbox"/>	c)	Die COPD ist eine durch Behandlung heilbare Erkrankung.
<input type="checkbox"/>	d)	Die COPD kommt nur bei Rauchern vor.

2) Die Einteilung der GOLD-Schweregrade der COPD erfolgt:

(eine Antwort richtig)

<input type="checkbox"/>	a)	in der Basisspirometrie vor einem Broncholysetest.
<input type="checkbox"/>	b)	nach einem Broncholysetest entsprechend den FEV1-Werten zur Norm.
<input type="checkbox"/>	c)	nach Beurteilung des Belastungstests.
<input type="checkbox"/>	d)	nach der Zahl der Exazerbationen.

3) Ein Patient mit Atemflussbehinderung und FEV1 nach Broncholyse von 65 Prozent der Norm und Kurzatmigkeit bei schnellem Gehen (Gehstrecke im 6 MWD über 400 m) und zwei Exazerbationen pro Jahr (mit Antibiotika-Therapie) ist einzustufen als:

(eine Antwort richtig)

<input type="checkbox"/>	a)	Gold 1, Risikoklasse C
<input type="checkbox"/>	b)	Gold 2, Risikoklasse C
<input type="checkbox"/>	c)	Gold 2, Risikoklasse D
<input type="checkbox"/>	d)	Gold 3, Risikoklasse C

4) Zu den umstrittensten prophylaktischen Maßnahmen bei COPD zählen:

(eine Antwort richtig)

<input type="checkbox"/>	a)	LAMA
<input type="checkbox"/>	b)	LABA
<input type="checkbox"/>	c)	Mukolytika und Theophylline
<input type="checkbox"/>	d)	Influenza- und Pneumokokken-Impfung

5) Inhalative Corticosteroide sind:

(eine Antwort richtig)

<input type="checkbox"/>	a)	bei schwerer COPD (Gold 3 und 4) immer indiziert
<input type="checkbox"/>	b)	besonders wirksam bei niedriger Eosinophilenzahl
<input type="checkbox"/>	c)	bei schwerer COPD mit hoher Eosinophilenzahl und häufigen Exazerbationen oft hilfreich
<input type="checkbox"/>	d)	zwar mit einzelnen Nebenwirkungen verbunden, aber nicht mit einem erhöhten Pneumonierisiko.

6) Welche Aussage ist richtig?

(eine Antwort richtig)

<input type="checkbox"/>	a)	Eine systemische Cortisongabe von 40 mg pro Tag für sieben Tage ist oft nicht ausreichend.
<input type="checkbox"/>	b)	Die Lung Volume Reduction Operation zeigt bessere Erfolge bezüglich Lebensqualität und Langzeitprognose als die Lungentransplantation.
<input type="checkbox"/>	c)	Rehabilitationsverfahren sind bei Gold 4 oder Risikoklasse D indiziert.
<input type="checkbox"/>	d)	Ziel einer Sauerstofftherapie ist ein SaO ₂ Wert von knapp über 90 Prozent.



STATE OF THE ART

Wenn ein Arzt im Anamnese-Gespräch Hinweise auf die emotionale Belastung des Patienten aufgreift und sie anspricht, dauern ärztliche Gespräche laut Studien weniger lang als jene, bei denen dies nicht beachtet wird. Die durchschnittliche Zeitreduktion liegt bei rund zehn Prozent. Werden emotionale Signale nicht beachtet, führt dies eher zu länger dauernden Konsultationen.

Christian Fazekas*

Gesprächsführung in der Medizin

Aktuelle Entwicklungen

Gesprächsqualität und medizinische Versorgung

Die Qualität der Gesprächsführung in der Medizin findet in den letzten Jahren auf mehreren Ebenen verstärkt Beachtung. Aus Sicht der Patienten hat das ärztliche Gespräch eine Schlüsselrolle in der Behandlung und der Vermittlung von gesundheitsrelevanten Informationen. Befragungen zeigen, dass Ärzte bei gesundheitlichen Problemstellungen unangefochten die wichtigste Informationsquelle sind. An zweiter Stelle rangieren bereits Internetportale wie Google und Wikipedia.

Zunehmend befassen sich auch diverse Leitlinien wie etwa zu onkologischen, kardiovaskulären und endokrinologischen Krankheitsbildern mit konkreten Empfehlungen zur ärztlichen Gesprächsführung. Besonders differenzierte Empfehlungen, was und wie kommuniziert werden soll, finden sich in der seit 2018 aktualisierten S3-Leitlinie zu funktionellen Körperbeschwerden der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF). Behandelt werden auch Aspekte der Kommunikation in Behandlungsteams. So wurde gezeigt, dass eine adäquate Führungskommunikation die Ergebnisse der kardiopulmonalen Reanimation verbessert.

Theorie-Praxis-Kluft

„Theorie-Praxis-Kluft“ bedeutet, dass zwar die Vermittlung kommunikativer Kompetenzen in der Ausbildung verankert ist, die konkrete Umsetzung im medizinischen Alltag jedoch hinterherhinkt. Bei Befragungen der Bevölkerung über verschiedene europäische Länder hinweg schneidet Österreich bei der ärztlichen Gesprächsqualität unterdurchschnittlich ab. So gaben hierzu-land 22 Prozent der Befragten an, sie hätten Schwierigkeiten zu verstehen, was ihr Arzt sagt. 32 Prozent haben Schwierigkeiten, mithilfe der Information des Arztes, Entscheidungen bezüglich ihrer Krankheit zu treffen. Sicherlich tragen mehrere Faktoren zur Theorie-Praxis-Kluft bei; oft wird auf den zunehmenden Druck

im Gesundheitssystem und fehlende Zeit für Patienten hingewiesen. Häufig wird auch das Bemühen um gute Gesprächsqualität im Alltag kaum wertgeschätzt. Beklagt werden u.a. ein Mangel an Rollenmodellen und Mängel in der Honorierung ärztlicher Gespräche sowie der dadurch mitbedingte fragwürdige Stellenwert professioneller Gesprächsführung in der Medizin.

Gesundheitssystem im Wandel

Ohne Zweifel nehmen die fortschreitende Spezialisierung, Technologisierung und Digitalisierung generell Einfluss auf die Kommunikation und damit auf die Beziehung zwischen Arzt und Patient, ebenso die konkreten zeitlichen, örtlichen, technischen und ökonomischen Rahmenbedingungen für das ärztliche Gespräch. Ob sich daraus vorwiegend zusätzliche Risiken oder neue Chancen für effektive Kommunikation und eine stärker patientenzentrierte Versorgung ergeben, beispielsweise durch den Einsatz von Telemedizin oder gezielte Bemühung um Prävention, bleibt abzuwarten. Mitentscheidend könnte sein, welche (zentrale oder Neben-)Rolle der Patient und das wirksame ärztliche Gespräch bei der zukünftigen Gestaltung der Kernprozesse in der Medizin real einnehmen werden.

Evidenz zur Arzt-Patient-Kommunikation

Eine Vielzahl an Übersichtsarbeiten und Studienergebnissen unterstreicht den Mehrwert effektiver Kommunikation. Folgende Ergebnisbereiche lassen sich durch wirksame Kommunikation verbessern:

- Qualität der Arzt-Patient-Beziehung
- Diagnostische Genauigkeit
- Compliance/Adhärenz
- Gesundheitsverhalten
- Gemeinsame Entscheidungsfindung
- Behandlungsergebnisse
- Patientenzufriedenheit
- Patientensicherheit

»

- » Für den Arzt ergibt sich bei sogar geringerem Zeitaufwand, ein Zuwachs an Verständnis für den Patienten. Die Arbeitszufriedenheit ist erwiesenermaßen höher, ebenso die Wertschätzung der Tätigkeit des Arztes vonseiten der Patienten und Angehörigen. Für das Gesundheitssystem bedeutet wirksamere Kommunikation eine verbesserte Versorgung bei geringeren Gesundheitskosten. Außerdem nimmt die Wahrscheinlichkeit jurisdischer Klagen deutlich ab.

Merkmale effektiver Kommunikation

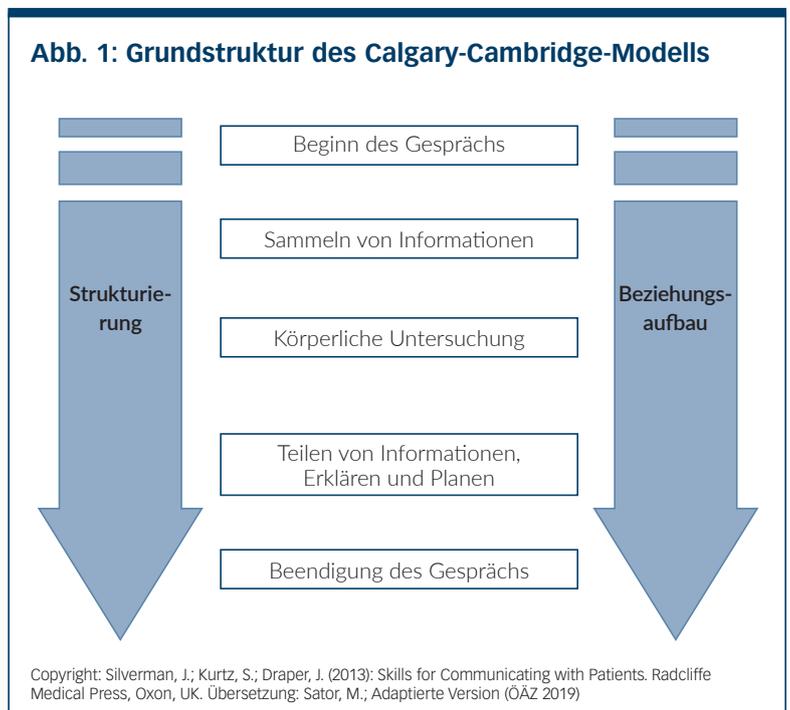
Krankheit und Erkrankung - zwei Perspektiven

Im Rahmen eines Erstgesprächs dient die klassische Anamnese dazu, Symptome und andere medizinisch relevante Informationen zu erfragen. Durch Untersuchungen wird versucht, die Verdachtsdiagnose zu bestätigen, sodass eine evidenzbasierte Behandlung für die Krankheitsentität eingeleitet werden kann. Diese Vorgangsweise wurde von McWhinney et al. als Arzt-zentriert bezeichnet. Die Agenda des Arztes dreht sich hierbei vorrangig um die Diagnostik und Behandlung einer Krankheit (Disease) und deckt sich selten mit der Agenda des Patienten. Beim Patienten steht oft das subjektive Erleben der Erkrankung (Illness) im Mittelpunkt. Das wirft verschiedene Fragen für das ärztliche Gespräch auf.

McWhinney et al. haben daher ein alternatives, patientenzentriertes Referenzkonzept für die ärztliche Gesprächsführung vorgeschlagen, das Disease-Illness-Modell (1984). Damit wollten sie dazu anleiten, die vorrangigen Agenden beider Gesprächspartner aufzuspüren und im ärztlichen Gespräch miteinander zu verbinden. Demnach geht es im Gespräch sowohl um die Diagnostik und Behandlung als auch um das Erleben der Erkrankung und deren subjektive Auswirkungen. Für den Patienten bedeuten Symptome körperliche und/oder psychische Beschwerden, sie gehen mit Belastungen und Ängsten einher und werfen Fragen auf, die Patienten klären möchten, um mit der aktuellen Situation besser zurechtzukommen. Wolf Langewitz, Internist, Psychosomatiker und Kommunikationswissenschaftler, hat darauf mit folgenden Worten hingewiesen: „Das Gespräch zwischen Arzt und Patient ist das Fundament einer guten Behandlung. Patienten wollen gehört werden, wenn es darum geht, ihre Beschwerden diagnostisch einzuordnen und allenfalls zu behandeln. Diese Erkenntnis ist nicht neu, aber sie ist noch immer aktuell.“

Patienten-zentrierte Gesprächsführung

Die empfohlene Einbeziehung der subjektiven Patientenperspektive fördert eine symmetrische Ausrichtung des Gesprächs bei einer grundsätzlich asymmetrischen Ausgangslage in der Arzt-Patient-Beziehung. Der Aufbau einer tragfähigen Beziehung gelingt eher, wenn ärztlicherseits – sowohl beim Einholen



von Informationen als auch bei der Informationsvermittlung – ein dialogisches Prinzip verwirklicht wird. Der Patient soll sich eingeladen fühlen, sich aktiv in das Gespräch einzubringen.

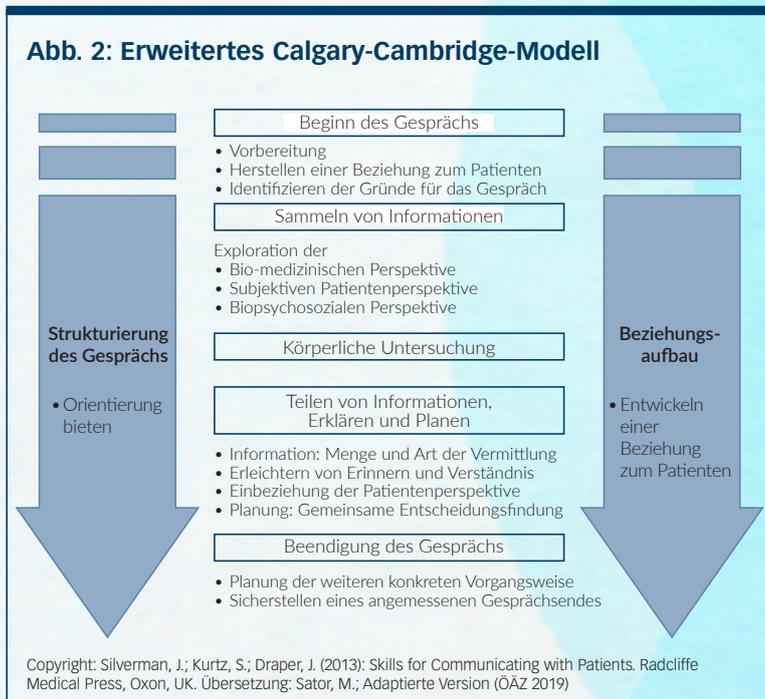
Die Forschung der letzten Jahrzehnte hat die im Disease-Illness-Modell formulierten Annahmen durchwegs bestätigt, dass die Kommunikation wirksamer ist, wenn beide Agenden beachtet werden. Demnach kann wirksame ärztliche Kommunikation anhand folgender Merkmale beschrieben werden:

- Eine tragfähige Arzt-Patient-Beziehung wird etabliert.
- Das Erkunden der Patientenperspektive findet statt.
- Hinweise (nonverbal und verbal) auf emotionales Erleben werden vom Arzt verbal aufgegriffen.
- Es wird Einigkeit erzielt hinsichtlich der Agenda des Gesprächs.
- Eine gemeinsame Entscheidungsfindung führt zum Festlegen der Behandlungsstrategie.

Diese Charakteristika werden in der Literatur und in Kommunikationstrainings zusammenfassend als Patienten-zentrierte Gesprächsführung bezeichnet; dabei bleibt der Arzt-zentrierte Anteil natürlich enthalten. Dies bietet außerdem Gelegenheit, zusätzlich zu den biologisch relevanten Faktoren auch psychische und soziale Faktoren zu erfassen und somit den biomedizinischen Zugang um die biopsychosoziale Perspektive zu erweitern.

Faktor Zeit

Kostet die beschriebene Patienten-zentrierte Gesprächsführung insgesamt mehr Zeit? Offenbar nicht. Zwar entsteht zu

Abb. 2: Erweitertes Calgary-Cambridge-Modell

Beginn der Arzt-Patient-Interaktion meist ein höherer Zeitaufwand, wenn der Patient seine Symptome möglichst vollständig beschreibt und seine Anliegen anspricht. Das aktive Zuhören, ohne den Patienten vorschnell zu unterbrechen, kostet naturgemäß Zeit. Dennoch ist diese Vorgangsweise für die weitere Behandlung vorteilhaft und effizient. Insgesamt bestätigt eine Reihe an Untersuchungen, dass Patienten-zentrierte Gespräche nicht länger dauern.

Greift der Arzt noch dazu Hinweise auf emotionale Belastung des Patienten auf und spricht sie an, dauern ärztliche Gespräche laut Studien sogar kürzer als jene, bei denen dies nicht beachtet wird. Untersuchungen mit Allgemeinmedizinern belegten eine durchschnittliche Zeitreduktion um 12,5 Prozent, bei chirurgischen Konsultationen um 10,7 Prozent und bei onkologischen Konsultationen zwischen zehn und zwölf Prozent. Demnach führt die fehlende Beachtung emotionaler Signale eher zu länger dauernden Konsultationen.

Gesprächsstruktur und kommunikative Fertigkeiten

Wie funktioniert Patienten-zentrierte Gesprächsführung konkret? Welche kommunikativen Fertigkeiten sind hilfreich und sollten im Rahmen von Kommunikationstrainings vermittelt werden? Zunächst muss hierfür der typische Ablauf eines ärztlichen Gesprächs durchdacht werden. Dafür kann als weiteres theoretisches Konzept das Calgary-Cambridge-Modell herangezogen werden, das auch zur Vermittlung evi-

denzbasierter kommunikativer Fertigkeiten verwendet wird. Es skizziert den typischen Ablauf eines medizinischen Interviews, indem es vier Gesprächsabschnitte unterscheidet und hinsichtlich ihrer kommunikativen Funktionen benennt: (1) Beginn des Gesprächs; (2) Sammeln von Informationen; (3) Teilen von Informationen, erklären und planen; (4) Beendigung des Gesprächs (Abb. 1). Typischerweise findet nach dem Sammeln von Informationen und vor der Informationsvermittlung eine körperliche Untersuchung statt. Das Calgary-Cambridge-Modell weist auf zwei weitere Ebenen hin, die während der Gesprächsführung zu beachten sind: nämlich die erforderliche Strukturierung und der Beziehungsaufbau.

Auf Basis der Grundstruktur des Calgary-Cambridge-Modells können die Aufgaben einer Patienten-zentrierten Gesprächsführung pro Gesprächsabschnitt konkretisiert werden (Abb. 2). Dadurch lässt sich beispielhaft die Frage beantworten, inwiefern sich einzelne kommunikative Fertigkeiten (Skills) für bestimmte Gesprächsabschnitte besonders eignen, während andere „Skills“, etwa aktives Zuhören und empathisches

Verhalten, sich generell als wertvoll für eine Patienten-zentrierte Gesprächsführung erwiesen haben.

Gesprächsablauf

Zu Beginn des Gesprächs

Beachten eigener Signale

Bereits zu Gesprächsbeginn beeinflussen verbale und non-verbale Signale, die der Arzt aussendet, den Beziehungsaufbau. Begrüßt er den Patienten mit Namen? Stellt er Augenkontakt her? Ist er bei der Gesprächseröffnung dem Patienten zugewandt oder etwa mit Bildschirm und PC beschäftigt?

Orientierung bieten

Im Krankenhaussetting ist es Patienten oft nicht klar, wer der jeweilige ärztliche Gesprächspartner ist und aus welcher Funktion heraus das ärztliche Gespräch gesucht und geführt wird. In Anbetracht kürzerer stationärer Aufenthaltsdauern und personeller Fluktuation hat sich für die Patienten die Zahl unterschiedlicher ärztlicher Gesprächspartner während des Aufenthaltes in den letzten Jahren erhöht. Daher sollte der Arzt jedenfalls sicherstellen, dass sein Patient weiß, mit wem er spricht.

Darüber hinaus ist es auch vorteilhaft, dem Patienten schon zu Beginn des Gesprächs Orientierung zum geplanten Gesprächsinhalt zu bieten. Beispielsweise: „Ich möchte mit Ihnen in den kommenden fünf Minuten gerne über die für morgen geplante Untersuchung sprechen. Dazu möchte ich Ihnen ein paar »

- » wichtige grundlegende Informationen geben und danach Ihre Fragen dazu beantworten.“

Beim Sammeln von Informationen

Offene Fragen nützen

Bei offen formulierten Fragen bringen sich Patienten umfassender und aktiver ein als bei geschlossener Fragestellung, die eine Antwort mit „Ja“ oder „Nein“ nahelegt. Für die Patientenzentrierte Gesprächsführung, speziell für das Sammeln von Informationen, wird daher der gezielte Einsatz offener Fragen empfohlen, zum Beispiel: „Was ist Ihr Anliegen?“ Oder: „Welche Beschwerden haben Sie sonst noch?“ Nach einer offenen Frage sollte eine kurze Pause folgen, weil die Beantwortung manchmal eine Nachdenkpause erfordert.

Inhalte zusammenfassen

Während der Arzt Informationen einholt, kann er zwischendurch das Gehörte zusammenfassen. Dadurch hört der Patient, was beim Arzt angekommen ist und der Arzt kann sicherstellen, dass er die Information korrekt verstanden hat.

Beim Teilen von Informationen, Erklären und Planen

Informationsstand berücksichtigen

Bevor neue Informationen vermittelt werden, kann der bisherige Informationsstand abgefragt werden. Dies ermöglicht es dem Arzt, inhaltlich und zeitlich effizient an das Vorwissen anzuknüpfen und eventuelle Fehlannahmen gleich zu korrigieren.

Info-Blöcke

Die Gesamtinformation sollte in kleinen Blöcken vermittelt werden. Dadurch erinnert sich der Patient nachweislich an mehr Gesprächsinhalte. Kurze Pausen zwischen den Blöcken erlauben das Nachfragen und können zu einem besseren Verständnis der Information beitragen. Medizinischer Jargon soll vermieden werden.

Gemeinsame Entscheidungsfindung

Steht eine medizinische Therapie-Entscheidung an, wird empfohlen, dies klar zu kommunizieren. Außerdem soll der Patient möglichst beteiligt werden. Die partizipative Entscheidungsfindung (shared decision-making) empfiehlt sich umso mehr, je größer die Bedeutung der Entscheidung für den Patienten ist (zum Beispiel operatives oder konservatives Vorgehen bei einer Frakturversorgung oder bei einer Patientin mit Mamma-CA: OP brusterhaltend oder nicht?).

Natürlich spielt die medizinische Entscheidungssicherheit eine erhebliche Rolle. So legt eine geringe medizinische Entscheidungssicherheit ebenfalls ein partizipatives Vorgehen besonders nahe (zum Beispiel Anpassung des Lebensstils oder Medikamenteneinnahme bei einem bestimmten Risikofaktor?). Die partizipative Entscheidungsfindung ist daher nicht in jeder me-

medizinischen Situation sinnvoll und anwendbar – vor allem dann, wenn die medizinische Entscheidungssicherheit aufgrund evidenzbasierter Belege sehr hoch ist (zum Beispiel für ein operatives Vorgehen bei Appendizitis).

Die meisten Patienten bevorzugen eine Entscheidungsfindung gemeinsam mit ihrem Arzt. Dennoch gibt es eine Gruppe von Patienten, die die medizinische Entscheidung explizit dem Arzt überlassen möchte. Auch dies sollte Berücksichtigung finden. Ist eine partizipative Entscheidungsfindung medizinisch sinnvoll und wird diese auch ermöglicht, führt diese kommunikative Vorgangsweise beim Patienten zu einer aktiveren Beteiligung am Behandlungsprozess und einer Verringerung von Entscheidungskonflikten. Den Patienten über vorhandene Wahlmöglichkeiten und deren Vor- und Nachteile bei der Therapieplanung zu informieren, seine Gedanken, Erwartungen und Präferenzen zu erfragen sowie eine gemeinsame Entscheidung herbeizuführen, zählt zu den förderlichen Skills.

Vor Beendigung des Gesprächs

Aufgreifen von emotionalen Signalen

Während des gesamten Gesprächs können Hinweise auf emotionale Reaktionen bei bestimmten Themen diskret bemerkbar werden. Dies kommt nicht selten auch vor Beendigung des Gesprächs vor. Beispielsweise kann der Arzt beim Ausstellen eines Rezeptes für ein neues Medikament eine gewisse Irritation beim Patienten beobachten, die ihn zur Aussage veranlassen könnte: „Ich habe im Moment den Eindruck, Sie haben hinsichtlich des neuen Medikamentes vielleicht gewisse Bedenken?“ Diese kaum zeitaufwendige Nachfrage ermöglicht dem Patienten, gegebenenfalls vorhandene Zweifel auszusprechen. Lassen sich bestehende Zweifel auflösen, wird daraus eher eine gemeinsam getragene Behandlung und Adhärenz resultieren, als wenn die Bedenken nicht angesprochen werden.

Lehr- und Lernbarkeit evidenzbasierter Kommunikation

Trainingsprogramme wie jene, die sich am Calgary-Cambridge-Modell orientieren, haben als Ziel, wirksame, Patientenzentrierte und evidenzbasierte Kommunikation im Gesundheitssystem zu fördern. Hinsichtlich der Lehr- und Lernbarkeit ist einerseits zu klären, welche Inhalte und Fertigkeiten in Kommunikationstrainings vermittelt werden sollen (What to teach). Ebenso stellt sich die Frage, wie die Vermittlung bestmöglich gelingt (How to teach).

Aus den Ergebnissen der allgemeinen Lernforschung und jenen der spezifischen Erforschung der Wirksamkeit von Kommunikationstrainings lassen sich folgende Schlüsse ziehen: Trainingsprogramme führen eher dann zu einer nachhaltigen Verbesserung des Kommunikationsverhaltens, wenn sie sich fallorientiert an den konkreten kommunikativen Lernzielen

der Lernenden orientieren. Außerdem sollen sie von den Teilnehmern als praxisnah und praxisorientiert erlebt werden. Das didaktische Konzept sollte ausreichend Zeit für ein wiederholtes Üben kommunikativer Fertigkeiten bieten. Der Einsatz von Schauspielern, die sich als simulierte Patienten für das Kommunikationstraining in einer Kleingruppe zur Verfügung stellen, hat sich dafür international bewährt. Der Lernende soll im Anschluss an die Gesprächssequenz konstruktives Feedback bekommen.

Die Vermittlung von relevantem Wissen zu evidenzbasierter Kommunikation soll die Trainingseinheiten sinnvoll ergänzen. Trainingsprogramme haben sich dann als erfolgreich erwiesen, wenn sie ein wiederholtes Trainieren von spezifischen, beobachtbaren Verhaltensaspekten in den Gesprächssituationen ermöglichen. So kann beispielsweise das Feedback unmittelbar zum Erproben einer spezifischen kommunikativen Fertigkeit führen. Jedenfalls sollte ein Trainingscurriculum eine gewisse zeitliche Intensität nicht unterschreiten und eine longitudinale Komponente beinhalten, sich also beispielsweise über vier halbe Tage erstrecken. Sind die genannten Kriterien erfüllt, steigern solche Kommunikationstrainings nachweislich nachhaltig die Wirksamkeit des ärztlichen Kommunikationsverhaltens. Erfahrung und Wissen allein oder Kommunikationstrainings, die nur einmalig stattfinden, können demnach keine nachhaltige Verbesserung bewirken.

Diagnose und Therapie: Wichtige Fallgruben

In Erstgesprächen werden Patienten häufig nach einer eingangs gestellten, offenen Frage, wie etwa: „Was führt Sie zu mir?“ zu früh – nämlich bereits nach 20 bis 30 Sekunden – unterbrochen. Dadurch bringt sich der Arzt selbst um diagnostisch wichtige Informationen. Indem der Arzt anschließend geschlossene Fragen stellt, versucht er vielleicht seine erste Verdachtsdiagnose zu erhärten, ohne dass der Patient weitere wichtige Aspekte einbringen kann. Ein solches vorschnelles Abschließen der Anamnese ist eine Fallgrube, weil sie zu diagnostischen Fehlern verleitet und vielleicht unnötige, kosten- und zeitintensive Untersuchungen und inadäquate Behandlungsversuche verursacht.

Besonders zu Gesprächsbeginn sollte man sich einen guten Überblick über möglichst alle Symptome verschaffen, indem man den Patienten ausreichend zu Wort kommen lässt. Auch das psychische Befinden und grundlegende psychische und soziale Faktoren sind zu beachten, da sie ebenfalls zur diagnostischen Genauigkeit beitragen. Schließlich schützt die Frage nach der Erwartung des Patienten an die heutige Konsultation den Arzt davor, unreflektiert in eine Arzt-zentrierte Richtung zu denken, die mit dem eigentlichen Patientenanliegen vielleicht gar nichts zu tun hat.

Stößt der Arzt in der Anamnese auf hohe psychosoziale Belastungen, bleibt diese Ausgangslage bei Vorliegen körper-

licher Beschwerden unklarer Genese differentialdiagnostisch vorerst völlig offen. Daher ist eine durch Untersuchungen fassbare Ursache – wie etwa ein Malignom oder eine Systemerkrankung – ebenso zu erwägen wie eine klassische psychische Krankheit, die primär in Bezug auf ihre körperliche Symptomatik geschildert wird oder auch das Vorliegen funktioneller Körperbeschwerden, die im Kontext der psychosozialen Belastung eher persistieren können.

Ärztinnen und Ärzte sind die einzige Berufsgruppe, die über die erforderliche medizinische Kompetenz verfügt, um dies biomedizinisch und biopsychosozial sorgfältig abzuklären und hinsichtlich der diagnostischen Ergebnisse verständlich zu beraten.

Eine Fallgrube vonseiten des Arztes könnte bei einer Patientenzentrierten Gesprächsführung ein überzogener Anspruch sein, alle psychosozialen Probleme, die anamnestisch auftauchen, auch selbst behandeln und lösen zu wollen. Gelingt es dem Arzt der Schilderung der psychosozialen Belastungssituation vorerst nur zuzuhören und die geschilderte Situation empathisch als „nachvollziehbar schwierig“ anzuerkennen, kann dies vom Patienten durchaus bereits als hilfreich erlebt werden. Berichtet der Patient hingegen von unzureichenden eigenen Bewältigungsressourcen im Umgang mit psychosozialen Belastungen oder bestehen Hinweise auf eine psychische Störung, sollten die psychiatrischen, psychotherapeutischen und psychologischen Behandlungsmöglichkeiten einbezogen werden.

Schließlich ist auch darauf hinzuweisen, dass Arzt-Patient-Beziehungen auch zu persönlichen Belastungen und negativen Emotionen beim Arzt führen können. Dies kann nicht zuletzt auch die Arbeitsfähigkeit des Arztes untergraben. Bei besonders oder wiederkehrend belastenden Arzt-Patient-Kontakten ist es empfehlenswert, diese mithilfe von Supervision oder Balintarbeit zu reflektieren, sich so zu entlasten und den eigenen Erlebens- und Verhaltensspielraum zu erweitern. ☉

Literatur beim Verfasser

Priv. Doz. Dr. Christian Fazekas,
Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für
Medizinische Psychologie und Psychotherapie,
Auenbruggerplatz 3, 8036 Graz; Tel.: 0316/385 12516;
E-Mail: christian.fazekas@medunigraz.at

Lecture Board

Univ. Prof. Dr. Henriette Loeffler-Stastka, Klinik für Psychoanalyse und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien
Univ. Prof. Dr. Gerhard Schüßler, Universitätsklinik für Medizinische Psychologie, Medizinische Universität Innsbruck

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

Medizinische Universität Graz,
Universitätsklinik für Medizinische Psychologie und Psychotherapie

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, um zwei DFP-Punkte im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer zu erwerben. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.



www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

Faxnummer: 01/376 44 86

E-Mail: dfp@aerzteverlagshaus.at

Bitte deutlich ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!

Name:

.....

.....

ÖÄK-Arztnummer:

.....-.....

Adresse:

.....

.....

E-Mail-Adresse:

.....

.....

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für

.....

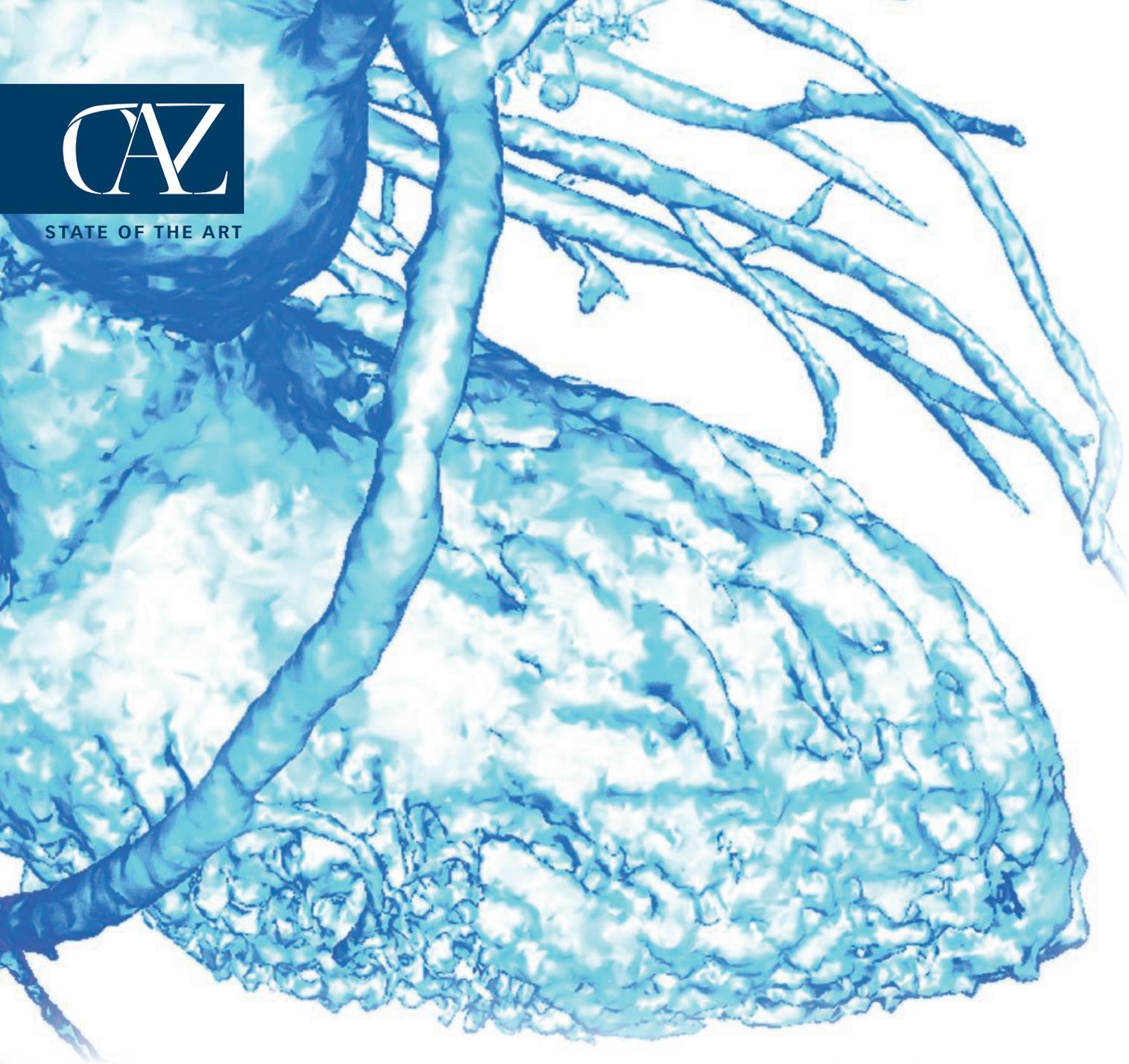
- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- < 30 31–40 41–50 51–60 > 60

Ich willige in die Zusendung von Werbematerial per Post oder E-Mail über die Produkte der Verlagshaus der Ärzte GmbH ein. Diese Einwilligung kann ich jederzeit mittels E-Mail an office@aerzteverlagshaus.at widerrufen. Informationen zum Datenschutz finden Sie auf Seite 75 oder unter www.aerztezeitung.at/kontakt/impressum

1) Welche Aussagen zu effektiver Arzt-Patient-Kommunikation treffen zu? (drei Antworten richtig)	
<input type="checkbox"/>	a) Sie verbessert das Gesundheitsverhalten des Patienten.
<input type="checkbox"/>	b) Sie beinhaltet keinen Arzt-zentrierten Gesprächsteil.
<input type="checkbox"/>	c) Sie hat Einfluss auf die Krankheitsbewältigung.
<input type="checkbox"/>	d) Sie reduziert das Risiko für juristische Klagen.
2) Welche Aspekte sind bereits zu Gesprächsbeginn, etwa bei einem Erstgespräch, zu berücksichtigen? (drei Antworten richtig)	
<input type="checkbox"/>	a) Orientierung zum Inhalt des Gesprächs bieten
<input type="checkbox"/>	b) Zur Verdachtsdiagnose informieren
<input type="checkbox"/>	c) Eine Beziehung zum Patienten herstellen
<input type="checkbox"/>	d) Gründe für das Gespräch identifizieren
3) Als Empfehlung zur wirksamen Vermittlung von Information gilt: (eine Antwort richtig)	
<input type="checkbox"/>	a) Information in einem Info-Block vermitteln
<input type="checkbox"/>	b) Medizinisches Fachvokabular einbeziehen
<input type="checkbox"/>	c) Gesprächspausen vermeiden
<input type="checkbox"/>	d) Vorwissen abfragen
4) Welche Aussagen zum Aufgreifen von Emotionen im Arzt-Patient-Gespräch treffen zu? (zwei Antworten richtig)	
<input type="checkbox"/>	a) Nur wenn der Patient selbst über Emotionen spricht, sollten diese auch aufgegriffen werden.
<input type="checkbox"/>	b) Das Aufgreifen von Emotionen sollte generell vermieden werden.
<input type="checkbox"/>	c) Das Aufgreifen von Emotionen verkürzt die Gesprächsdauer.
<input type="checkbox"/>	d) Der Arzt fragt nach, ob sein Eindruck zur Emotion des Patienten zutrifft.
5) Die Patienten-zentrierte Gesprächsführung geht einher mit: (zwei Antworten richtig)	
<input type="checkbox"/>	a) höherer Arzt-Zufriedenheit
<input type="checkbox"/>	b) höheren Gesundheitskosten
<input type="checkbox"/>	c) verbesserter Teamkommunikation
<input type="checkbox"/>	d) besserer diagnostischer Genauigkeit.
6) Eine partizipative Entscheidungsfindung wird besonders empfohlen bei: (zwei Antworten richtig)	
<input type="checkbox"/>	a) geringer medizinischer Entscheidungssicherheit
<input type="checkbox"/>	b) geringer Bedeutung der therapeutischen Entscheidung für den Patienten
<input type="checkbox"/>	c) hoher Bedeutung der therapeutischen Entscheidung für den Patienten
<input type="checkbox"/>	d) hoher medizinischer Entscheidungssicherheit.



Chronische stabile Angina pectoris

Die Variabilität der Klinik des chronischen Koronarsyndroms stellt bei der Diagnose und Therapie die größte Herausforderung dar – vor allem bei Patienten mit fehlender Symptomatik aufgrund einer stummen Ischämie. Neben einer optimierten Medikation und Lebensstilmodifikation steht die Revaskularisation im Mittelpunkt der therapeutischen Optionen.

Günter Christ und Andrea Podczeck-Schweighofer*

Aktuelle Entwicklungen

Die chronische stabile Angina pectoris kann als Chamäleon der klinischen Symptomatik eine Herausforderung in der Diagnose und Therapie darstellen. Bei der Abklärung sollte daher ein systematischer Algorithmus angewendet werden, wobei die stumme myokardiale Ischämie mit fehlender Symptomatik sicherlich das größte Problem darstellt. Hinsichtlich der therapeutischen Optionen steht die Revaskularisation, neben einer Lebensstilmodifikation und einer optimierten Medikation, im Mittelpunkt, sowohl bezüglich Verbesserung der Symptomatik, als auch der Prognose der Patienten.

Krankheitsbild

Das Krankheitsbild der chronisch stabilen Angina pectoris umfasst, in Analogie zum etablierten Begriff des akuten Koronarsyndroms (ACS) nun auch als chronisches Koronarsyndrom bezeichnet, die verschiedenen Entwicklungsstufen der Atherosklerose von mikrovaskulärer Dysfunktion über nicht-obstruktive epikardiale koronare Herzkrankheit (KHK) bis hin zur schweren Dreifäßlerkrankung – ausgenommen akut-thrombotische Ereignisse.

Symptome

Der Begriff „Angina pectoris“ (AP) wurde von William Heberden im Jahr 1772 eingeführt. Er beschrieb damit erstmals das Auftreten von Brustschmerzen und Brustenge nach körperlicher Belastung sowie die Schmerzlokalisationen in nunmehr klassischer Weise.

Die klinischen Unterschiede zwischen typischer AP, atypischer AP und nicht-kardialen Thoraxschmerz sind in Tab. 1 ersichtlich, die Klassifizierung des Schweregrades in Tab. 2. Alles in allem kann sich jedoch die myokardiale Ischämie durch jegliche subjektive Missempfindung zwischen „Nase und Nabel“ präsentieren oder im ungünstigsten Fall gänzlich stumm verlaufen.

Die Beurteilung der Symptome nach Tab. 1 und 2 stellt einen der Eckpfeiler im Rahmen der Abschätzung der so genannten

„Vortest-Wahrscheinlichkeit“ dar, die eine zentrale Rolle in den aktuellen Leitlinien zum Management der stabilen koronaren Herzkrankheit spielt. Es muss jedoch betont werden, dass die Unterscheidung, ob die Symptome durch eine relevante epikardiale Stenose, eine funktionelle Erkrankung der Mikrovaskulatur oder durch nicht-kardiale Ursachen bedingt sind, nicht mit angemessener Sicherheit anhand der Klinik allein getroffen werden kann. Ein objektiver Ischämie-Nachweis oder die Darstellung der Koronaranatomie ist daher bei Verdacht auf Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit unabdingbar.

Stumme Ischämie

Eine besondere Herausforderung stellt die schmerzlose – stumme – myokardiale Ischämie dar. Je nach untersuchtem Kollektiv erreicht die Prävalenz bis zu 46 Prozent. Dies führt unweigerlich dazu, dass das individuelle Mortalitätsrisiko unterschätzt wird, da eine bestehende KHK übersehen oder der Schweregrad falsch eingeschätzt wird. Als sogenanntes „Ischämie-Äquivalent“ können gelegentlich Atemnot oder leichte Ermüdbarkeit vorliegen.

Es werden drei Formen der stummen Ischämie beschrieben. Als Typ I wird das Hochrisikokollektiv mit zum Teil schwerer obstruktiver KHK ohne jegliche Angina Pectoris-Symptomatik definiert. Die klinische Erstmanifestation kann als kardiale Dekompensation, Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod auftreten. Die größere Gruppe sind Patienten mit Typ II und III mit vorangegangenen Myokardinfarkt oder bekannter stabiler KHK bei denen auch stumme Ischämien zum Beispiel durch ST-Streckenanalysen in Langzeit-EKGs beobachtet werden. Beschwerdefreiheit ist demnach kein sicheres Indiz für eine optimale anti-ischämische Therapie. Als potentielle pathophysiologische Mechanismen gelten

- I. die Ausbildung von suffizienten Kollateralen bei sehr langsamer koronarer Herzkrankheit-Progression;
- II. eine autonome Neuropathie und/oder Interleukin-Polymorphismen bei Diabetikern sowie
- III. eine Erhöhung der endogenen Endorphin-Produktion.

In der eigenen klinischen Erfahrung fällt ein gehäuftes Auftreten von asymptomatischen Patienten bei positiver Familien- »

Tab. 1: Klassifikation des Thoraxschmerzes*

Typische Angina	alle drei folgenden Kriterien treffen zu: <ol style="list-style-type: none"> 1. retrosternaler Schmerz mit charakteristischer Qualität und Dauer 2. ausgelöst durch körperliche Anstrengung oder emotionalen Stress 3. Besserung auf Nitro oder Ruhe innerhalb von Minuten
Atypische Angina	zwei der drei Kriterien treffen zu
Nicht-kardialer Thoraxschmerz	eines oder keines der drei Kriterien trifft zu

Der Schmerzcharakter wird typischerweise als bohrend oder brennend angegeben, das Gefühl eines ringförmigen Bandes um den Brustkorb, teilweise verbunden mit Atemnot und Angst. Der Schmerz kann retrosternal und parasternal links mit Ausstrahlung in die linke Schulter und den linken Arm bis zum kleinen Finger gehen, er kann aber auch in den rechten Arm, den Hals, in die Unterkieferregion, in den Rücken und in den Oberbauch ausstrahlen.

* nach ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J.2013;34:2949

- » Anamnese für eine koronare Herzkrankheit auf, sodass eine genetische Prädisposition als mögliche Ursache - zumindest bei Typ I - vorliegen könnte. Entsprechende Untersuchungen liegen nach dem Wissensstand der Autoren zurzeit jedoch nicht vor.

Pathomechanismen

Das chronische Koronarsyndrom ist durch Episoden von reversiblen Ungleichgewicht zwischen myokardialem Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch charakterisiert. Verursacht wird dies durch Ischämie oder Hypoxie, üblicherweise induziert durch körperliche Aktivität oder emotionalen Stress. Bei Auftreten einer myokardialen Ischämie kommt es initial zu einem Anstieg der H⁺- und K⁺-Konzentration im venösen Blut des Ischämie-Territoriums, gefolgt von diastolischer und danach systolischer Dysfunktion mit Wandbewegungsstörung, bis sich schließlich EKG-Veränderungen und gegebenenfalls Symptome ausbilden.

Die zugrundeliegende Ursache ist in der Mehrheit der Fälle Atherosklerose mit Obstruktion der epikardialen Koronararterien. Aber auch Spasmen normaler oder nicht signifikant erkrankter Koronarien, mikrovaskuläre Dysfunktion oder linksventrikuläre Dysfunktion können für die klinischen Symptome isoliert oder in Kombination - verantwortlich sein.

Koronarspasmen werden vermutlich durch hyperreaktive glatte Gefäßmuskulzellen, deren Ursache im Detail nicht bekannt ist, sowie Endotheldysfunktion mit Ungleichgewicht zwischen endogenem vasodilatierendem Stickoxid und vasokonstringierendem Endothelin verursacht.

Die mikrovaskuläre Dysfunktion wird als Erkrankung der sehr kleinen Koronararterien <500 µm definiert. In der invasiven Abklärung zeigt sich eventuell eine Verzögerung des Kontrastmittelflusses, jedenfalls eine Reduktion der koronaren Flussreserve bei normalen epikardialen Koronargefäßen. Ursächlich liegt primär eine überschießende Vasokonstriktion der Prä-/Arteriolen vor. Damit assoziiert sind Myokardhypertrophie, Hypertonie, Diabetes mellitus oder Nikotinabusus.

Klinische Symptome und anatomisch-funktionelles Substrat

Beim chronischen Koronarsyndrom spiegeln die subjektiven Symptome der Patienten nicht das Ausmaß der zugrundeliegenden Erkrankung wider. Sie können trotz objektivierbarer Ischämie sogar völlig fehlen. Die mikrovaskuläre Angina ist meist in der klinischen Präsentation nicht von epikardialer Angina zu unterscheiden, da beide üblicherweise durch körperliche Aktivität ausgelöst werden. Die sehr seltene, reine vaso-spastische Angina ist durch Angina in Ruhe charakterisiert. Ein fokaler Spasmus geht meist mit ST-Hebungen einher, die auf Nitroglyzerin reversibel sind (Prinzmetal-Angina). Eine diffuse distale Vasokonstriktion führt eher zu ST-Senkungen. Diese Patienten, wie auch jene mit

- new-onset“-Angina (erstmalige mittlere bis schwere Angina, Klasse II oder III),

- Crescendo-Angina bei bekannter KHK (Klasse ≥ III, < 4 Wochen) oder
- Ruhe-Angina, (CCS IV, < 20 Minuten Länge), sollten als instabile Angina Pectoris nach den ACS (Akutes Koronarsyndrom)-Leitlinien behandelt werden.

Risikofaktoren

Zur Risikostratifizierung von asymptomatischen Patienten unter 65 Jahren hat sich die SCORE-Risiko-Tabelle etabliert (www.heartscore.org). Dabei fließen neben dem

- Geschlecht und Alter, primär
- Hyperlipidämie, Hypertonie und Nikotinkonsum ein. Darüber hinaus spielen innerhalb der konventionellen Risikofaktoren, die diesen SCORE negativ modifizieren, neben dem Vorliegen eines
- Diabetes mellitus, aus Sicht der Autoren vor allem die
- familiäre Anamnese (vor allem ersten Grades) für (vor allem prämaturne) koronare Herzkrankheit (Männer: <55 Jahre; Frauen: <65 Jahre) eine zentrale Rolle und sollte bei der Risikostratifizierung und Anamnese-Erhebung unbedingt erfasst werden.

Weitere Faktoren, die mit der Ausbildung von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen assoziiert sind und zur Risikostratifizierung herangezogen werden sollten, sind:

- Adipositas, Body Mass Index >25kg/m² und Bauchumfang >94cm (Männer), >80 cm (Frauen)
- Autoimmun- und inflammatorische Erkrankungen (zum Beispiel rheumatoide Arthritis)
- chronische Niereninsuffizienz
- obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
- körperliche Inaktivität
- psychiatrische Erkrankung (vor allem schwere Depression)
- psychosozialer Stress und
- soziale Vereinsamung.

Hyperurikämie ist derzeit noch nicht bei diesen Faktoren gelistet; in den Leitlinien für periphere arterielle Verschlusskrankheit wird jedoch die Bestimmung des Serum-Harnsäure-Spiegels bereits empfohlen. Hintergrund ist ein möglicher Zusammenhang des Purin-Stoffwechsels mit der Ausbildung von kardiovaskulären Erkrankungen, durch eine Xanthin-Oxidase mediierte überschießende Bildung freier Sauerstoffradikale im Rahmen der Hyperurikämie.

Eine diesbezügliche klinische Assoziation ist schon seit 1990iger Jahren bekannt und konnte durch epidemiologische Untersuchungen - auch hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität - in Metaanalysen bestätigt werden. Der kausale Zusammenhang wird jedoch noch kontroversiell diskutiert. Während in einer dänischen Observationsstudie ein Mortalitätsbenefit durch die medikamentöse Therapie mit dem Xanthin-Oxidase-Inhibitor Allopurinol gezeigt wird, ist die entsprechende prospektiv randomisierte Studie derzeit noch nicht abgeschlossen.

Diagnose

Die Abklärung von Patienten mit stabiler Symptomatik sollte schrittweise erfolgen (Abb. 1).

Schritt 1

Hier erfolgt eine gründliche Erhebung der Anamnese, der klinischen Symptomatik und Risikofaktoren, die Suche nach Hinweisen für nicht-koronare Gefäßerkrankungen im Rahmen der physikalischen Krankenuntersuchung (peripherer Pulsstatus, Karotisauskultation, Femoralisauskultation) sowie die Durchführung von Basis-Untersuchungen (Klasse-I-Indikationen):

- Standard-Labor, inkl. Lipidstatus und HbA1c
- Ruhe-12-Ableitungs-EKG, (eventuell ambulantes Holter-EKG bei Verdacht auf paroxysmale Arrhythmien)
- transthorakale Echokardiographie
- Thoraxröntgen (vor allem für Differentialdiagnosen).

Als erweiterte Basis-Untersuchungen werden die Bestimmung der Intima-Media-Dicke (IMD) anhand des Karotis-Ultraschall (Klasse IIa) und des Ankle-brachial-Index (ABI) empfohlen.

Bevor weitere Untersuchungen geplant werden, sollten der allgemeine Gesundheitszustand, die Komorbiditäten und die Lebensqualität der Patienten erhoben werden. Erscheint es demnach als unwahrscheinlich, dass die Revaskularisation eine akzeptable Option darstellt (etwa duale Plättchenhemmung unmöglich, reduzierte Lebenserwartung und Allgemeinzustand vor allem bei onkologischen Patienten, bettlägerige Pflege-Patienten, etc.), sollte ein konservatives Vorgehen mit anti-anginöser Medikation eingeschlagen werden, selbst wenn die Diagnose koronare Herzkrankheit nicht mit Sicherheit gestellt wurde.

Schritt 2

In Schritt 2 kann nun eine Risikostratifizierung anhand der Linksventrikelfunktion (LVEF) und Vortest-Wahrscheinlichkeit erfolgen. Einschränkend ist nochmals auf den Umstand der stummen Ischämie hinzuweisen, da neben dem Alter und Geschlecht die Klinik als Basis herangezogen wird. Sollte das individuelle Risiko darüber hinaus höher eingeschätzt werden (zum Beispiel asymptomatische Patienten mit Hochrisiko-

profil), ist eine alternative Herangehensweise bezüglich nicht-invasiver Untersuchungen angezeigt.

Eine niedrige Vortest-Wahrscheinlichkeit wird mit <15 Prozent definiert. In diese kleine Gruppe fallen jedoch nur

- jüngere weibliche (prämenopausale) Patientinnen
- mit atypischer Angina pectoris ohne wesentliche Risikofaktoren.

Da in diesen Fällen mit großer Wahrscheinlichkeit keine koronare Herzkrankheit vorliegt, wird keine weitere kardiologische Diagnostik, sondern die Suche nach anderen Ursachen des Thoraxschmerzes empfohlen. Dies beruht auf der nur circa 85-prozentigen Sensitivität und Spezifität der nicht-invasiven Belastungs-Bildgebung. Das heißt 15 Prozent der Ergebnisse werden entweder falsch-positiv oder falsch-negativ sein. Da die Vortest-Wahrscheinlichkeit geringer als die Fehlerquote der Tests ist, kann damit keine Verbesserung der Diagnosesicherheit erwartet werden. Sollten allerdings typische Beschwerden oder Risikofaktoren (Diabetes mellitus, positive Familienanamnese, Nikotinabusus, etc.) vorliegen, ist bereits von einer intermediären Vortest-Wahrscheinlichkeit auszugehen.

Am anderen Ende des Spektrums befinden sich Patienten mit hoher Vortest-Wahrscheinlichkeit (>85 Prozent), bei denen die weiterführende nicht-invasive Untersuchung ebenfalls zu keiner Verbesserung der Diagnosegenauigkeit beitragen könnte, da mit großer Wahrscheinlichkeit eine KHK vorliegt. In diese Gruppe fallen wiederum nur

- ältere männliche Patienten (>70 Jahre)
- mit typischer Angina pectoris.

Nach den Basis-Untersuchungen und Beginn einer optimierten medikamentösen Therapie (OMT) ist bei diesen Patienten eine direkte Zuweisung zur invasiven Herzkatheter-Untersuchung gerechtfertigt, vor allem wenn keine effektive medikamentöse Reduktion der Beschwerden zu erzielen ist. Zur weiteren Risikostratifizierung können jedoch nicht-invasive Tests durchgeführt werden.

Die größte Gruppe sind Patienten mit intermediärer Vortest-Wahrscheinlichkeit (15 bis 85 Prozent). Diese sollten einer weiteren nicht-invasiven Untersuchung zugeführt werden. Dabei stehen als Klasse-I-Empfehlungen zur Verfügung:

- Belastungs-EKG (Ergometrie; Sensitivität 50 Prozent; Spezifität 90 Prozent)

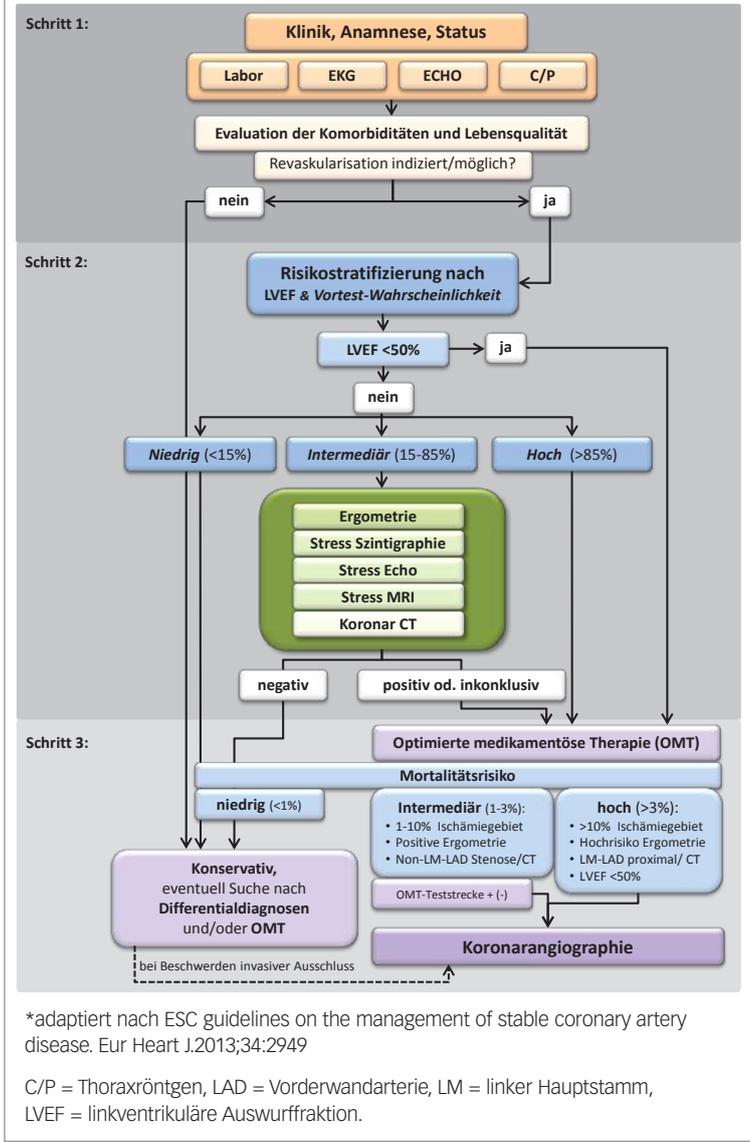
»

Tab. 2: Klassifikation des Schweregrades*

Klasse I	Normale körperliche Aktivität (Wandern, Stiegensteigen, etc.) löst keine Angina aus. Angina lediglich bei starker körperlicher Anstrengung
Klasse II	Leichte Einschränkung normaler körperlicher Aktivität. Angina bei schnellem Gehen oder Stiegensteigen. Bei normalem Gehen oder Stiegensteigen erst nach mehr als einem Stockwerk, nach einer Mahlzeit, bei Kälte, Wind oder emotionalem Stress.
Klasse III	Deutliche Einschränkung normaler körperlicher Aktivität. Angina bereits bei normalem Gehen (100 bis 200m) oder Stiegensteigen.
Klasse IV	Keine körperliche Aktivität ohne Angina möglich. Angina kann auch in Ruhe auftreten (somit bereits instabil)

* nach der Canadian Cardiovascular Society

Abb. 1: Schrittweiser Algorithmus zur Abklärung bei Verdacht auf koronare Herzkrankheit*



Durchführbarkeit eine über die Ischämiediagnostik hinausgehende Erfassung der Leistungsfähigkeit, des Blutdrucks und der Herzfrequenzregulation. Der Nachteil ist jedoch die niedrige Sensitivität von circa 50 Prozent hinsichtlich KHK-Diagnosefindung. Dies kann durch die zwar exzellente Spezifität von etwa 90 Prozent nur teilweise wettgemacht werden. Wichtig ist zu betonen, dass bei Patienten mit Repolarisationsstörungen im Ruhe-EKG (≥ 1 mm) oder unter Digitalis-Therapie eine Ergometrie zur Ischämiediagnostik nicht indiziert ist (Klasse-III-Empfehlung).

Aufgrund der höheren Sensitivität sollte - je nach Verfügbarkeit - eine Belastungs-Bildgebung angestrebt werden. Die Auswahl der Methode wird dabei primär von der lokalen Expertise der Durchführung bestimmt. Nach einer inkonklusiven Ergometrie wird zur weiteren Risikostratifizierung ebenso eine Belastungs-Bildgebung empfohlen (Klasse-I-Empfehlung). Sollte es nach klinischer Risikoeinschätzung (etwa Diabetes mellitus; Trias: positive Familienanamnese, Hyperlipidämie und Nikotinabusus, etc.) notwendig erscheinen, ist auch die direkte Zuweisung zur Koronarangiographie gerechtfertigt.

Die nicht-invasive Darstellung der Koronaranatomie mittels Koronar-CT-Angiographie bietet aufgrund der Kombination des „Calcium-Scorings“ (Agatston-Score) mit der Darstellung der Koronarien nach intravenöser Kontrastmittelapplikation eine exzellente Sensitivität von 99 Prozent hinsichtlich der Diagnosestellung koronare Herzkrankheit. Aufgrund der - noch - nicht optimalen zeitlichen und räumlichen Auflösung der Multidetektor-CT-Systeme ist die Spezifität aber geringer, sodass derzeit noch ein deutlicher Anteil an „positiven“ Koronar-CTs und letztlich blanden Koronarien zur invasiven Abklärung geschickt wird. Durch technologische Fortschritte und Kombination mit neuen Techniken (CT-FFR) sollte dies künftig besser werden. Die Empfehlung zur Durchführung einer Koronar-CT als Alternative zur Belastungs-Bildgebung gilt für Niedrigrisiko-Patienten (jüngere) oder bei inkonklusiver Ergometrie/Belastungs-Bildgebung und niedrigem Risikoprofil wenn eine gute Bildqualität erwartet werden kann, oder deutliche Vorbehalte gegenüber einer invasiven Untersuchung vorliegen. Jedenfalls nicht indiziert ist diese nach Revaskularisation (Klasse-III-Empfehlung) und bei älteren Patienten, aufgrund von Artefakten durch Stents oder schweren Kalzifikationen und der fehlenden Interpretierbarkeit des Stenosegrades.

Schritt 3

Die Ergebnisse der klinischen Evaluation, der Basis-Untersuchungen und nicht-invasiven Tests werden zur Beurteilung des jährlichen Mortalitätsrisikos zusammengeführt, um die Indikation zur invasiven Koronarangiographie zu stellen. Hohes Risiko (>drei Prozent) besteht bei reduzierter Ventrikelfunktion (LVEF <50 Pro-

- » • Belastungs-Bildgebung
 - * Stress-Szintigraphie (Sensitivität 85 Prozent; Spezifität 85 Prozent)
 - * Stress-Magnetresonanztomographie (Sensitivität 85 Prozent; Spezifität 85 Prozent)
 - * Stress-Echokardiographie (Sensitivität 75 Prozent; Spezifität 90 Prozent)

sowie als Klasse IIa Empfehlung;

- Koronar CT-Angiographie (Sensitivität 99 Prozent; Spezifität 75 Prozent).

Bei der Auswahl der Untersuchungsmethode muss neben der lokalen Verfügbarkeit und Expertise der Befundung auch die kumulative Strahlenbelastung bei jüngeren Patienten beachtet werden. Die Vorteile der Ergometrie sind neben ihrer leichten

zent), größerem Ischämieterritorium (>10 Prozent), hochpositiver Ergometrie, linker Hauptstamm oder proximaler LAD-Stenose im CT, oder schwerer typischer Angina pectoris bei entsprechendem Alter, Komorbiditäten (zum Beispiel pAVK, vorangegangene Myokardinfarkte, etc.) und Zeichen der Herzinsuffizienz. Bei intermediärem Mortalitätsrisiko (ein bis drei Prozent) aufgrund nicht-hochpositiver (oder inkonklusiver) Tests werden primär der Beginn einer optimalen medikamentösen Therapie und lediglich die Erwägung einer invasiven Abklärung empfohlen. Diese kann bei weiterer Beschwerdefreiheit auch entfallen. Dieser Empfehlung können die Autoren in dieser Form allerdings nicht mehr folgen, da der prognostische Benefit der perkutanen Revaskularisation bei stabiler koronarer Herzkrankheit mit objektiver Ischämie prospektiv belegt wurde. Sollte bei niedrigem Mortalitätsrisiko (< ein Prozent) aufgrund negativer Belastungstests trotz optimaler medikamentöser Therapie weiterhin ein subjektiver Leidensdruck bestehen, ist angesichts der 15-prozentigen Fehlerquote ebenso ein invasiver Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit zu überlegen.

Zusammenfassend besteht eine Klasse-I-Indikation für eine invasive Koronarangiographie bei Patienten mit

- schwerer typischer Angina pectoris (Klasse-III-Angina, vor allem bei Nichtansprechen auf medikamentöse Therapie und hohem Risikoprofil);
 - positiven nicht-invasiven Belastungsbefunden (hinweisend auf hohes Mortalitätsrisiko) oder echokardiographisch reduzierter Linksventrikelfunktion; auch bei geringer oder fehlender Angina Pectoris,
- sowie eine Klasse-IIa-Indikation bei
- inkonklusiven oder widersprechenden nicht-invasiven Belastungsuntersuchungen.

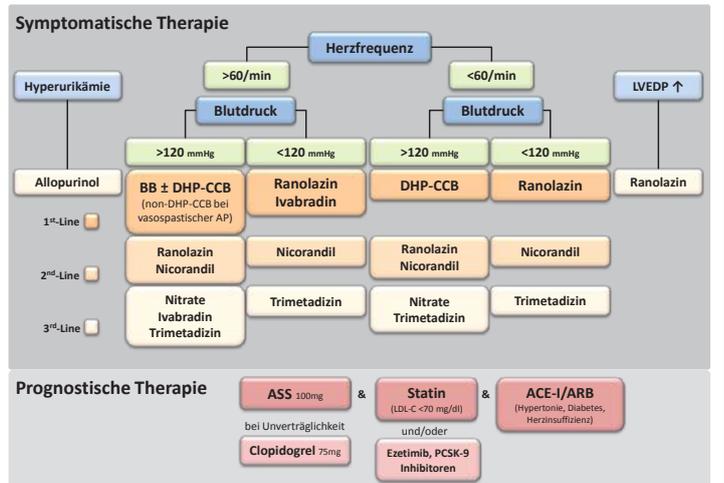
Asymptomatische Patienten ohne bekannte KHK

Um das Risiko der kardiovaskulären Mortalität bei vermeintlich Gesunden oder asymptomatischen Patienten zu reduzieren, sollte eine Einschätzung nach der SCORE-Risikotabelle vorgenommen werden. Im Speziellen ist es jedoch bei über 40-jährigen, asymptomatischen Patienten mit familiärer prämaturner koronarer Herzkrankheit, familiärer Hyperlipidämie oder relevanten Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit (Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinabusus) angezeigt, eine systematische Risikostratifizierung durchzuführen (Klasse-I-Empfehlung). Diesbezüglich werden die Bestimmung der Karotis-Intima-Media-Dicke-Messung, die Messung des Knöchel-Arm-Index (ABI), oder die Durchführung eines Koronar-CT empfohlen (Klasse-IIa-Empfehlung). Bei pathologischen Befunden kann eine weiterführende Belastungs-Bildgebung erfolgen.

Differentialdiagnose

Bei akutem Thoraxschmerz muss primär die lebensbedrohliche Trias – Myokardinfarkt, Pulmonalembolie und Aortendissektion – ausgeschlossen werden.

Abb. 2: Optimierte medikamentöse Therapie*



* adaptiert nach ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J.2013;34:2949 und Manolis AJ, et al. Int. J. Cardiol. 2016;220:445

Symptomatischer und prognostischer Therapiealgorithmus, Empfehlungen bezüglich Allopurinol bei Hyperurikämie und Ranolazin bei erhöhtem LVEDP (linksventrikulärem enddiastolischem Druck)

BB = Betablocker, DHP-CCB = Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ

Es können jedoch zahlreiche organische und funktionelle Erkrankungen einer Angina pectoris-Symptomatik ähneln. Generell fehlt dem nicht koronaren Brustschmerz die Belastungsabhängigkeit. Die Ruhe-Angina ist durch den positiven Nitroglycerin-Effekt abzugrenzen, welcher aber auch beim Ösophagospasmus auftritt. Im Speziellen sollten

- andere kardiale Ursachen (Perimyokarditis, Vitien, Kardiomyopathie),
 - pleuro-pulmonale Ursachen (Pleuritis/Pneumonie, Pneumothorax),
 - muskuloskelettale Syndrome (Zervikal-, BWS-, Tietze-Syndrom),
 - gastro-intestinale Ursachen (Reflux, Gastritis, Ulcus, Ösophagospasmus, Cholezystitis, Pankreatitis),
 - neurologische Ursachen (Interkostalneuralgie, Herpes Zoster) und zuletzt
 - Panikattacken und vegetative Beschwerden
- in Betracht gezogen werden. Bevor jedoch eine psychiatrisch/vegetativen Diagnose gestellt wird, sollten eine koronare Herzkrankheit oder Rhythmusstörungen mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Therapie

Das Ziel in der Behandlung des chronischen Koronarsyndroms ist die Reduktion der subjektiven Symptome und die prognostische Verbesserung der Lebenserwartung. Dies soll durch Lebensstiländerung mit Reduktion der Risikofaktoren, medikamentöser Therapie und Revaskularisation erzielt werden. »

» **Lebensstiländerung und Kontrolle der Risikofaktoren**

- Nikotinkarenz
- Umstellung der Ernährungsgewohnheiten (Ziel: Anpassung der Energieaufnahme an die körperliche Aktivität um einen BMI <25kg/m² zu erreichen oder zu halten)
- Regelmäßige körperliche Aktivität (aerobe Belastung mindestens dreimal pro Woche für mindestens 30 Minuten)
- Lipid-Management (Statin-Therapie mit dem Ziel: LDL-C <70mg/dl, eventuell in Kombination mit Ezetimib und PCSK-9 Inhibitoren)
- Optimierung der Blutdruckeinstellung (Ziel: Heimmessung ≤135/85 mmHg)
- Optimierung der Diabetes mellitus-Einstellung (Ziel: HbA1c <7 Prozent, nunmehr bevorzugt in Kombination mit SGLT-2-Inhibitoren)
- Sexuelle Aktivität: Patienten mit milder Angina nach erfolgreicher Revaskularisation und funktioneller NYHA-I-Klasse können ein normales Sexualleben führen. Bei erektiler Dysfunktion kann auch ein PDE5-Hemmer verschrieben werden (in Kombination mit Nitrat-Medikation oder Nicorandil jedoch kontraindiziert). Bei niedrigem Blutdruck, NYHA-III/CCS-III-Symptomatik oder nach rezentem ACS nicht empfohlen.
- Grippe-Impfung (speziell bei älteren Patienten)

Medikamentöse Therapie (Abb. 2)

A. Symptomatische Therapie

Es stehen mehrere Substanzklassen anti-anginöser Medikation zur Verfügung. In Erweiterung der Leitlinie wurde rezent ein Algorithmus zu deren differenzierten Einsatz in Abhängigkeit von Blutdruck und Herzfrequenz vorgestellt. Darüber hinaus könnte bei der Auswahl auch das Vorliegen einer Hyperurikämie oder diastolischen Dysfunktion mit einfließen.

- Betablocker: Verbesserung der Koronarperfusion durch Verlängerung der Diastole und Reduktion des Sauerstoffverbrauches
- Kalziumantagonisten vom Non-Dihydropyridin-Typ (Verapamil, Diltiazem): bei vasospastischer Angina oder Unverträglichkeit von Beta-Blockern
- Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (Amlodipin etc.): Damit konnte in einer großen randomisierten Studie auch eine Reduktion der CV-Ereignisse gezeigt werden.
- Ranolazin: Die anti-anginöse Wirkung durch Hemmung des späten Na⁺-Einstromes in Kardiomyozyten konnte mehrfach randomisiert nachgewiesen werden. Zusätzlich gibt es Hinweise für einen Effekt bei diastolischer Dysfunktion und mikrovaskulärer Angina, vor allem bei Diabetikern mit einer zusätzlichen Reduktion des HbA1c-Spiegels. Eine Verlängerung der QTc-Zeit kann auftreten.
- Ivabradin: als selektiver Sinusknoten-Inhibitor primär bei erhöhter Herzfrequenz, Beta-Blocker-Intoleranz oder Hypotonie indiziert
- Nicorandil: ein K⁺-Kanalöffner, konnte zwar eine Reduktion der CV-Ereignisse, jedoch keine wesentliche anti-anginöse Wirkung zeigen und ist deshalb, auch aufgrund des – zwar seltenen – Auftretens von gastro-intestinalen Ulzerationen

und Fisteln keine First-Line-Medikation.

- Trimetadizin: ein Hemmer der freien Fettsäure Oxidation, zeigt ebenfalls eine anti-anginöse Wirkung und auch Verbesserung der HbA1c-Spiegel bei Diabetikern.
- Langwirksame Nitate führen zur Toleranzentwicklung und sind in den alten randomisierten Studien nur in hoher Dosierung effektiv. Besser geeignet sind kurzwirksame Nitropräparate für die rasche Behandlung von Angina pectoris-Attacken und für situationsbezogene Prophylaxe bei geschulten Patienten. Dabei ist auf das Auftreten eines Blutdruckabfalls, mit der Anleitung den Nitrospray im Sitzen zu verwenden, hinzuweisen.
- Allopurinol, der Xanthin-Oxidase-Inhibitor zur Gichttherapie, nimmt eine Sonderstellung ein. Die anti-anginöse Wirkung – vermutlich durch Reduktion des oxidativen Stresses und damit endothelialer Dysfunktion – konnte randomisiert nachgewiesen werden. Daher scheint eine dauerhafte Allopurinol-Medikation bei Hyperurikämie-Patienten mit koronarer Herzkrankheit empfehlenswert, zumal auch ein prognostischer Benefit postuliert wird, sowie anti-hypertensive Effekte existieren. Therapiebeginn mit 100mg/d und eventueller Steigerung bis 600mg/d, jedoch kontraindiziert bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz.

B. Prognostische Therapie

Zur Reduktion des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse sowie der Ausbildung einer ventrikulären Dysfunktion zielt die medikamentöse Therapie auf Plaque-Regression/Stabilisation und Thromboseprävention.

- Plättchenhemmung: Aufgrund der vorteilhaften Nutzen/Risiko-Ratio ist Aspirin in niedriger Dosierung (100 mg) Mittel der Wahl; bei Unverträglichkeit kann Clopidogrel 75mg erwogen werden.
- Lipidsenkende Therapie: Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit gehören per definitionem der „sehr hohen Risiko-gruppe“ an und sollen mit einem Statin behandelt werden.
- RAAS-Blockade: Eine ACE-Hemmer oder ARB-Medikation sollte bei KHK-Patienten mit Hypertonie, Herzinsuffizienz oder Diabetes begonnen werden.

C. Andere Medikamente

NSARs und COX-2-Hemmer sind bei koronarer Herzkrankheit mit einem erhöhten kardiovaskulären Ereignisrisiko assoziiert. Falls nötig, sollten primär Paracetamol oder Aspirin als Schmerzmittel eingesetzt werden. Eine notwendige NSAR-Therapie sollte so kurz wie möglich und in Kombination mit Aspirin erfolgen.

Revaskularisation

Fortschritte in Technik, Kathetermaterial, Stent-Technologie und adjuvanter Medikation haben die perkutane Koronarintervention (PCI) als sichere Routineprozedur bei stabilen KHK-Patienten mit geeigneter Koronaranatomie etabliert. Das prozedurale Mortalitätsrisiko liegt bei <0,5 Prozent.

Die Effektivität der perkutanen Koronarintervention war dabei von Beginn an im Vergleich mit einer optimalen medikamen-

tösen Therapie oder der Bypass-Chirurgie Gegenstand extensiver Untersuchungen. Mit den Langzeitergebnissen der FAME-2-Studie konnte der Nachweis einer prognostischen Verbesserung durch eine perkutane Koronarintervention bei Patienten mit einer stabilen koronaren Herzkrankheit mit invasiv objektiverter Ischämie (Pressure-Wire FFR) gegenüber optimaler medikamentöser Therapie erbracht werden. Dabei wurde die Mortalität in Einklang mit einer rezenten kanadischen Studie vor allem in der Subgruppe der Patienten mit stummer Ischämie signifikant gesenkt. Dies zeigt erneut, dass die subjektive Beschwerdesymptomatik kein verlässlicher Parameter für das optimale Management von KHK-Patienten ist. Auch die rezent, einzigartige ORBITA-Studie (erstmalig Placebo - Sham-Prozedur - kontrollierte PCI-Studie) zeigt eine signifikante Besserung der objektifizierbaren Ischämie (Stress-Echokardiographie), während die subjektiven Symptome nicht im selben Ausmaß gebessert werden. Da das Ziel der Re-vascularisation eine Minimierung der residualen Ischämie und damit der Mortalität ist, würde damit der prognostische Vorteil der perkutanen Koronarintervention gegenüber der optimalen medikamentösen Therapie somit auch Placebo-kontrolliert unterstützt werden.

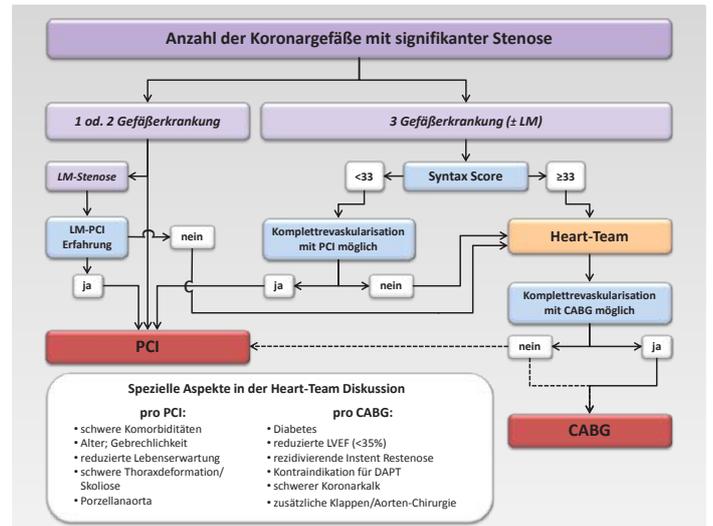
Bei einer komplexen koronaren Herzkrankheit sollte die Entscheidung hinsichtlich der Art der Revaskularisation (perkutane Koronarintervention versus Bypass) im Konsens mit der Herzchirurgie getroffen werden (Abb. 3). Dabei ist zur Entscheidungsfindung neben den Komorbiditäten, der Operationsmortalität, der anatomischen Komplexität (Syntax-Score) und dem Patientenwunsch, vor allem die zu erwartende Möglichkeit der Kompletrevaskularisation entweder chirurgisch oder perkutan heranzuziehen. Rezente Meta-Analysen zeigen den eindeutigen Vorteil der kompletten versus inkompletten Revaskularisation – unabhängig von der Behandlungsart.

Bei der perkutanen Koronarintervention sollten nur noch Drug-Eluting-Stents verwendet und der radiale Zugang als Standard eingesetzt werden (Klasse-I-Empfehlungen). Die duale Plättchenhemmung – obwohl im Allgemeinen nur mehr für sechs Monate bei einer stabilen koronaren Herzkrankheit empfohlen – sollte dem individuellen Blutungs- und Ischämierisiko angepasst werden. Dabei kann die Dauer von mindestens vier Wochen über ein bis zwei Jahre bis hin zur lebenslangen Empfehlung in Einzelfällen variieren.

Fallgruben

Die Variabilität der Klinik des chronischen Koronarsyndroms stellt die größte Herausforderung für die korrekte Diagnosefindung und Therapie dar. Vor allem bei Patienten mit fehlender oder atypischer Symptomatik aufgrund einer stummen Ischämie ist die Gefahr der Fehldiagnose groß. Eine Verbesserung des

Abb. 3: Algorithmus zur Revaskularisation in Abhängigkeit vom Ausmaß der KHK*



* adaptiert nach ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J.2013;34:2949

Bei Dreigefäßkrankung, Heart-Team Entscheidung in Abhängigkeit vom Syntax Score (Klasse-I-Empfehlung) und Möglichkeit der Kompletrevaskularisation (Klasse-IIa-Empfehlung), unter Beachtung lokaler Faktoren (Zentrums/Operator Erfahrung, Verfügbarkeit, Warteliste), sowie der angeführten speziellen Aspekte. Bei LM-Stenosen und 1-2 Gefäßkrankung (Syntax Score <23) ist die PCI ebenfalls eine Klasse-I-Empfehlung, das Outcome durch erfahrene Operatoren (15 LM-PCIs/Jahr über 3 Jahre) jedoch deutlich besser und sollte daher unter diesem Gesichtspunkt erfolgen.

CABG = koronare Bypass Operation, DAPT = duale Antiplättchen Therapie, LM = linker Hauptstamm, PCI = perkutane Koronarintervention

Screenings von Hochrisiko-Patienten (zum Beispiel familiäre Anamnese) und Adaptierung der Therapie sollte daher unabhängig von der subjektiven Symptomatik anhand von objektiven Parametern erfolgen. ☉

Literatur bei den Verfassern

Univ. Prof. Dr. Günter Christ

Univ. Prof. Dr. Andrea Podcizek-Schweighofer, beide: SMZ Süd, Kaiser Franz Josef-Spital, 5. Medizinische Abteilung für Kardiologie, Kundratstraße 3, 1100 Wien; Tel.: 01/60191 2508; E-Mail: guenter.christ@wienkav.at

Lecture Board

Univ. Prof. Dr. Peter Siostrzonek; Ordensklinikum Linz, Barmherzige Schwestern, Kardiologie

Univ. Prof. Dr. Bernhard Metzler, MSc; Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Innere Medizin III

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

SMZ Süd, Kaiser Franz Josef-Spital Wien, 5. Medizinische Abteilung für Kardiologie

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, um zwei DFP-Punkte im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer zu erwerben. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.



www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

Faxnummer: 01/376 44 86

E-Mail: dfp@aerzteverlagshaus.at

Bitte deutlich ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!

Name:

.....

ÖÄK-Arztnummer:

.....-.....

Adresse:

.....

.....

E-Mail-Adresse:

.....

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für

.....

- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- < 30 31–40 41–50 51–60 > 60

Ich willige in die Zusendung von Werbematerial per Post oder E-Mail über die Produkte der Verlagshaus der Ärzte GmbH ein. Diese Einwilligung kann ich jederzeit mittels E-Mail an office@aerzteverlagshaus.at widerrufen. Informationen zum Datenschutz finden Sie auf Seite 75 oder unter www.aerztezeitung.at/kontakt/impressum

1) Sinnvolle diagnostische Schritte in der Abklärung bei Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit: (eine Antwort richtig)

a)	Anamnese
b)	Klinische Symptomatik
c)	Erhebung der Risikofaktoren
d)	Labor inklusive Lipidstatus und HbA1C
e)	12-Ableitungs-EKG
f)	Punkte a) – e) durchführen
g)	Gleich Koronarangiographie anstreben

2) Wann sollte möglichst zeitnah eine invasive Abklärung des Koronarstatus mittels Koronarangiographie erfolgen? (zwei Antworten richtig)

a)	bei schwerer typischer Angina pectoris und Risikokonstellation
b)	bei positiven nicht-invasiven Belastungsbefunden
c)	bei negativen nicht-invasiven Belastungsuntersuchungen zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit.

3) Welcher Risikofaktor ist in der Stratifizierung für eine koronare Herzkrankheit bei asymptomatischen Patienten ohne Bedeutung? (eine Antwort richtig)

a)	Diabetes mellitus
b)	Regelmäßiger Alkoholkonsum
c)	Familienanamnese für prämatüre kardiovaskuläre Erkrankung
d)	Nikotin
e)	Sensibilitätsstörungen
f)	Hyperlipidämie
g)	Hypertonie

4) Bei Patienten mit intermediärer Vortestwahrscheinlichkeit für eine signifikante koronare Herzkrankheit sollten folgende Untersuchungen in erster Linie durchgeführt werden: (zwei Antworten richtig)

a)	Belastungs-EKG
b)	Koronar-CT
c)	Belastungs-Bildgebung wie Stress-Myokardszintigraphie, Stress-Echokardiographie, Stress-MR
d)	zeitnahe invasive Abklärung mittels Koronarangiographie

5) Für die Therapieentscheidungen bezüglich Verbesserung der Symptomatik bei chronischer Angina pectoris sollten herangezogen werden: (eine Antwort richtig)

a)	der Ausgangs-Blutdruck
b)	die Herzfrequenz
c)	beide Faktoren
d)	keines von beiden

6) Nitrate in der Therapie der chronisch stabilen Angina pectoris sind (zwei Antworten richtig)

a)	nach wie vor First-Line-Präparate
b)	nur in Kombination mit anderen anti-anginösen Substanzen sinnvoll
c)	nur bei Ausgangs-Blutdruckwerten > 120 mmHg einzusetzen.

Neurodermitis bei Jugendlichen

Die Unterbrechung des Circulus vitiosus aus Juckreiz – Kratzen – Entzündung muss das Ziel sämtlicher therapeutischer Interventionen sein. Strukturierte Patientenschulungsprogramme bewirken nicht nur eine deutliche Verbesserung der klinischen, sondern auch der psychologischen Parameter.

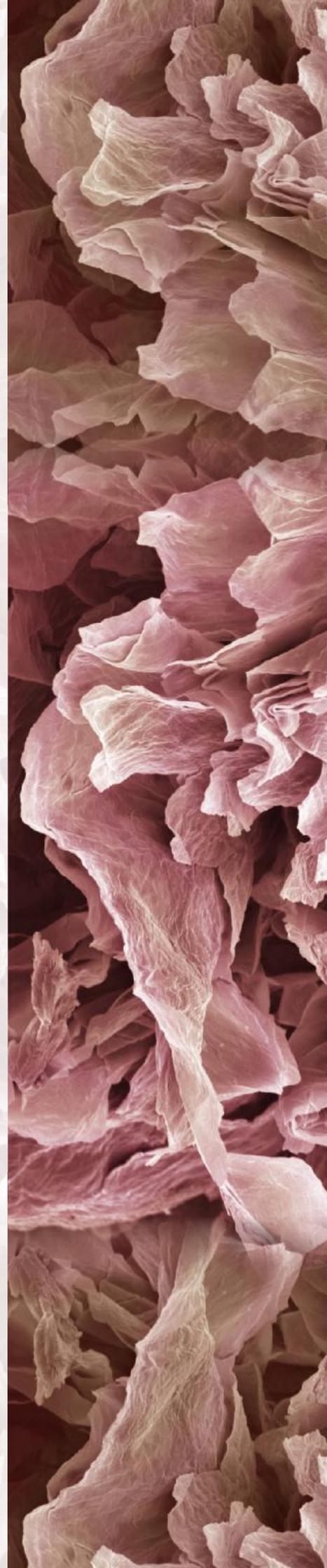
Beatrix Volc-Platzer*

Definition und Epidemiologie

Die Neurodermitis (atopische Dermatitis oder atopisches Ekzem) ist die häufigste chronisch-entzündliche Hauterkrankung, verläuft in Schüben, juckt stark und ist mit einem hohen Leidensdruck verbunden. Es ist die gängige Annahme, dass die Neurodermitis in den ersten Lebensjahren beginnt und im Verlauf der Kindheit in Remission geht. Ein besonders früher Beginn im ersten Lebensjahr - ab dem vierten Lebensmonat („early onset“-Variante) - stellt allerdings ein Risiko für einen chronisch-persistierenden Verlauf bis in das Erwachsenenalter dar, der sich oftmals refraktär gegenüber diversen topischen und systemischen Therapien zeigt. Der frühe Beginn im ersten Lebensjahr markiert meist den Start der sogenannten „Allergiekarriere“ („atopic march“) mit der Entwicklung einer Rhinoconjunctivitis allergica und eines allergischen Asthmas sowie einer breiten Sensibilisierung auf multiple Allergene.

Die Morphologie der Erkrankung ist heterogen und variiert mit dem Lebensalter. So finden sich bei Säuglingen und Kleinkindern hochentzündliche, nässende und verkrustete Läsionen im Gesicht, am Hals, am Stamm und an den Streckseiten der Extremitäten, während sich etwa ab dem zweiten Lebensjahr die charakteristischen Beugeneckzeme mit Lichenifikation und trockener Schuppung entwickeln.

Besonders belastend sind für die meisten Patienten die trockene Haut und der verbundene Juckreiz. Wegen der rezidivierenden Hauterscheinungen, des quälenden Juckreizes und der - oftmals unterschätzten - Schlafstörungen lastet ein hoher psychosozialer Druck auf den Patienten und deren Familien. Bei Jugendlichen zwischen zwölf und 18 Jahren, in der Pubertät und in der Zeit danach, wenn der Prozess der Selbstfindung einsetzt,



wirkt sich diese Belastung besonders aus. Durch den chronischen Verlauf und die Komorbiditäten werden außerdem hohe Kosten - im Gesundheitswesen wie auch volkswirtschaftlich - verursacht, mit steigender Tendenz. Eine sehr wirksame präventive Maßnahme mit umfassender Information über die Neurodermitis, ihre „vielen Gesichter“, die Therapiekonzepte einschließlich der Vermittlung verhaltenstherapeutischer Maßnahmen stellt die Neurodermitis-Schulung nach dem Curriculum der AGNES (Arbeits-Gemeinschaft NEurodermitis-Schulung) dar.

Epidemiologie – speziell bei Jugendlichen

Während es sehr viel Information über die Neurodermitis bei Kindern gibt, ist wenig über die Häufigkeit und den Verlauf bis in das Erwachsenenalter bekannt. Erst die Erstellung von Patientenregistern, wie sie zur Langzeitbeobachtung von Kindern mit Neurodermitis, die mit topischen Calcineurininhibitoren behandelt wurden, von der amerikanischen und europäischen Gesundheitsbehörde gefordert wurden, geben heute einen relativ realistischen Einblick in die epidemiologische Situation bei Jugendlichen zwischen zwölf und 18 Jahren. So hat die Auswertung der Daten von mehr als 7.000 Patienten aus der PEER-Studie (Pediatric Eczema Elective Registry), die mit Pimecrolimus behandelt worden waren, ergeben, dass die Symptome der Neurodermitis bis in die zweite Lebensdekade und teilweise bis in das Erwachsenenalter bestehen bleiben. In dieser Studie konnten nur zwölf Prozent der Zehnjährigen beziehungsweise nur 17 Prozent der 20-jährigen Neurodermitis-Patienten symptomfreie Intervalle von mindestens sechs Monaten angeben. Silverberg and Hanifin stellten in ihrer Studie einen Prozentsatz der Erwachsenen mit Neurodermitis mit 10,2 Prozent fest. Auch laut der prospektiven Kohortenstudie über 15 Jahre von Mortz et al. beträgt die Prävalenz bei Erwachsenen zehn Prozent und ist daher deutlich höher als meistens in der Literatur angegeben wird. Wurde die Diagnose im Schulalter gestellt, bestanden bei 50 Prozent die Symptome auch im Erwachsenenalter weiter. Diese Studienergebnisse lassen darauf schließen, dass der Anteil von Jugendlichen und Erwachsenen mit Neurodermitis deutlich höher ist als bisher angenommen und dass man nicht damit rechnen kann, dass die Neurodermitis in der Kindheit in dauerhafte Remission geht.

Subtypen und Endotypen

Die Neurodermitis verläuft dynamisch und bietet daher ein breites Spektrum klinischer Erscheinungsformen, die sich in Abhängigkeit vom Alter an unterschiedlichen Prädispositionsstellen und unterschiedlich stark ausgeprägt manifestieren. Im Schulalter und bei Jugendlichen sind neben den charakteristischen Beugeekzemen in den Ellenbeugen, Axillen und Kniekehlen auch disseminierte Ekzempläsionen mit Verkrustung und Schuppenbildung (nummuläre oder mikrobielle Ekzeme) charakteristisch. Dyshidrotische Hand- und Fußsekzeme und eine gleichzeitig bestehende allergische Rhinitis sind mit einem lang andauernden Verlauf assoziiert. Man geht heute davon aus, dass diesem heterogenen Krankheitsbild unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde liegen.

Garmhausen et al. haben in einer 2013 publizierten Studie die verschiedenen Verläufe der Neurodermitis charakterisiert und mit spezifischen Risikofaktoren für schwere Krankheitsverläufe korreliert. Insgesamt wurden je nach Beginn der Symptomatik fünf »

- » dominierende Typen der Erkrankung beschrieben. Die größten Unterschiede in Bezug auf Prädilektionsstellen der Ekzeme, Höhe des IgE-Serumspiegels und Anzahl der Sensibilisierungen wurden zwischen dem „early onset Typ“ mit einem chronisch-persistierenden Verlauf bis in das Erwachsenenalter und dem „late onset Typ“ mit Beginn nach dem 20. Lebensjahr beobachtet. Das Vorhandensein von Filaggrinmutationen ist für den Verlauf nicht von wesentlicher Bedeutung. Praktisch bedeutet es, dass man mit einem breiten Spektrum der Neurodermitis im Jugendlichen- und Erwachsenenalter konfrontiert ist und die Patienten unter diesen Gesichtspunkten aufzuklären, zu beraten und zu behandeln sind.

Schon länger bekannt ist die Unterscheidung zwischen einer extrinsischen Variante der Neurodermitis mit Ekzemen und erhöhtem allergenspezifischem IgE, die etwa 80 Prozent der Patienten betrifft, und einer seltenen intrinsischen Variante mit dominierender Trockenheit der Haut und ohne IgE-Erhöhung. Heute geht man mit der Definition von „Endotypen“ der Erkrankung - basierend auf pathogenetischen Mechanismen und der Analyse von klinischen Merkmalen und molekularen „Signaturen“ - noch einen Schritt weiter. Eine Analyse der Transkriptome (Gesamtheit der RNA-Transkripte in einer Zelle oder in einem Gewebe, die ein bestimmtes Entwicklungsstadium oder einen physiologischen Zustand charakterisieren) in Hautbiopsien entzündlicher Hautveränderungen von extrinsischer und intrinsischer Neurodermitis und Psoriasis im Vergleich zur Haut gesunder Probanden hat ergeben, dass die intrinsische Form der Neurodermitis deutlich mehr Ähnlichkeiten im Entzündungsmuster und in der Expression von Genen für den Lipidstoffwechsel mit der Psoriasis aufweist als mit der extrinsischen Variante der Neurodermitis. Neben den für die intrinsische als auch für extrinsische Form typischen Entzündungsmediatoren CCL13, MMP12, CCL18, CXCL9 und CXCL10 waren IL-22, CCL19, CCL22 und IL-36A/G einschließlich des Rezeptors sowohl bei der intrinsischen Neurodermitis als auch bei der Psoriasis erhöht und das antiinflammatorisch wirksame Interleukin37 vermindert. Wesentliche Bestandteile des epidermalen Differenzierungskomplexes und des Lipidmantels der Keratinozyten waren bei milden Krankheitsverläufen weniger beeinträchtigt als bei schweren Formen. Unklar ist momentan, ob dies auf eine unterschiedliche Expression der diversen Gene zurückzuführen ist oder ob es als Folge einer geringeren Entzündungsaktivität zu betrachten ist.

Prototyp einer multifaktoriellen Erkrankung

Die Neurodermitis tritt familiär gehäuft auf. Etwa zwei Drittel der Menschen, die an Neurodermitis leiden, haben eine positive Familienanamnese - auch für die anderen atopischen Erkrankungen allergische Rhinokonjunktivitis und allergisches Asthma. Das Risiko, an einer Neurodermitis zu erkranken, beruht auf

einer komplexen genetischen Veranlagung. Exogene Einflüsse (Trigger) wie starkes Schwitzen, Infektionen, bestimmte klimatische Bedingungen (die Prävalenz ist in Skandinavien deutlich höher als in Südeuropa an den Meeresküsten) und psychischer Stress können die typischen Hautveränderungen auslösen. An der komplexen Pathogenese sind neben genetischer Veranlagung und Triggerfaktoren als weitere „Schaltstellen“ die epidermale Barriere, eine überschießende Typ 2-Immunantwort, Veränderungen im Mikrobiom der Haut und der Juckreiz beteiligt. Darauf basierend wird eine Einteilung von vier Typen vorgeschlagen:

- genetisch-immunologischer Typ
- genetischer Barrieretyp
- nicht-genetischer immunologischer Typ
- nicht-genetischer Barrieretyp.

Genetik

Das individuelle Risiko, eine Neurodermitis zu entwickeln, liegt bei 40 Prozent mit einem Elternteil mit einer atopischen Erkrankung, und bei 80 Prozent, wenn beide Elternteile betroffen sind. Zwillingsstudien zeigen, dass die Konkordanzraten für eineiige Zwillinge bis zu 0,86 und für zweieiige Zwillinge 0,5 sind.

Auf molekularer Ebene wurden bereits mehr als 30 Genloci identifiziert, die mit einem erhöhten Risiko für Neurodermitis assoziiert sind. Die stärkste genetische Assoziation liegt für eine Nullmutation oder „Loss Of Function (LOF)“-Mutation im Filaggrin-Gen am Chromosom 1 innerhalb des epidermalen Differenzierungskomplexes vor. Diese findet sich bei circa einem Drittel der europäischen Kaukasier. R501X und 2282del4 sind dabei die häufigsten LOF-Mutationen in Österreich. Die Nullmutation des Filaggrin-Gens wurde 2006 erstmals ursächlich für die Ichthyosis vulgaris beschrieben, die eine Prävalenz von rund zehn Prozent bei Europäern aufweist sowie ein dreifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Atopie. Genetische Veränderungen finden sich auch in anderen DNA-Abschnitten des epidermalen Differenzierungskomplexes wie für Claudin, einem wichtigen „tight junction protein“ der Epidermis, aber auch für Proteasen, Antiproteasen, S100-Proteine und für die Serinprotease LEKTI.

Parallel dazu wurden und werden Genloci für Immunantworten des angeborenen und des erworbenen Immunsystems identifiziert, und dadurch zunehmend zahlreiche Überschneidungen mit beispielsweise der Pathogenese der Psoriasis aufgedeckt.

Epidermale Barriere

Ein wesentlicher Aspekt der Neurodermitis ist die gestörte Hautbarriere, die durch eine veränderte epidermale Struktur im Vergleich zur Hautbarriere Gesunder zustande kommt. Das Strukturprotein Filaggrin spielt eine zentrale Rolle bei der

Aggregation der Intermediärfilamente in der oberen Epidermis und damit für eine funktionsfähige Hautbarriere. Fehlt Filaggrin, kommt es zu einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust (TEWL), zu einer vermehrten Besiedelung der Hautoberfläche mit *S. aureus* und zur Penetration von Allergenen. Letztere bewirken eine vermehrte Typ-I-Sensibilisierung mit Entwicklung einer allergischen Rhinoconjunctivitis, eines allergischen Asthmas und der Produktion von spezifischen IgE-Antikörpern. Filaggrin spielt auch indirekt eine Rolle bei der Immunantwort. Es inhibiert ein Enzym der Hausstaubmilbe, Phospholipase A, und damit die Antigenpräsentation von CD1a-Neoantigenen der Milbe.

Für ein intaktes Stratum corneum mit einer „brick and mortar“-Struktur sind Lipide verantwortlich, die die Kerneozyten wie ein Mantel umgeben, um sie vor exogenen Einflüssen zu schützen. Bei Menschen, die an Neurodermitis leiden, ist der Lipidmantel - im Vergleich zu Hautgesunden - verändert. So findet sich ein geringerer Anteil an Ceramiden und eine stark erhöhte Anzahl kurzkettiger Ceramide. Diese Veränderungen korrelieren mit dem Schweregrad der Erkrankung und führen zu erhöhtem TEWL und einem erhöhten pH-Wert. Die Aktivitäten von Serinproteasen (Tryptase-ähnlichen Enzymen), Plasmin und Urokinase sind in den unteren Anteilen des Stratum corneum erhöht. Alle diese Faktoren tragen in ihrer Gesamtheit zu einer verschlechterten Barrierefunktion bei. Mit einer geeigneten indifferenten Basispflege und Basisreinigung der Haut können diese Defekte bei konsequenter Anwendung wirksam ausgeglichen werden.

Typ-2-Immunantwort

Neben der Störung der physikalisch-chemischen Hautbarriere kommt es auch zu einer Störung der „immunologischen Barriere“, an der sowohl das angeborene (innate) als auch das adaptive Immunsystem beteiligt sind. Dabei dominiert im akuten Stadium eine überschießende und fehlgeleitete Typ-2-Immunantwort. Die Zusammensetzung des entzündlichen Infiltrats in der Haut ändert sich allerdings mit dem Stadium, denn im chronischen Stadium beeinflussen zusätzlich zu Th2-Lymphozyten auch Th1-, Th17- und Th22-Zellen den weiteren Verlauf der Entzündung. Zu guter Letzt spielt auch das angeborene Immunsystem eine wesentliche Rolle bei der Initiierung der Immunantwort, und zwar mit antimikrobiellen Peptiden (AMPs) und bestimmten Subpopulationen antigenpräsentierender Zellen.

Im Gegensatz zur Psoriasis finden sich auch in nicht-läsionaler Haut die gleichen T-Zell-Subpopulationen wie in klinisch befallener Haut. Im akuten Stadium finden sich reichlich CD4-positive Th2-Zellen, die mittels zahlreicher proinflammatorischer Zytokine (IL-4, 5, 9, 13, 17E/25) kommunizieren. Diese Zellen sind Teil des spezifischen Immunsystems, welches unter normalen Bedingungen die humorale Abwehr vor allem

extrazellulärer Erreger steuert. Die Verschiebung des Verhältnisses der T-Zell-Subpopulationen zueinander, die Dominanz der Th2-Zellen und damit auch der entsprechenden Zytokine ist die Grundlage der massiven Entzündungsreaktion. Darüber hinaus bewirken die vermehrt produzierten Schlüssel-Zytokine der atopischen Entzündung, IL-4 und IL-13, eine verminderte FLG-Expression und damit eine geschädigte Hautbarriere, auch wenn keine Filaggrinmutationen vorliegen. Da auch antimikrobiell wirksame Peptide (AMP) durch IL-4 und IL-13 herunterreguliert werden, wird die Immunabwehr von *S. aureus*, *Malassezia furfur*, Herpes-, Coxsackie und Papillomviren zusätzlich gestört.

Weiters bedeutet die erhöhte Produktion von IL-4 und IL-13 eine verstärkte Aktivität von Kallikrein 7, einer Serinprotease der Keratinozyten, die eine Barrierschädigung durch eine nicht ausreichend eingeschränkte Verdauung von Strukturelementen der Epidermis bewirkt, vergleichbar dem Netherton-Syndrom. Letztlich bewirken IL-4 und IL-13 den „Switch“ von IgG zu IgE-Isotypen (messbar als erhöhtes Serum IgE bei Neurodermitis-Patienten) und eine Differenzierung und Aktivierung von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten. Neben einer peripheren Eosinophilie finden sich eosinophile Granulozyten und das „eosinophilic cationic protein“ (ECP) auch in der Haut. Den Überlebensfaktor der eosinophilen Granulozyten, Interleukin-5, sezernieren wiederum die den Krankheitsverlauf dominierenden Th2-Zellen.

Das Wissen um die hauptverantwortlichen Zytokine, Interleukine und Chemokine bei der Neurodermitis fließt nun zunehmend in die therapeutische Umsetzung ein. Der Antikörper Dupilumab, der gegen den IL-4-Rezeptor gerichtet ist, ist bereits für die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis ab dem 18. Lebensjahr zugelassen. Weitere Antikörper gegen IL-13 (Tralokinumab, Lebrikizumab), IL-33 (Etokimab) oder IL-31 (Nemolizumab), welcher besonders gut gegen den Juckreiz, aber weniger gegen die Entzündung wirksam sein dürfte, befinden sich in klinischen Studien.

Eine andere Therapiestrategie setzt mit sogenannten „small molecules“ bei der Blockade des JAK/STAT-Signaltransduktionsweges an. Dazu zählen bei der Neurodermitis Baricitinib als JAK1/JAK2-Inhibitor und Upadacitinib als JAK1-Inhibitor. Beide haben sich in Phase II-Studien als wirksam gegen Juckreiz und Entzündung bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Neurodermitis erwiesen. Phase III-Studien werden derzeit durchgeführt. Als Nebenwirkungen wurden respiratorische Infekte und bei Baricitinib bei einigen Patienten eine Verminderung der Leukozyten beobachtet. Weitere Zielstrukturen für neue Therapien stellen das thymic stromal lymphopoietin (TSLP) und die Phosphodiesterase-4 (PDE-4) dar. Entsprechende Substanzen wurden beziehungsweise werden in klinischen Studien bei Erwachse- »

- » nen evaluiert. Bisher wurde lediglich der topisch wirksame PDE-4-Inhibitor Crisaborol 2% von der FDA in den USA für Kinder ab drei Jahren zugelassen.

Mikrobiom in Interaktion mit Epithel

Der „Schutzmantel“ der Haut ist keine rein physikalische beziehungsweise physikalisch-chemische oder immunologische Barriere. Das Mikrobiom der Haut setzt sich aus einer „Gemeinschaft“ verschiedener Mikroorganismen, den Kommensalen, die die Oberfläche des Hautepithels besiedeln, zusammen und variiert je nach Hautregion, Alter und Geschlecht. An der Stirne und am Rücken dominieren Propionibakterien (nach der neuen Nomenklatur „Cutibakterien“). *Cutibacterium acnes* beispielsweise ist in der Lage, Triglyceride zu spalten und damit zum sauren pH-Wert der Haut beizutragen. Gemeinsam mit den koagulasenegativen Staphylokokken *S. epidermidis* und *S. hominis* erhalten sie eine funktionierende mikrobielle Barriere. Bei gestörter Barrierefunktion mit Xerose der Haut durch erhöhten TEWL bricht die physiologische mikrobielle Barriere zusammen und koagulasenpositive *S. aureus* besiedeln die Hautoberfläche und verdrängen die Kommensale. Eine zusätzliche Störung der antimikrobiellen Abwehr besteht durch die verminderte Expression der antimikrobiellen Peptide (AMPs) β -Defensin 2 und 3 und Cathelicidin LL-37. Auch Pilze der Spezies *Pityrosporum*, *Malassezia furfur*, überwuchern vor allem im Kopf/Hals/Schulterbereich von Neurodermitispatienten die Kommensalen, setzen proinflammatorische Zytokine frei und induzieren über die „Toll-like Rezeptoren“ TLR2 und TLR4 an Keratinozyten autoreaktive T-Zellen. Bei chronisch persistierenden Verläufen der Neurodermitis sind auch spezifische IgE-Antikörper gegen *M. furfur* nachzuweisen.

Wie wichtig eine normal funktionierende Hautbarriere und ein physiologisches Haut-Mikrobiom sind, zeigt sich am erhöhten Risiko von Neurodermitis-Patienten für schwere oder außergewöhnliche Verläufe von Virusinfektionen. Tatsache ist, dass Neurodermitis-Patienten häufig unter ausgedehnten Infektionen mit *Molluscum contagiosum* oder Papillomviren leiden. Besonders dramatisch können Herpesvirus-Infektionen (*Eczema herpeticatum*) oder Cosackievirus-Infektionen (*Eczema coxsackium*) verlaufen.

Das immer detailliertere Wissen um das Mikrobiom und seine physiologische Rolle schlägt sich bereits ebenfalls in neuen Therapieansätzen und Präventivkonzepten nieder. Einerseits lässt sich durch die systemische Therapie mit Penicillin oder Cephalosporinen eine Reduktion des pathogenen *S. aureus* und eine deutliche Verbesserung des Hautzustandes von Patienten mit Neurodermitis erreichen. Besonders im Kleinkindesalter, wenn in den ersten drei Lebensmonaten eine Besiedelung der Haut mit *S. aureus* erfolgt, ist das Risiko, bis zum zweiten Lebensjahr eine Neurodermitis zu entwickeln, deutlich erhöht.

Andererseits spielt der Kontakt zu einer „hygienisch diversen“ Umwelt, wie beispielsweise das Aufwachsen auf dem Bauernhof, eine nicht zu unterschätzende vorbeugende Rolle. Andere Studien wiederum haben gezeigt, dass die Verwendung von Pflegecremes bei Kindern mit einer familiären Veranlagung für Neurodermitis eine erhöhte Diversität des Hautmikrobioms bewirkt und damit die Vielfalt der Kommensale unterstützt. Weitere therapeutische Ansätze setzen auf Prä-, Pro- und Symbiotika zur Beeinflussung des Mikrobioms, oder auf die topische Anwendung des Bakteriums *Roseomonas mucosa* um lokale Steroide einzusparen.

Exogene Trigger und Stressfaktoren

Systematische Untersuchungen weisen darauf hin, dass emotionaler Stress wesentlich zur Exazerbation eines akuten Schubs beitragen kann. Umgekehrt sind das psychische und emotionale Wohlbefinden der Patienten und damit die Lebensqualität im Allgemeinen stark beeinträchtigt. Neben unspezifischen Trigger- beziehungsweise Provokationsfaktoren wie beispielsweise Luftverschmutzung, Schafwolle auf der Haut oder Schwitzen führen spezifische Immunreaktionen ebenfalls zu einer Exazerbation einer Neurodermitis. Neben Aeroallergenen können bei sensibilisierten Säuglingen und Kleinkindern Lebensmittelallergene wie Milch, Weizen, Soja oder Erdnuss sowohl Typ I-Reaktionen als auch Ekzempläsionen auslösen. Wichtig zu wissen und den Patienten zu vermitteln ist die Tatsache, dass die Sensibilisierung nicht primär über den Gastrointestinaltrakt, sondern insbesondere über die gestörte Hautbarriere erfolgt.

Lebensmittelallergien spielen nach dem Kindesalter für den weiteren Verlauf der Neurodermitis eine eher untergeordnete Rolle. Aus dem Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber einem Allergen folgt nicht automatisch eine Allergie, d.h. es ist nicht zwingend klinisch relevant. Im Einzelfall kann es aber notwendig sein, eine präzise Diagnostik bis hin zur diagnostischen Elimination und Provokation bei unklarer Situation anzustreben, da es bei manchen dieser Patienten neben einer Hautverschlechterung zu schweren systemischen Reaktionen bis zur Anaphylaxie kommen kann. Eine strikte Elimination wäre für solche Patienten essentiell. Aber für die Mehrheit der Patienten mit Neurodermitis gilt nach wie vor: Eine „Neurodermitis-Diät“ gibt es zwar nicht, aber nach neuesten Daten kann eine Toleranz gegenüber Nahrungsmitteln oral erworben werden.

Juckreiz und Juckreiz-Kratz-Zirkel

Juckreiz, das Kardinalsymptom der Neurodermitis, ist eine Missempfindung, die durch Histamin-abhängige und Histamin-unabhängige Mechanismen verursacht wird. Die intensive Forschungstätigkeit vor allem auf dem Gebiet des chronischen Pruritus hat in den letzten Jahren zahlreiche neue Erkennt-

nisse auf dem Gebiet der Pathophysiologie erbracht und damit neue Ansätze für die Therapie aufgezeigt. Histamin 1- und Histamin 2-Rezeptoren werden in hoher Dichte an den meisten Zellen in der Haut von Neurodermitis-Patienten exprimiert. Allerdings sind die dagegen gerichteten Medikamente wie die klassischen Antihistaminika Cetirizin und Loratadin meistens nicht ausreichend wirksam. Neuere Untersuchungen zufolge dürften die Histamin 4-Rezeptoren (HR4) und das bei deren Aktivierung freigesetzte Interleukin 31 eine wesentlichere Rolle bei der Entstehung des Juckreizes spielen. Entsprechende Medikamente befinden sich in Erprobung. Nach Bindung des von Mastzellen freigesetzten Histamins an HR4 auf den Th2-Zellen kommt es zur Produktion und Freisetzung von IL-31. Dieses bindet einerseits IL-31-Rezeptoren an Keratinozyten und Zellen des Immunsystems, die ihrerseits pruritogene Mediatoren freisetzen, stimuliert andererseits aber auch direkt die Synapsen freie Nervenendigungen. Die Höhe des Serumspiegels von IL-31 korreliert direkt mit den Schlafstörungen. Hausstaubmilben können auch über die Freisetzung von Proteasen Juckreiz und Schübe der Neurodermitis auslösen. Verstärkt wird die Entzündungsreaktion durch B-Zellen, IgE-tragende dendritische Zellen, eosinophile Granulozyten und Mastzellen. Weitere Mediatoren des Juckreizes sind das „thymic stromal lymphopoietin“ (TSLP), welches in der Haut von Neurodermitis-Patienten hochreguliert ist, und vor allem aber inflammatorische Neuropeptide, insbesondere die „Substanz P (SP)“ und ihr NK1-Rezeptor. Derzeit befinden sich orale NK1-Rezeptor-Inhibitoren wie Tradipitant und Serlopitant in klinischer Erprobung. Eine weitere Medikamentengruppe sind die Kappa-Opioide, deren Rezeptoren im peripheren und zentralen Nervensystem bei Neurodermitis-Patienten herabreguliert sind. Der orale, selektive Kappa-Opioid-Rezeptor-Agonist Asimadolin befindet sich ebenfalls in klinischer Erprobung. Im Gegensatz zu oralen H1- und H2R-Antihistaminika, die nur einen unzureichenden antipruriginösen Effekt haben, scheint die Blockade des H4-Rezeptors zumindest antiinflammatorisch wirksam zu sein.

Tertiärprävention: Patientenschulung

Die ständige Traumatisierung der Haut durch Kratzen verursacht oberflächliche Verletzungen und damit eine (Zer-)Störung der Hautbarriere, was wiederum eine Verstärkung der Entzündung zur Folge hat usw. Die Unterbrechung dieses „Teufelskreises“ aus Juckreiz - Kratzen - Entzündung muss das Ziel sämtlicher therapeutischer Interventionen sein. Der Juckreiz ist häufig so ausgeprägt, dass unbewusst, auch in der Nacht, gekratzt wird und damit ein ununterbrochener, erholsamer Schlaf praktisch nicht mehr möglich ist. Fast immer ist die gesamte Familie in Mitleidenschaft gezogen. Die Schlafstörung stellt bei vielen Patienten die schwerwiegendste Einschränkung der Lebensqualität dar.

Entsprechend den geltenden Leitlinien für die Therapie der Neurodermitis wird ein Stufen-Schema empfohlen. Die tägliche

Verwendung von Emollientien, einer wirkstofffreien Pflege, stellt die Basis für alle Neurodermitis-Patienten dar - unabhängig vom Vorhandensein einer Entzündung oder eines ausgeprägten Juckreizes. Die tägliche, konsequente Basispflege stellt die effektivste Form der Schubprävention dar! Für die akute und chronische Entzündung stehen stadienabhängig eine Reihe von antiinflammatorisch wirksamen Lokaltherapien mit Kortikosteroiden und Calcineurininhibitoren zur Verfügung. Bei Jugendlichen ab zwölf Jahren kann bei schweren Verlaufsformen auch eine UV-Therapie angeboten werden, für therapieresistente Verläufe stehen eine Reihe von oralen Immunsuppressiva zur Verfügung. Biologika wie Dupilumab oder JAK/STAT-Inhibitoren sind für Kinder und Jugendliche derzeit nicht zugelassen.

Um die notwendige Adhärenz der jungen Patienten zu erreichen, ist eine ausführliche Information der Patienten in einem adäquaten Setting erforderlich, damit diese selbst das Management der Erkrankung übernehmen können („Patient Empowerment“). Kontrollierte Studien haben eindrucksvoll gezeigt, dass es durch das strukturierte Patientenschulungsprogramm für Neurodermitis-Patienten (Neurodermitisschulung) nach dem Curriculum der AGNES zu einer deutlichen Verbesserung nicht nur der klinischen, sondern auch der psychologischen Parameter kommt. In einem Ambulanzbetrieb oder einer vollen Ordination ist es aufgrund fehlender Rahmenbedingungen nicht möglich, eine derartige Schulung durchzuführen. Es wird die Abhaltung in mehreren Modulen zu je zwei Stunden empfohlen, wobei die Trainer aus den Fachrichtungen Dermatologie oder Pädiatrie, Psychologie und Ernährungsmedizin ein multidisziplinäres Team bilden. Um die Neurodermitisschulung, die eine sehr effektive Maßnahme zur Verbesserung der Lebensqualität darstellt, flächendeckend anbieten zu können, wurden in Österreich ab 2010 in einer Initiative der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV) laufend Trainer ausgebildet. Bisher werden die Kosten nur in Deutschland flächendeckend von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. ☉

Literatur bei der Verfasserin und auf www.aerztezeitung.at

**) ao. Univ. Prof. Dr. Dr. Beatrix Volc-Platzer, em. Vorstand der Dermatologischen Abteilung im Donaushospital/SMZ Ost Wien; E-Mail: beatrix.volc-platzer@meduniwien.ac.at*

Lecture Board

Priv. Doz. Dr. Maximilian Aichelburg, Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Wien

Priv. Doz. Dr. Robert Gruber, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Innsbruck

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV)



bei Jugendlichen

DFP-Literaturstudium:

Neurodermitis bei Jugendlichen



Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, um zwei DFP-Punkte im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer zu erwerben. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.



www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

Faxnummer: 01/376 44 86

E-Mail: dfp@aerzteverlagshaus.at

Bitte deutlich ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!

Name:

.....

.....

ÖÄK-Arztnummer:

.....-.....

Adresse:

.....

.....

E-Mail-Adresse:

.....

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für

.....

- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- < 30 31–40 41–50 51–60 > 60

Ich willige in die Zusendung von Werbematerial per Post oder E-Mail über die Produkte der Verlagshaus der Ärzte GmbH ein. Diese Einwilligung kann ich jederzeit mittels E-Mail an office@aerzteverlagshaus.at widerrufen. Informationen zum Datenschutz finden Sie auf Seite 75 oder unter www.aerztezeitung.at/kontakt/impressum

1) Welche Faktoren spielen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Neurodermitis? (eine Antwort richtig)	
a)	Umweltfaktoren
b)	Filaggrinmutationen
c)	Störung der Hautbarriere
d)	überschießende Th2-Immunantwort
e)	alle genannten
2) Welche Aussage trifft für Filaggrin zu? (eine Antwort richtig)	
a)	Filaggrinmutationen sind obligat bei allen Formen der Neurodermitis vorhanden.
b)	Filaggrin ist ein wesentlicher Bestandteil einer funktionsfähigen Hautbarriere.
c)	Entzündung und Filaggrinfunktion sind voneinander unabhängig.
d)	Filaggrinmutationen bestimmen den Verlauf der Neurodermitis.
e)	Filaggrin ist ein Teil des „innate“ Immunsystems.
3) Die typischen Hautsymptome der Neurodermitis bei Jugendlichen sind: (eine Antwort richtig)	
a)	Ekzeme in Ellenbeugen, Axillen und Kniekehlen
b)	mikrobielle Ekzeme an den Streckseiten der Extremitäten
c)	Handekzeme
d)	Fußekzeme
e)	alle genannten.
4) Das Mikrobiom der Haut von Jugendlichen mit Neurodermitis: (eine Antwort richtig)	
a)	entspricht dem Mikrobiom gesunder Haut.
b)	begünstigt Infektionen mit S. aureus.
c)	weist die gleichen Verschiebungen der Kommensale wie bei Rosazea auf.
d)	verhindert die Infektion mit Poxviren.
e)	wird durch die regelmäßige Verwendung von Emollientien nicht beeinflusst.
5) Für die systemische Behandlung der Neurodermitis ist ein Biologikum zugelassen, das welches Target blockiert (Stand Juni 2019)? (eine Antwort richtig)	
a)	TNF
b)	IL-17A
c)	IL-4R
d)	BAFF
e)	alle genannten
6) Die Neurodermitisschulung: (eine Antwort richtig)	
a)	ist eine effektive Methode der Tertiärprävention.
b)	wird nach dem Curriculum der deutschen Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung (AGNES) durchgeführt.
c)	wird von einem multiprofessionellen Team (Fachärzte für Dermatologie oder Pädiatrie, Psychologen und Ernährungsmediziner/Ökotrophologen) durchgeführt.
d)	wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien evaluiert.
e)	alle genannten Antworten sind richtig.

Diagnostik von Mangelernährung

In vielen Fällen ist bei der Diagnostik von Mangelerscheinungen die Evaluation der Ernährungsgewohnheiten aussagekräftiger als das Erheben eines Vitamin- beziehungsweise Spurenelementstatus; Haaranalysen sind ungeeignet. Grundsätzlich bringt die Zufuhr von Spurenelementen und Vitaminen über die Ernährung im Vergleich zur Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln einen gesundheitlichen Benefit.

Ursula Köller und Martin Reichmayr*

Aktuelle Entwicklungen

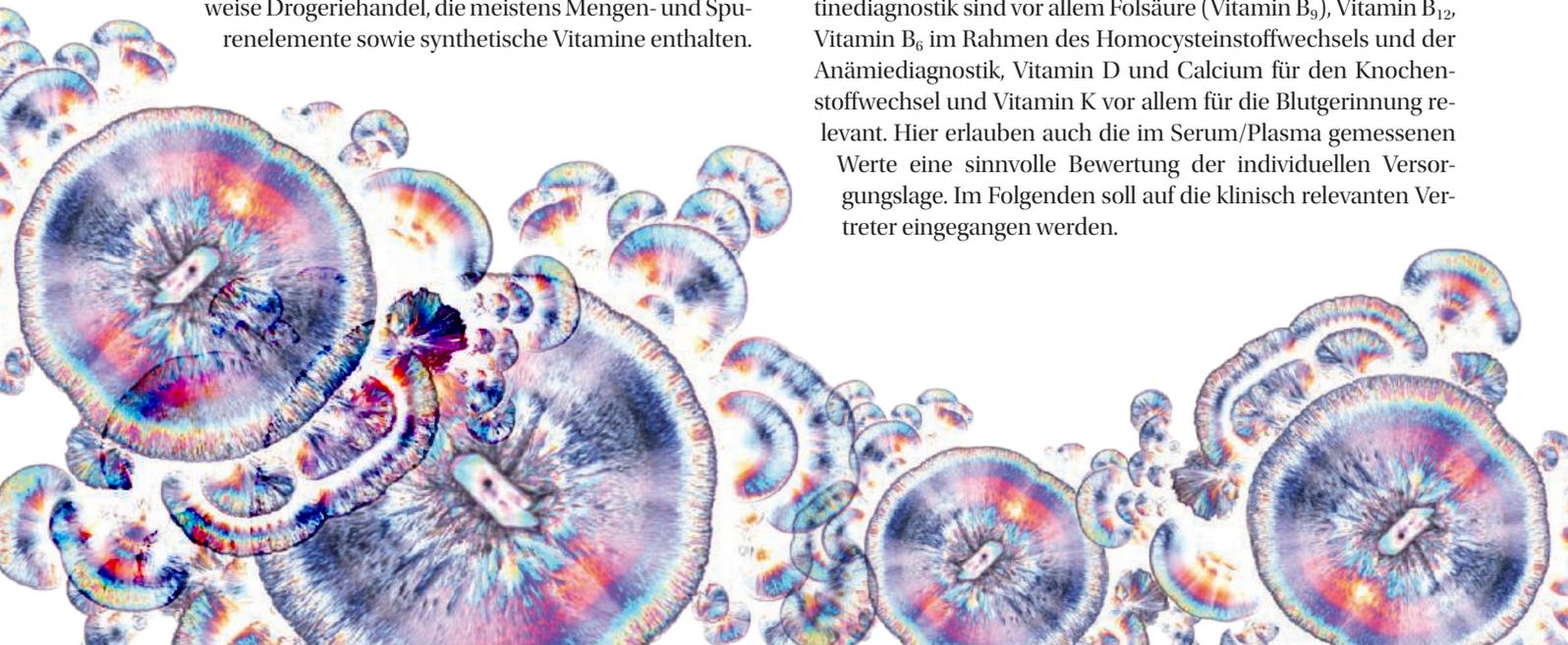
Immer neue Trends beeinflussen das Ernährungsverhalten – zusätzlich zum immer breiter werdenden Angebot der Nahrungsmittelindustrie. Mittlerweile werden auch traditionelle Nahrungsmittel wie beispielsweise Milchprodukte an Ansprüche wie Haltbarkeit, individuelle Unverträglichkeiten und Kalorienverbrauch angepasst. Einzelne der als harmlos empfundenen produktionsbedingten Zusatzstoffe haben einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Gesundheit, wie man in den letzten Jahren erkannt hat.

Vielen Menschen ist Krankheitsprävention durch eine gesunde Lebensweise ein Bedürfnis; hier stehen besonders Aspekte der Ernährung (vegetarisch, vegan, Diätprodukte) im Mittelpunkt. Beeinflusst wird die Ernährungsentscheidung durch vielfältige Information in den Medien und ein breites Angebot an Nahrungsergänzungsmitteln im Lebensmittel- beziehungsweise Drogeriehandel, die meistens Mengen- und Spurenelemente sowie synthetische Vitamine enthalten.

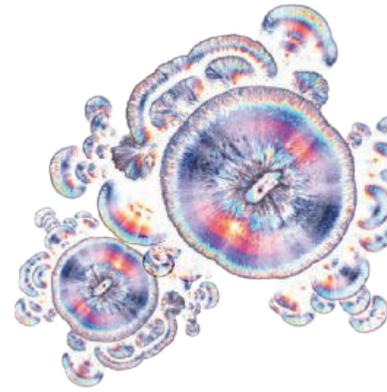
Die Unterscheidung in Mengen- und Spurenelemente erfolgt nach ihrer Konzentration im Organismus (Mengeelemente > 50 mg/kg KG, Spurenelemente < 50 mg/kg KG). Zu den Mengeelementen zählen Kalzium, Magnesium, Natrium, Kalium und Phosphor. Eine Vielzahl von Spurenelementen ist essentiell. Dazu gehören in alphabetischer Reihenfolge Chrom (Cr), Cobalt (Co) Eisen (Fe), Jod (J), Kupfer (Ku), Mangan (Mn), Molybdän (Mo), Selen (Se) und Zink (Zn).

Klinisch relevant sind in erster Linie Eisen, Kupfer, Zink, Jod und eventuell Selen. Für Mangan, Cobalt und Molybdän gibt es keine klinischen Hinweise auf Mängel.

Bei den Vitaminen unterscheidet man wasserlösliche (B-Komplex, Vitamin C) von fettlöslichen (A, D, E, F und K). Sie sind in erster Linie Coenzyme beziehungsweise haben teilweise auch hormonähnliche Funktionen und werden durch Licht, Hitze und Sauerstoff in unterschiedlichem Maß zerstört. In der Routinediagnostik sind vor allem Folsäure (Vitamin B₉), Vitamin B₁₂, Vitamin B₆ im Rahmen des Homocysteinestoffwechsels und der Anämiediagnostik, Vitamin D und Calcium für den Knochenstoffwechsel und Vitamin K vor allem für die Blutgerinnung relevant. Hier erlauben auch die im Serum/Plasma gemessenen Werte eine sinnvolle Bewertung der individuellen Versorgungslage. Im Folgenden soll auf die klinisch relevanten Vertreter eingegangen werden.



scheinungen



Die Angaben über Mängel von Vitaminen und Spurenelementen sind widersprüchlich, die Diagnostik teilweise schwierig - vor allem in Folge von Kontaminationen aus der Umwelt. Daher sind Ergebnisse zum Beispiel von Haaranalysen für die Erhebung von Mängeln ungeeignet (nur für forensische Fragestellungen bei Vergiftungen geeignet). In vielen Fällen ist die Evaluation der Ernährungsgewohnheiten aussagekräftiger als das Erheben eines sogenannten „Vitamin- beziehungsweise Spurenelemente-Status“.

Mittlerweile kann man davon ausgehen, dass ein nicht unerheblicher Anteil der Bevölkerung regelmäßig Nahrungsergänzungsmittel einnimmt. Im Rahmen einer 2019 durchgeführten US-amerikanischen Studie (NHANES) nahmen mehr als 50 Prozent der circa 30.000 Teilnehmer innerhalb von 30 Tagen vor der Befragung Nahrungsergänzungsmittel zu sich. In dieser Studie konnte kein Benefit einer Supplementation mit Vitaminen beziehungsweise Spurenelementen in Hinblick auf die Gesamtmortalität oder die Herz-Kreislauf- oder Krebsmortalität festgestellt werden.

Ein besserer Outcome war jedoch immer mit einem besseren sozioökonomischen Status und daraus resultierender qualitätsvoller Ernährung und Lebensstilfaktoren wie körperlicher Aktivität assoziiert. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Zufuhr von Spurenelementen und Vitaminen über die Ernährung einen Gesundheitsbenefit gegenüber der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln bringt. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch eine deutsche Metaanalyse von 47 Ernährungsstudien. Im Gegensatz dazu konnte in einigen Studien sogar ein erhöhtes Krebsrisiko im Zusammenhang mit Supplementierungen nachgewiesen werden. Zum Beispiel wurde in der ATBC-Studie gezeigt, dass Beta-Carotin (Vitamin-A-Vorstufe) das Risiko für ein Bronchialkarzinom bei Rauchern erhöht; im Rahmen der SELECT-Studie wurde ein erhöhtes Risiko für Prostatakarzinome bei Männern nach Vitamin E (400 IU/d) beschrieben. Jedenfalls kann man davon ausgehen, dass sowohl die Dosis als auch die Art der Zufuhr (Nahrungsmittel versus Supplement) eine wesentliche Rolle spielen.

Unter der Voraussetzung einer ausgewogenen Mischkost und ungestörter Resorption kommt es unter normalen Umständen zu keinen Mangelerscheinungen. Allerdings können im Kontext der Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten und besonders im Zuge eines Mehrbedarfs, eines erhöhten Verlustes beziehungsweise einer gestörten oder verminderten Aufnahme

Mangelsituationen entstehen - zum Beispiel im Rahmen einer Schwangerschaft, während des Stillens sowie bei Kindern in der Wachstumsphase oder der Rekonvaleszenz. Auch alte Menschen sind gefährdet: Bei ihnen kann ein Mehrbedarf in Folge einer einseitigen Ernährung, einer schlechteren intestinalen Resorption oder der physiologischen Abnahme der Nierenfunktion resultieren. Spitzensportler wiederum haben in intensiven Trainings- und Wettkampfphasen sowohl erhöhte Verluste (Schweiß, Harn und Darm) als auch eine reduzierte Aufnahme.

Die Aufnahme der meisten Spurenelemente und Vitamine erfolgt über die Enterozyten des Dünndarms. Daher kann es auch im Rahmen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen zu einer verminderten Resorption beziehungsweise zu Verlusten kommen. Im Fall einer Substitution ist allerdings darauf zu achten, dass die therapeutische Breite bei einzelnen Substanzen wie etwa Selen relativ gering ist.

Außerdem muss bedacht werden, dass Nahrungsergänzungsmittel dem Lebensmittelgesetz und nicht dem Arzneimittelgesetz unterliegen. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority) hat daher für etliche dieser Substanzen „Tolerable Upper Intake Levels“ festgelegt (UL), um Gesundheitsschäden auch bei längerfristiger täglicher Einnahme zu verhindern.

Mengenelemente

Magnesium

Magnesium liegt hauptsächlich intrazellulär vor und ist ein wichtiger Aktivator von zahlreichen Enzymen des Energiestoffwechsels und Kalziumantagonist. Da es die Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin hemmt, wirkt es stressmindernd.

Magnesium ist in Vollkorn- und Milchprodukten, in Leber, Fischleber und Gemüse enthalten - bei einer ausgewogenen Ernährung ist die Versorgungslage daher ausreichend. Ein erhöhter Bedarf kommt vor allem bei Mangel-/Fehlernährung, chronischer Diarrhoe, Alkoholmissbrauch, erhöhter Harnausscheidung beziehungsweise bei der Einnahme bestimmter Medikamente (Diuretika, Kortikoide, orale Kontrazeptiva) vor.

Bei ausreichender Nierenfunktion und einer Supplementierung < 350 mg/d sind Intoxikationen unwahrscheinlich. »

» **Kalzium**

Wichtig für den Aufbau der Zähne und Knochen, für die Muskelkontraktion und die Reizübertragung im Nervensystem, die intrazelluläre Signalübermittlung und die Blutgerinnung.

Diagnostik in der Routine wird in erster Linie das Gesamtkalzium im Serum und Plasma bestimmt.

Ab dem 50. Lebensjahr ist bei Gesunden eine Kontrolle alle zwei Jahre sinnvoll; dabei sollten auch Größe (Osteoporose, Abnahmen Körpergröße von ein Zentimeter innerhalb von zwei Jahren) und Gewicht erfasst werden.

Um die Knochengesundheit zu erhalten, wird eine tägliche Aufnahme von 1.000 mg Kalzium empfohlen. Für die Kalziumresorption im Darm ist Vitamin D notwendig. Es wird daher die kombinierte Einnahme von Kalzium und Vitamin D₃ empfohlen. Bei der Einnahme von Mineralstoffpräparaten sollte die tägliche Maximaldosis von 1.000 mg nicht überschritten werden, da dies das Mortalitätsrisiko erhöhen kann.

Spurenelemente

Eisen

Eisen ist für die Blutbildung und den Sauerstofftransport notwendig, aber auch Co-Faktor verschiedener Enzyme und Cytochrom-Bestandteil beim Elektronen-Transport in der Atmungskette. Mangelsymptome können daher schon vor Ausbildung einer Anämie auftreten; man spricht vom Eisenmangelsyndrom (iron deficiency syndrome, non-anaemic iron deficiency).

Symptome

Anämie: In den industrialisierten Ländern wie auch in Österreich wird bei 20 bis 30 Prozent der schwangeren beziehungsweise stillenden Frauen - in einem geringeren Ausmaß auch bei Frauen in der Reproduktionsphase, Kindern und vor allem bei alten Menschen - eine Anämie diagnostiziert. Ursachen sind in den meisten Fällen Eisenmangel, gefolgt von Folsäure- beziehungsweise VitaminB₁₂-Mangel

Ein Eisenmangel kann infolge von Blutverlusten (zum Beispiel starke Menstruationsblutung, Tumore oder andere Erkrankungen) auftreten. Gleichfalls kann der unkritische Einsatz von Protonenpumpenhemmern (PPI) durch reduzierte Magensäureproduktion zu einer verschlechterten Resorption beitragen, da dreiwertiges Eisen (Fe⁺⁺⁺) erst durch die Salzsäure im Magen in das resorbierbare zweiwertige Eisen (Fe⁺⁺) umgewandelt wird.

Die bekannten Symptome der Anämie sind in erster Linie Folgen des Sauerstoffmangels: eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Belastungs- und Ruhedyspnoe, Herzrasen, Ohrensausen sowie Haut- und Schleimhautblässe. Neben diesen allgemeinen Anämiezeichen kommt es zu Muskelschwäche, Haarausfall, Nägelbrüchigkeit, Rillenbildung und Mundwinkelrhagaden (Abb.1) sowie zur Verschlechterung von präexistenten Erkrankungen wie Angina pectoris und Claudicatio intermittens. Eisenmangel ist eine mögliche Ursache des Restless-Legs-Syndroms und könnte auch eine Rolle bei der Entstehung eines ADHS spielen.

Diagnostik

Labordiagnostisch primär anhand des Blutbildes (Hämoglobinwert w: 12,5g/dl, m: 13g/dl, Erythrozytenzahl, Erythrozytenindices MCH und MCV sowie der Retikulozytenzahl). So lassen sich Anämien in mikrozytäre (MCV ↓), normozytäre und makrozytäre (MCV ↑) Formen einteilen.

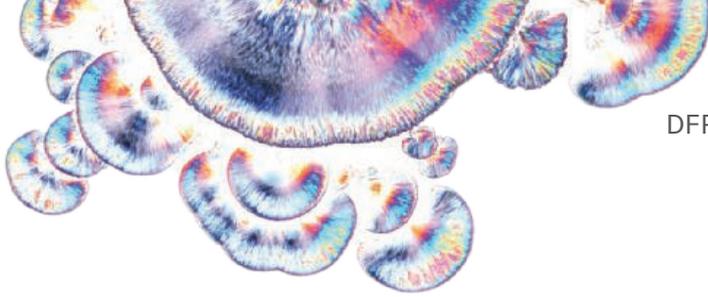
Die typische Eisenmangelanämie ist mikrozytär und hypochrom (MCV ↓ MCH ↓, Abb. 2). Folsäure- beziehungsweise Vitamin B₁₂-Mangel führt zu einer hyperchromen makrozytären Anämie (MCV ↑ MCH ↑). Allerdings kann auch bei mikrozytären hypochromen Anämien ein zusätzlicher Folsäure- beziehungsweise B₁₂-Mangel vorliegen, da es im Rahmen der Blutneubildung nach einer Eisensubstitution zu einem erhöhten Folsäure/Vitamin B₁₂-Bedarf kommt oder ein schlechter Ernährungsstatus (vor allem im Alter) zu einem Mangel mehrerer Substrate führt.

Nicht selten präsentieren sich solche kombinierten Anämien statt mit den „typischen“ MCV- und MCH-Konstellationen dann „pseudonormozytär“ (erniedrigtes und erhöhtes MCV treffen sich in der Mitte). Liegt eine normozytäre Anämie vor, ist daher immer auch an die Möglichkeit eines Eisenmangels in Kombination mit Folsäure- oder (seltener) Vitamin B₁₂-Mangel zu denken. Auch bei mikrozytären Anämien findet sich in bis zu einem Viertel der Fälle ein Folsäuremangel.

Der Eisenstatus in der Routinediagnostik besteht aus Ferritin (Ferr = Speichereisen), Transferrin (Trf = Transporteisen) sowie dem Eisenspiegel (dieser

Abb.1: Nagelbrüchigkeit, gerillte Nägel, Mundwinkelrhagaden





hat allein keine Aussagekraft). Aus Eisen und Transferrin wird die Transferrinsättigung (Trfs) berechnet; sie ist differentialdiagnostisch etwa im Rahmen von Eisenverteilungsstörungen hilfreich. So lässt sich ein Eisenmangel einteilen in:

- einen prä-latenten (nur Ferr erniedrigt)
- einen latenten (Ferr deutlich erniedrigt, Trf leicht erhöht oder noch hochnormal) und einen
- manifesten Eisenmangel (Ferr stark erniedrigt < 15 µg/l, Trf (stark) erhöht, Trf-Sättigung niedrig).
- Es ist zu beachten, dass der Referenzbereich von Ferritin bei 10 bis 18µg/l beginnt, was aber bereits einem manifesten Speichereisenmangel entspricht.

Achtung: Ferritin ist ein Akut-Phase-Protein und steigt bei Entzündungen/Infektionen an, daher ist der Ferritinwert bei erhöhtem CRP (> 5mg/l) nicht aussagekräftig.

Ein prä-latenter beziehungsweise latenter Eisenmangel besteht meistens über mehrere Jahre. Sind die Eisenspeicher entleert, kommt es zum manifesten Eisenmangel mit Anämie (Abb. 3).

Differentialdiagnose

Anämie der chronischen Inflammation (ACI) – kein echter Eisenmangel, sondern eine Eisenverteilungsstörung. Der Eisenexport aus den Zellen wird durch Hepcidin, ein Akut-Phase-Protein, blockiert. Das Eisen gelangt somit nicht ins Knochenmark und an andere Zielorte.

Thalassämie-Syndrome und andere hereditäre Hämoglobinoopathien: Serumeisenwert normal – Abklärung mittels Hämoglobinelektrophorese und Gentest.

Bei Vitamin B₆-Mangel (Medikamentennebenwirkung) beziehungsweise auch bei Bleivergiftung kann eine mikrozytäre Anämie gefunden werden.

Substitution

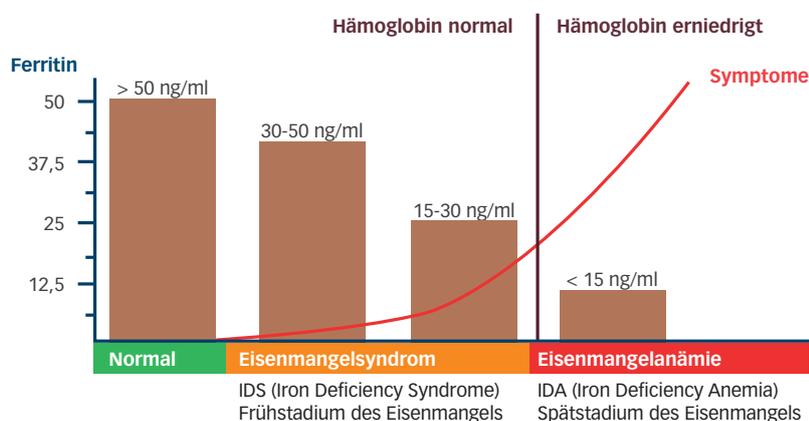
Der Eisenbedarf wird rechnerisch aus Hämoglobin, Ferritin und Körpergewicht ermittelt; hierfür stehen zahlreiche Onlinerechner zur Verfügung. Bei oraler Therapie werden nur circa zehn Prozent der substituierten Menge resorbiert. Daher muss die zehnfache Menge des errechneten Bedarfs verabreicht werden. Eine Reihe von oralen Eisenpräparaten steht dafür zur Verfügung. Da die orale Therapie deutlich kostengünstiger ist, ist ihr vor allem bei geringem Substitutionsbedarf der Vorzug zu geben. Begonnen wird mit einer Dosis von 50/100 mg/d, idealerweise morgens 30 Minuten vor Nahrungsaufnahme mit Wasser oder Apfel- beziehungsweise Orangensaft, da Vitamin C die Eisenresorption verbessert. Studien haben gezeigt, dass die Resorption erhöht wird, wenn die Einnahme von oralem Eisen nur jeden zweiten Tag erfolgt. Bleibt die Therapie erfolglos, sollte man eventuell einen Eisenresorptionstest durchführen beziehungsweise einen Kupfermangel als Ursache des Nichtansprechens ausschließen.

Die parenterale Eisengabe erlaubt ein rasches Auffüllen der Eisenspeicher und damit eine schnelle Therapie der Anämie mit ihren beeinträchtigenden Symptomen. Auch hier stehen mehrere Präparate zur Verfügung (zum Beispiel Eisen-Carboxymaltose, Eisen-Isomaltoside, Eisen-Saccharose).

Parenterale Eisenpräparate waren früher (Eisen-Dextran-Komplexe) häufiger mit allergischen (anaphylaktischen) Reaktion assoziiert. Diesbezügliche Vorbehalte konnten allerdings im Zuge von neuen Präparaten und Metaanalysen relativiert werden. Trotzdem fordert der Gesetzgeber eine umfassende Aufklärung und ein entsprechendes Setting (Notfallmaßnahmen).

Einzelne intravenöse Eisenpräparate können - insbesondere nach repetitiven Hochdosis-Gaben (≥ 500 mg) - aufgrund einer konsekutiv erhöhten Sekretion des phosphaturischen Hormons »

Abb.3: Zeitdiagramm der Ferritinwerte im Rahmen der Entwicklung einer Eisenmangelanämie



- » FGF-23 zu einer Hypophosphatämie führen. Diese kann Symptome wie Muskelschwäche und Osteomalazie verursachen. Die Identifizierung von Risikopatienten ist derzeit Gegenstand intensiver Forschungsarbeit. Eine Phosphatbestimmung vor Durchführung einer parenteralen Eisengabe beziehungsweise bei Auftreten von Symptomen erscheint sinnvoll.

Parenterale Eisengaben führen zur Stimulation der Ferritinsynthese; der Ferritinwert steigt anfänglich stark an. Eine verlässliche Evaluierung des Eisenspeichers mittels Ferritinbestimmung ist daher erst etwa acht Wochen nach der intravenösen Eisengabe sinnvoll. Ein Anstieg der Retikulozyten circa eine Woche nach Eisentherapie zeigt an, dass das Eisen im Knochenmark zu einer Erythropoese geführt hat.

Die Therapie der Anämie der chronischen Inflammation (ACI) erfordert besondere Strategien und sollte nur durch Spezialisten erfolgen. Hier richtet sich eine Therapie primär gegen die auslösende Ursache.

Kupfer

Da Kupfer am Eisentransport und der Häm-synthese beteiligt ist, kann es in Folge eines Mangels zu Blutbildveränderungen wie Anämie, Leukopenie, selten auch zu Thrombopenien beziehungsweise Myelopathie („human swayback“) kommen.

Der klinisch manifeste Kupfermangel ist selten. Es gibt Hinweise, dass eine suboptimale Kupferversorgung zu einem subklinischen Kupfermangel führt. Dieser kann mit erhöhtem Blutdruck und Hyperlipidämien assoziiert sein und wird als Risikofaktor für Artherosklerose beschrieben.

Diagnostik

Plasma/Serum-Cu beziehungsweise Coeruloplasmin-Konzentration. Coeruloplasmin ist ein Akut-Phase-Protein, daher steigt die Cu-Konzentration bei Entzündungen an. Die Cu-Konzentration hat einen zirkadianen Verlauf mit Maximalwerten am Morgen. Frauen haben höhere Cu-Spiegel, die mit dem Alter zunehmen. Im Zuge einer oralen Supplementation mit Zink, Eisen und Fructose kann es zu einer verringerten Kupferaufnahme kommen.

Substitution: Kupfergluconat po

Zink

Klinisch findet sich ein Mangel vor allem im Rahmen der Acrodermatitis enteropathica, einer autosomal rezessiven Erkrankung.

Symptome sind schwere Dermatitis mit erythematös papulösen Hautveränderungen, Alopezie und Diarrhoe. Zusätzlich können Wachstums- und Verhaltensstörungen auftreten. Bei der Acrodermatitis enteropathica wurde auch ein Zusammenhang mit einer gestörten Immunfunktion beschrieben. Zinkmangel kann bei älteren Menschen zu Appetitlosigkeit und Störungen der Geschmacksempfindung führen. Ähnliche Symptome finden

sich auch in Folge von extrem zinkarmer Ernährung (zum Beispiel bei parenteraler Ernährung ohne Zink-Substitution).

Diagnostik

Der Plasma/Serum-Zinkgehalt ist mit < 0,1 Prozent sehr gering; daher ist Zinkmangel im Blut lange nicht nachweisbar – Muskeln und Knochen enthalten ausreichend Zink. Die Analytik problematisch (Kontamination).

Substitution

Die Einnahme von Zink in Form von Nahrungsergänzungsmitteln ist weit verbreitet. Zink hemmt die Kupfer-Aufnahme; längerfristige höher dosierte Zinkgaben oder etwa Zinkresorption aus Prothesenhaftcreme ohne gleichzeitige Kupfergabe führen daher zu Kupfer-Mangel. Bei hohen Zinkgaben ist mit Nebenwirkungen zu rechnen – daher sind Grenzwerte zu beachten (Erwachsene < 90 mg/d).

Selen

Selenmangel wird vor allem mit Karzinomen und Störungen des Immunsystems in Verbindung gebracht. Unspezifische Symptome sind Müdigkeit, Leistungsschwäche, Kardiomyopathie, Haarausfall, Weißfärbung der Fingernägel. Die Keshan-Krankheit beziehungsweise Keshkan-Beck-Krankheit findet sich vor allem in chinesischen Provinzen mit extrem Selen-armen Böden.

Diagnostik

Das Plasma/Serum-Selen reflektiert den Selen-Status nur eingeschränkt und ist daher von begrenztem Nutzen (Überprüfung toxischer Spiegel). Selen ist im gesamten Körper verteilt; bei einem Selenmangel verändert sich das Verteilungsmuster entsprechend dem Bedarf der Organe. Hauptgrund für einen Selenmangel ist die unzureichende Zufuhr über die Ernährung.

Substitution

Die Selenaufnahme wird durch Proteine, Vitamin C und hohe Dosen Vitamin E gefördert. In Deutschland wird der Selenbedarf in erster Linie durch Fleischprodukte gedeckt.

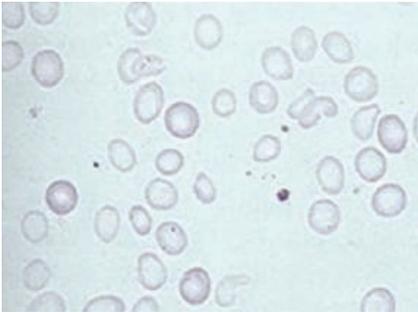
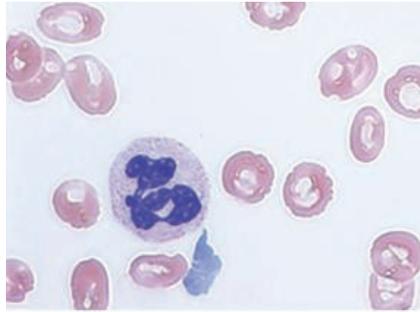
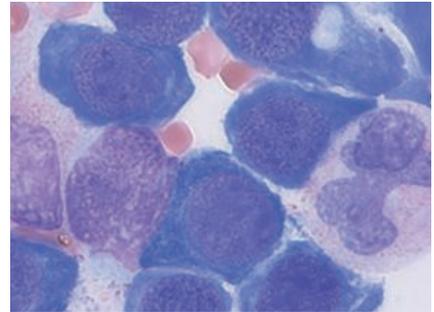
Wie Zink ist Selen Bestandteil zahlreicher Nahrungsergänzungsmittel und wird von vielen Menschen als Maßnahme zur Gesundheitsvorsorge konsumiert. Es ist zu beachten, dass Selen eine geringe therapeutische Breite hat. Als tolerable Dosis wird eine Zufuhr bis 400 µg/Tag gesehen.

Jod

Etwa ein Drittel der Weltbevölkerung lebt in Jodmangel-Gebieten. Die häufigsten Symptome sind endemischer Kropf, Aborte und kongenitale Abnormitäten. Jodmangel verursacht eine Hypothyreose.

Diagnostik

Bestimmung der Jodkonzentration beziehungsweise der Jodausscheidung (Urin) – in erster Linie aber anhand der Schilddrü-

Abb. 2: Eisenmangelanämie: mikrozytär hypochromes Blutbild**Abb. 4: Vollbild einer perniziösen Anämie mit den typischen hypersegmentierten Granulozyten****Abb. 5: Knochenmarksausstrich einer hyperzellulären Erythropoese mit zahlreichen Megaloblasten sowie Riesenzellkernigen Granulozyten**

senparameter TSH und Thyroglobulin. Kinder und Erwachsene mit Jodmangel haben variabel erhöhte TSH-Werte, niedriges T4, Thyroglobulin ist üblicherweise erhöht.

Therapie/Prophylaxe

Seit 1993 wird Speisesalz jodiert und entsprechend dem Speisesalz-Gesetz unter der Bezeichnung „Vollsalz“ in den Verkehr gebracht. Nicht-jodiertes Salz muss entsprechend gekennzeichnet werden. Meersalz enthält nur in etwa so viel Jod wie nicht-jodiertes Speisesalz - eine ausreichende Jodversorgung ist daher nur durch jodiertes Meersalz gewährleistet.

Folsäure (Vitamin B₉)

Folsäure ist wichtig für Zellwachstum und Zellteilung und hat eine Schlüsselrolle bei vielen zellulären Funktionen. Ein Mangel beeinträchtigt die DNA-Synthese; in Folge kann es in der Schwangerschaft zu fetalen Fehlbildungen (Neuralrohrdefekt) kommen.

Anämie

Primär hypersegmentierte Granulozyten gefolgt von Leukopenien und Thrombozytopenien, in der Folge makrozytäre Anämien.

Hyperhomocysteinämie

Folatmangel ist die häufigste Ursache und damit sowohl ein kardiovaskulärer als auch ein neurodegenerativer Risikofaktor.

Homocystein entsteht beim Methioninabbau, zwei Prozent zirkulieren im Plasma, 70 bis 90 Prozent sind proteingebunden. Homocystein ist toxisch; daher wird der intrazelluläre Anteil durch Remethylierung zu Methionin möglichst niedrig gehalten. Dafür sind aktivierte Folsäure (Tetrahydrofolsäure) und Vitamin B₁₂ notwendig; ein Mangel führt zu Hyperhomocysteinämie. Folsäure-Supplementierung verbessert den Homocystein-Stoffwechsel, der Serum/Plasma-Homocystein-Wert wird gesenkt. Metaanalysen von Studienergebnissen zeigen eine signifikante Assoziation des Homocystein-Wertes mit einem Risiko für KHK.

Diagnostik

Ein optimaler Homocystein-Wert ist < 10 mmol/l. Der Wert steigt mit dem Alter; Männer haben durchschnittlich höhere Werte. Sehr stark erhöhte Homocystein-Werte sind meist genetisch bedingt wie zum Beispiel bei einem homozygoten Defekt im CBS-Gen (Werte zwischen 100 und 250 mmol/l, Lebenserwartung meist < 50 Jahre). Heterozygote Homocysteinämien sind häufige Ursache für die vorzeitige Entwicklung von arteriosklerotischen Veränderungen und rezidivierende Thrombosen. Punktmutationen des MTHFR-Gens finden sich besonders bei moderat erhöhten (< 30 mmol/l) Homocystein-Werten. In Deutschland, Österreich und der Schweiz sind bis zu 15 Prozent der Bevölkerung homozygote Träger und reagieren daher besonders empfindlich auf einen Folat-Mangel.

Folsäurewerte von > 5,5 ng/l sind mit hoher Wahrscheinlichkeit als ausreichend einzustufen; optimalerweise zwei Blutproben im Abstand von mehreren Tagen analysieren (Die Werte hängen stark von der aktuellen Ernährung ab). Bei Werten < 5,5 ng/l kann unter Voraussetzung eines adäquaten Vitamin B₁₂-Status von Homocystein-Werten im Normalbereich (< 10 mmol/l) ausgegangen werden.

Achtung: hohe Folsäurespiegel können einen Vitamin B₁₂-Mangel maskieren.

Substitution

Besonders in der Primärprävention kann Folsäuresubstitution zur Risikosenkung beitragen. Das Insultrisiko kann auch in der Sekundärprävention deutlich gesenkt werden. 1998 wurde in Kanada und den USA eine Folsäuresupplementierung in Form von angereicherten Getreideprodukten eingeführt, infolge dessen konnte die Insultmortalität um etwa zehn Prozent gesenkt werden.

Eine Assoziation von Homocysteinämien mit neurodegenerativen und psychiatrischen Erkrankungen wird in vielen Studien beschrieben. Bei M. Alzheimer werden Störungen des »

Tab. 1: Referenzbereich

		Serum	tägl. Bedarf/Bemerkungen
Magnesium		0,66 – 1,07 mmol/l	
Calcium		2,15 – 2,58 mmol/l	
Eisen	m	65-175 µg/dl	1 - 1,6 mg/d
	w	50-170 µg/dl	
Ferritin (Fer)	m	18-360 µg/l	manifeste Eisenmangel < 15 µg/l
	w	9-140 µg/l	
Transferrin (Tf)	m + w < 60	2,0 - 3,6 µg/l	
Kupfer	m > 19	70-140 µg/dl	20 ng/kg Erwachsene
	w > 19	68-169 µg/dl	50 ng/kg Kinder
	w > 19 mit Estrogensubst.	100-200 µg/dl	
Coeruplasmin	m + w	0.22-0.6 g/l	
Zink/Ser, Plasma		0,6-1,2 mg/l	10 µg
Selen/Ser/Plasma			40 µg
Jod (Harn)			200 µg
			Schwangere, Stillende 240 µg
TSH	m + w	0,3-3,6 mIU/l	
Tg		0,1-1 µg/l	
Folsäure	m + w	2,0 - 9,1 µg/l	400 µg DFE(Dial Folat Äqu)
Homocystein	m + w	< 10 µmol/l optimal	
Vitamin B ₁₂	m + w	211-911 ng/l	3 - 5 µg
Holo Tc		35 - 171 pmol/l	
25 OH Vit D ₃	m + w	41-100 µg/l	5 - 10 µg
Parathormon intakt	m + w	16 -65 ng/l	
Vitamin K	m + w	0,4-5,0 nmol/l	65 - 80 µg

Referenzbereiche aus „Labor und Diagnose“, Hsg Lothar Thomas, 8 Aufl. Th. Books, Verlags mbH Frankfurt/Main 2012
 Angaben zu tägl. Bedarf aus: „Rationelle Therapie in der Mikronährstoffmedizin“, Dr. Udo Böhm, Dr. Claus Muss, Uni Med Verlag AG 2011

- » Homocysteinmetabolismus als wesentlicher Faktor bei der Bildung von Beta-Amyloid und phosphorylierten TAU-Proteinen postuliert.

Man geht davon aus, dass die tägliche Folat-Aufnahme über die Nahrung mit 200 bis 300 µg deutlich unter der von den Fachgesellschaften empfohlenen Menge von 400 µg liegt (Schwangere 600 µg). Eine mittlere Zufuhr von 400 µg gewährleistet eine Optimierung aller Folat-abhängigen Stoffwechselfparameter.

Für die Schwangerschaft stehen zahlreiche Nahrungsergänzungspräparate zur Verfügung. Für die Behandlung der Folsäuremangelanämie gibt es Folsäuretablets (Folsan®). Nach drei bis fünf Tagen kann mittels täglicher Gabe von 5 mg Folsäure der Folatspeicher wieder aufgefüllt werden; danach kann eine Erhaltungstherapie von 5 mg pro Woche angeschlossen werden.

Vitamin B₁₂

Vitamin B₁₂ findet sich fast ausschließlich in tierischen Nahrungsmitteln. Die Freisetzung erfolgt durch die Magensäure, wird anschließend an den Intrinsic Factor gebunden. Die endgültige Aufnahme erfolgt über Enterozyten des Dünndarms.

Anämie

Die Anämie des (reinen) Vitamin B₁₂-Mangels ist wie beim Folatmangel hyperchrom-makrozytär mit typischen hypersegmentierten Granulozyten (Abb. 4).

Hyperhomocysteinämie

Als Symptom eines Vitamin B₁₂-Mangels beziehungsweise einer Hypomethylierung kann es in der Folge zur Entwicklung von Neuropathien und einer funikulären Myelose (Spinalerkrankung) kommen. Die neurologische beziehungsweise psychiatrische Symptomatik kann schon lange vor den charak-

teristischen Blutbildveränderungen im Vorfeld eines Vitamin B₁₂-Mangels auftreten.

Besonders alte Menschen haben durch eine verringerte Aufnahme im Zuge einer atrophen Gastritis, aber auch infolge der Abnahme der Nierenfunktion ein hohes Risiko für einen Vitamin B₁₂-Mangel. Ein erhöhtes Risiko haben auch Schwangere, die sich vegan/vegetarisch ernähren, und deren Kinder.

Diagnostik

Im Blut liegen circa 10 bis 30 Prozent Vitamin B₁₂ an Transcobalamin (Tc) gebunden als Holo-Tc vor (metabolisch aktive Vitamin B₁₂-Fraktion). Im Verdachtsfall sollte Vitamin B₁₂ bestimmt werden, bei niedrigen Vitamin B₁₂-Werten (< 400 ng/l) zusätzlich Holo-Tc, um einen latenten Vitamin B₁₂-Mangel auszuschließen. Viele der Veränderungen im Rahmen eines Vitamin B₁₂-Mangels sind reversibel; eine frühzeitige Diagnostik mit sensitiven Labortests ist daher sinnvoll.

Substitution

Um irreversible Folgeschäden zu vermeiden, ist eine möglichst frühe Substitution erforderlich. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Substitution nicht nur parenteral, sondern auch oral beziehungsweise sublingual erfolgen kann, wenn ausreichend hoch dosiert wird (1.000 bis 2.000 µg/Tag). Die Therapie einer perniziösen Anämie besteht in der parenteralen Verabreichung von 3 x 1.000 µg in der ersten Woche, 1 x 1.000 µg wöchentlich in den nächsten vier Wochen, danach 1.000 µg einmal monatlich parenteral oder 2 mg täglich oral.

Vitamin B₆

Sammelbegriff für Pyridoxin, Pyridoxal, Pyridoxamin

Bei einem schweren Vitamin B₆-Mangel kommt es zu Pellagra, Anämie. Ein milder Mangel ist assoziiert mit prämenstruellem Syndrom, Karpaltunnelsyndrom und psychiatrischen Erkrankungen.

Diagnostik

Vitamin B₆ ist Licht- und Temperatur-empfindlich. Präanalytik beachten. Die Messung erfolgt mittels Spezialmethode, HPLC beziehungsweise LS-MS/MS Serum, Plasma (Gesamt-Vitamin B₆ > 40 nmol/l)

Die Bestimmung ermöglicht nur begrenzt eine Aussage zum funktionellen Vitamin B₆-Status; der orale Methionin-Belastungstest ist besonders sensitiv (Messung Homocysteinwert unter Methionin-Belastung) – Kofaktor Homocysteinstoffwechsel.

Substitution

Achtung: Wechselwirkung mit bestimmten Medikamenten mit ungünstigen Effekten auf das zentrale Nervensystem (ZNS). Daher empfiehlt sich bei einigen Medikamenten wie zum Beispiel trizyklischen Antidepressiva, Chemotherapeutika usw. eine entsprechende Supplementierung.

Sonstige Vitamine des B-Komplexes

Vitamin B₁: Thiamin

Thiamin ist wichtig für den Aufbau von Aminosäuren und hat eine Schlüsselrolle im Energiestoffwechsel sowie im peripheren und Zentralnervensystem. Ursache eines Mangels können auch Medikamenteninteraktionen sein (zum Beispiel Digoxin, Diuretika, Kontrazeptiva, Neuroleptika)

Vitamin B₂: Riboflavin

Riboflavin ist an der Umwandlung von Pyridoxin und Folsäure in Coenzymformen beteiligt, wirkt antioxidativ und aktiviert Vitamin B₆. Ein Mangel führt zu Hautproblemen wie seborrhoischer Dermatitis, Mundwinkelrhagaden

Cholin und Betain

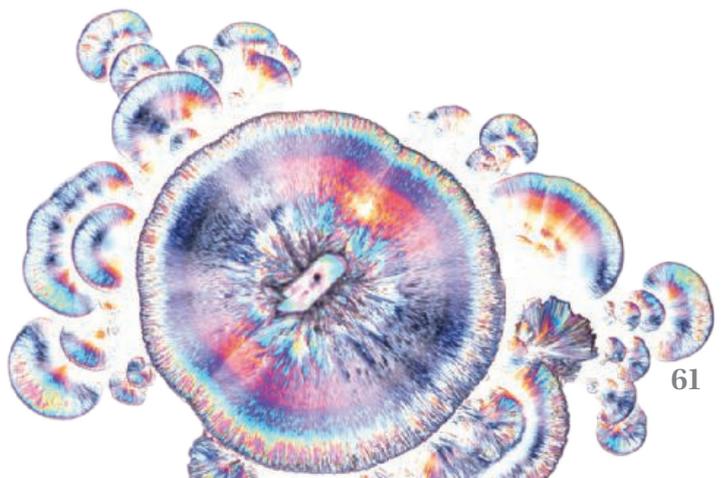
Häufig mit Vitamin B-Komplex vergesellschaftet. In der Nahrung stellt es die Hauptquelle für Methylgruppen dar. Eine Cholin-Mangeldiät verursacht Leberschäden, Cholinmangel erhöht den Homocystein-Wert; Mängel an Cholin treten besonders nach Methioninbelastung auf. Betain und Folat bewirken die Akkumulation von Homocystein. Betain und Cholin sind wichtige Metabolite im Stoffwechsel von Lipiden, Neurotransmittern und Aminosäuren.

Vitamin D

Vitamin D entsteht in der Haut aus 7-Dehydrocholesterol über Provitamine D₃ infolge einer UV-katalysierten Spaltung; Provitamin D₂ wird über die Nahrung zugeführt. Vitamin D und seine Metaboliten spielen eine wichtige Rolle im Rahmen der Calciumhomöostase und des Knochenmetabolismus.

Sekundärer Hyperparathyreoidismus: Vitamin D ist gemeinsam mit Parathormon für die physiologische Kalziumkonzentration im Blut verantwortlich. Bei einer Hypocalciämie steigert PTH die tubuläre Calciumrückresorption und aus Vitamin D₃ wird vermehrt 1,25 (OH) Vitamin D gebildet, die Calciumrückresorption steigt weiter. Parathormon stimuliert auch die Osteoklasten und damit die Kalziummobilisierung aus den Knochen.

Ursache für einen Vitamin D-Mangel sind nicht ausreichende UVB-Bestrahlung (mangelnder Aufenthalt im Freien), lichtdichte Bekleidung und der Einsatz von Sonnenschutzmitteln. Auch bei morbider Adipositas, chronisch entzündlichen Erkrankungen und vielen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sind Vitamin D-Mangelzustände häufig. »



Diagnostik von Mangelerkrankungen

» Diagnostik

Die Messung der 25 (OH) D-Konzentration im Serum erlaubt eine Beurteilung des Vitamin D-Status, wobei gleiche Plasmakonzentrationen durch Vitamin D-Rezeptor (VDR)-Polymorphismen unterschiedliche Effekte haben können. Die Wertung der Serumwerte hängt von zahlreichen individuellen Faktoren und Umweltfaktoren (Jahreszeit) ab. Zum Beispiel halten sich Personen in nördlichen Regionen mit zunehmendem Alter weniger im Freien auf, gleichzeitig nimmt die Vitamin D-Produktion durch zunehmende Atrophie der Haut und eingeschränkte Nierenfunktion ab. Generell gelten 30 ng/l als Grenzwert für eine ausreichende Versorgung; häufig werden auch deutlich höhere Werte als optimal gesehen. In Europa finden sich besonders in der kalten Jahreszeit auch bei jungen Personen häufig Werte unter 20 ng/l, die einen sekundären Hyperparathyreoidismus begünstigen. Bei alten Menschen ist ein Grenzwert von 40 ng/l anzustreben, um einen sekundären Hyperparathyreoidismus mit Knochenabbau zu verhindern.

Der Knochenumsatz ist bereits ab Werten von < 20 ng/l erhöht; die Dichte der Hüftknochen nimmt < 12 ng/l ab. Diese Zustände sind nur im Rahmen von langfristigen Substitutionsbehandlungen reversibel. Im Fall der typischen Konstellation einer Osteomalazie/Rachitis bei normalen 25 (OH) D-Spiegeln sollten 1,25 (OH)² D₃ sowie eventuell auch VDR-Polymorphismen bestimmt werden, um angeborene Stoffwechselstörungen zu erfassen.

Die Parathormon-Werte liegen bei Personen mit optimaler Vitamin D-Versorgung bei < 45 ng/l. Bei höheren Werten ist von einer suboptimalen Versorgung auszugehen. Die Diagnostik eines Vitamin D-Mangels sollte zusätzlich auch die Bestimmung des Serumcalciums, des Phosphats und des PTH sowie eine Beurteilung der Nierenfunktion umfassen.

Substitution

Bei einem Vitamin D-Mangel werden für acht Wochen täglich 6.000 IE, danach 1.500 bis 2.000 IE Vitamin D empfohlen. Davor muss das Serumkalzium bestimmt werden, da Hyperkalzämie eine Kontraindikation ist. Die Überprüfung des Therapieerfolges sollte nach vier bis sechs Wochen erfolgen. Es gibt Hinweise darauf, dass Vitamin D-Mangel die Muskelfunktion beeinflusst. Allerdings haben Studien bei alten Menschen heterogene Ergebnisse geliefert. In Meta-Analysen konnte eine Reduktion der Sturzhäufigkeit durch Vitamin D gezeigt werden. Vitamin D-Spiegel > 80 ng/l werden nur bei Vitamin D-Dosierungen von > 10.000 IE/Tag gemessen. Die Vitamin D-Toxizität wurde in der Vergangenheit sicher weit überschätzt.

Neue Studien zeigen einen großen Einfluss von Vitamin D auf die Zellproliferation. Doch auch hier ist die Studienlage in Hinblick auf eine Erniedrigung des Krebsrisikos infolge einer Supplementierung heterogen. Die beschriebenen positiven Effekte bei kolorektalen Tumoren könnten teilweise durch die verbesserte Kalziumresorption bedingt sein. Ein positiver Effekt betrifft auch das Immunsystem: Es wird postuliert, dass das saisonale Auftreten von viralen Infektionskrankheiten in Zusammenhang mit dem Vitamin D-Status stehen kann.

Vitamin K

Vitamin K ist fettlöslich – bei einem Mangel kann die Carboxylierung der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren nicht erfolgen. Für die gastrointestinale Resorption sind Gallensalze notwendig. Die Verarmung der Gallensäure im Darm führt zum Vitamin K-Mangel. Vitamin K wird auch in der Darmflora gebildet, Symptome eines Mangels können auch nach einer Antibiotikabehandlung auftreten (circa zwei Wochen später).

Hämatome, Darmblutungen und Osteoporose sind Folgen eines Mangels. Vitamin K ist wichtig für die Synthese von Gerinnungsfaktoren. Bei einem Mangel nehmen zuerst die Aktivität Faktor VII und Protein C ab, dann folgen Faktor II, Faktor X und Protein S, zuletzt Faktor IX. Vitamin K reguliert über Osteocalcin-Bildung den Knochenstoffwechsel → Risiko von Hüftfrakturen.

Diagnostik

Die Bestimmung des Plasmaspiegels ist nur eingeschränkt sinnvoll (0,4 bis 5,0 nmol/l); vielmehr sollten stattdessen Gerinnungstests durchgeführt werden: Liegt ein Mangel vor, kommt es zur Verlängerung von PTZ und aPTT.

Differentialdiagnose

Hepatozellulär bedingte verminderte Bildung von Gerinnungsfaktoren. Bei signifikanter Einschränkung der Synthesefunktion der Leber, Verminderung sämtlicher Gerinnungsfaktoren bis auf Faktor VIII.

Marcoumar zur oralen Antikoagulation ist ein Vitamin K-Antagonist.

Substitution

Leichte durch Vitamin K-Mangel verursachte Blutungen: 1–5 mg oral
Lebensbedrohliche Blutungen: 1 – 10 mg i.v.
Osteoporosetherapie: 1 – 30 mg ☉

Literatur bei den Verfassern

*) **Univ. Prof. Dr. Ursula Köller**,
Institut für Labormedizin/Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wolkersbergenstraße 1, 1130 Wien; Tel.: 01/80 110/2541; E-Mail: ursula.koeller@wienkav.at;
Dr. Martin Reichmayr,
1. Medizinische Abteilung mit Gastroenterologie/Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel

Lecture Board

Univ. Prof. Dr. Klaus Geissler;
Krankenhaus Hietzing mit Neurologischen Zentrum Rosenhügel/5. Medizinische Abteilung mit Onkologie
Univ. Prof. Dr. Ludwig Kramer, FEBGH;
Krankenhaus Hietzing mit Neurologischen Zentrum Rosenhügel/1. Medizinische Abteilung mit Gastroenterologie

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

Institut für Labormedizin; Krankenhaus Hietzing Wien

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, um zwei DFP-Punkte im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer zu erwerben. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.



www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

Faxnummer: 01/376 44 86

E-Mail: dfp@aerzteverlagshaus.at

Bitte deutlich ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!

Name:

.....

ÖÄK-Arztnummer:

.....

Adresse:

.....

E-Mail-Adresse:

.....

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für

.....

- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- < 30 31–40 41–50 51–60 > 60

Ich willige in die Zusendung von Werbematerial per Post oder E-Mail über die Produkte der Verlagshaus der Ärzte GmbH ein. Diese Einwilligung kann ich jederzeit mittels E-Mail an office@aerzteverlagshaus.at widerrufen. Informationen zum Datenschutz finden Sie auf Seite 75 oder unter www.aerztezeitung.at/kontakt/impressum

1) Welche Aussage ist bezüglich der Diagnose einer Eisenmangelanämie nicht zutreffend?

(eine Antwort richtig)

a)	Bild einer hypochromen mikrozytären Anämie
b)	Bild einer hypochromen makrozytären beziehungsweise auch normozytären Anämie
c)	Die Bestimmung des Serum/Plasma-Eisens erlaubt eine genaue Abschätzung des Eisenstatus

2) Welcher Parameter hat in der Diagnose Eisenmangel die größte Aussagekraft?

(eine Antwort richtig)

a)	Transferrin
b)	Ferritin
c)	Eisen
d)	Transferrinsättigung

3) Der Mangel an welchem Spurenelement kann Ursache für eine substitutionsresistente Eisenmangelanämie sein? (eine Antwort richtig)

a)	Kupfer
b)	Zink
c)	Chrom
d)	Selen

4) Welche Eisenpräparate haben die höchste Nebenwirkungs-Häufigkeit? (eine Antwort richtig)

a)	Eisencarboxymaltose
b)	Eisensaccharose
c)	Eisen-Dextran-Komplexe

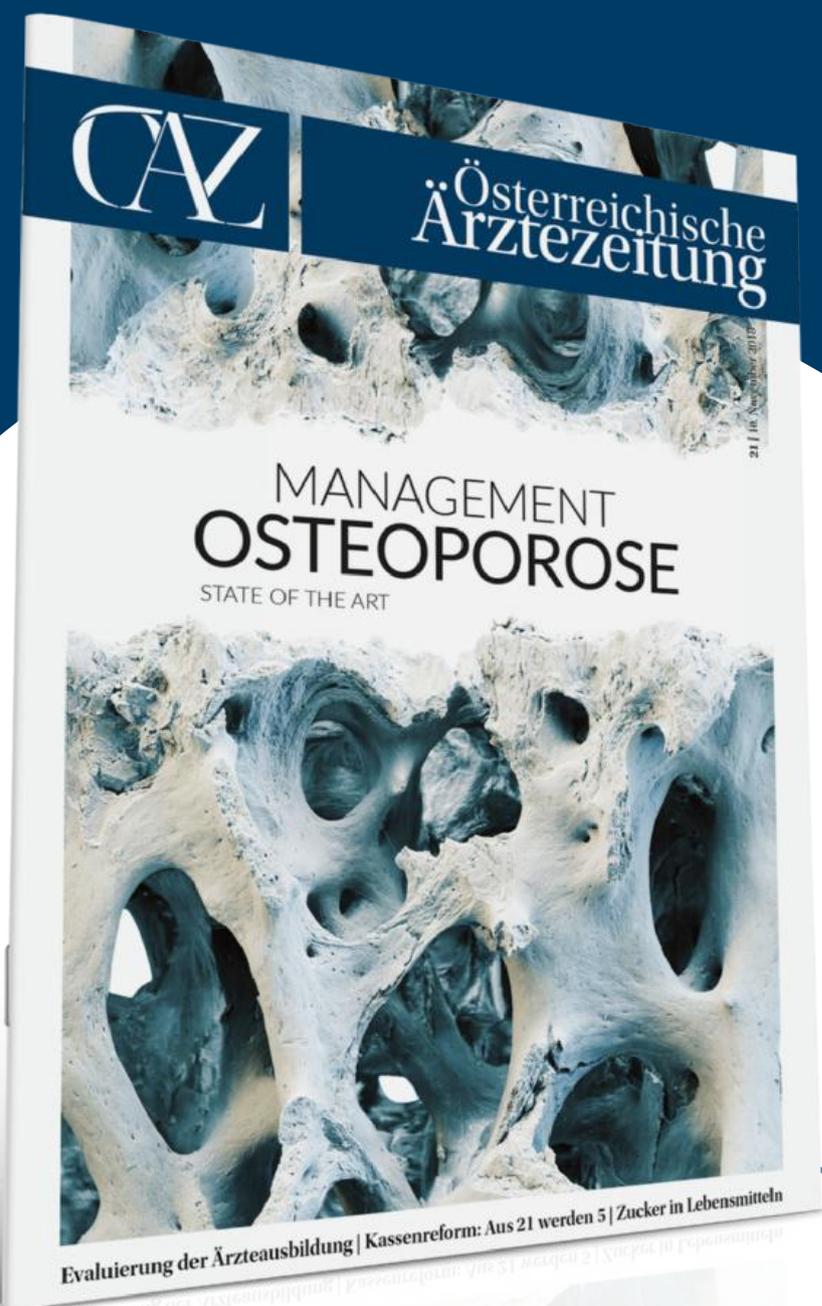
5) Welcher Parameter sollte nicht zur Messung des Therapieerfolgs einer Folsäuresubstitution verwendet werden? (eine Antwort richtig)

a)	Folsäure
b)	Vitamin-B ₁₂
c)	Ferritin
d)	Homocystein

6) In welchen Fällen ist eine Vitamin-D-Substitution kontraindiziert? (eine Antwort richtig)

a)	Vitamin-D-Werte > 20µg/dl
b)	Erhöhte Serum-Calcium-Spiegel
c)	Eingeschränkte Nierenfunktion

EIN MEDIUM 620.000 DFP-PUNKTE



hundert 620 TAUSEND

DFP-Punkte in der Österreichischen Ärztezeitung



STATE OF THE ART

Diabetes mellitus Typ 2

Im Gegensatz zum europäischen Trend wird in Österreich eine starke Zunahme an Diabetes-bedingten Todesfällen registriert. Bei der Therapie hat es in den vergangenen Jahren einen Innovationsschub gegeben: So ist in näherer Zukunft mit der Einführung von dualen Rezeptoragonisten zu rechnen. Die punktuelle Blutzucker-Selbstmessung wird durch die kontinuierliche Gewebszucker-Messung abgelöst werden.

Bernhard Ludvik*

Aktuelle Entwicklungen

Aus Mangel an validen Daten und wegen des Fehlens eines Diabetes-Registers kann die Zahl von Diabetes-Betroffenen nur geschätzt werden. In Österreich leben circa 600.000 bis 700.000 Menschen mit Diabetes mellitus, davon 90 Prozent mit einem Typ 2-Diabetes. Bis zum Jahr 2030 werden es Schätzungen zufolge 800.000 sein. Diese Entwicklung erklärt sich einerseits durch den Anstieg der Adipositas-Prävalenz infolge eines sedentären Lebensstils verbunden mit hoher Energiezufuhr, andererseits durch die Zunahme an älteren und damit suszeptiblen Menschen. In den letzten Jahren ist es vor allem in Europa durch die konsequentere Therapie des Diabetes mellitus und der assoziierten Risikofaktoren wie Hyperlipidämie und Hypertonie zur Senkung der Diabetes-Mortalität gekommen.

Für Österreich führt die EU-Kommission in ihrem Bericht aus dem Jahr 2019 allerdings eine starke Zunahme an Diabetes-bedingten Todesfällen an. Dies wird nicht nur auf die steigende Zahl an übergewichtigen und körperlich inaktiven Menschen zurückgeführt, sondern stellt der Diabetes-Versorgung insgesamt ein schlechtes Zeugnis aus. Allerdings ist unklar, wie diese Daten erhoben wurden. Die resultierenden Kosten durch Diabetes-assoziierte Folgeerkrankungen, frühzeitigen Tod und Medikamente übersteigen die finanziellen Kapazitäten aller Länder. Die weitere Alterung der Gesellschaft und die dadurch steigende Diabetes-Prävalenz verschärfen die Problematik. Dass eine initial ambitionierte Diabetes-Einstellung langfristig zu einer Verminderung der Mortalität führt, konnte bereits in der Follow-up Studie der UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) eindrucksvoll gezeigt werden. Nun liegen Erkenntnisse aus Interventionsstudien mit neuen Medikamenten vor, die nicht nur eine Verminderung von kardiovaskulären Endpunkten, sondern auch eine Verringerung der Mortalität beschreiben. In dieser Übersichtsarbeit werden neueste Entwicklungen in der Diabetologie und ein Pfad für die Leitlinien-gerechte Diabetestherapie aufgezeigt.

Krankheitsbilder

Diabetes mellitus Typ 2 ist zumindest anfangs durch einen symptomlosen beziehungsweise symptomarmen Verlauf gekennzeichnet, sodass die Erkrankung zufällig oder erst dann diagnostiziert wird, wenn bereits Beschwerden wie Visusveränderungen, unwillkürlicher Gewichtsverlust, Polyurie, Polydipsie und gehäufte – oft genitale – Infektionen auftreten. Im Extremfall kann es zur Ausbildung eines hyperosmolaren diabetischen Komas kommen, das nicht selten letal endet. Phänotypisch weisen klassische Typ 2-Diabetiker die Merkmale des Metabolischen Syndroms – erhöhter Bauchumfang über 102 cm bei Männern, über 88 cm bei Frauen, erhöhter Nüchternblutzucker über 100 mg/dl, erhöhte Triglyzeride über 150 mg/dl, erniedrigtes HDL-Cholesterin unter 40 mg/dl bei Männern, 50 mg/dl bei Frauen und erhöhter

Blutdruck über 130/85 mmHg – auf. Ist ein Elternteil Diabetiker, beträgt das Risiko, selbst zu erkranken, 40 Prozent, sind beide Elternteile an Diabetes mellitus erkrankt, acht Prozent. Somit ist die Erhebung der Familienanamnese neben der Frage nach einem stattgehabten Gestationsdiabetes oder dem Vorliegen eines Polyzystischen Ovarsyndroms ein wichtiges Instrument zur frühzeitigen Identifikation gefährdeter Personen.

Wichtigste Symptome

Gerade wegen seines zumeist schleichenden, schmerzlosen und symptomarmen Verlaufs wird der Typ 2-Diabetes immer noch zu spät erkannt. Treten Symptome wie Gewichtsverlust, Polyurie, Polydipsie und gehäufte Infektionen auf, findet sich bereits eine dekompensierte Stoffwechsellage mit nachhaltiger Schädigung der Betazellsekretion. Es gilt daher, diesen Zeitverlust von der Manifestation bis zur Diagnose so weit wie möglich zu verkürzen, um die Betazellfunktion längerfristig zu erhalten und die Diabetes-Progression zu verlangsamen.

Diagnose

Bereits vor der Manifestation des Typ 2-Diabetes findet sich ein Anstieg der Glukosewerte noch innerhalb des Normbereichs. Übersteigt der Nüchternglukose-Wert im venösen Plasma 100 mg/dl, spricht man von erhöhter Nüchternglukose. Die verschiedenen Kriterien für eine Diabetes-Diagnose sind in Tab. 1 dargestellt. Bei Personen ohne Risikofaktoren sollen ab dem Lebensalter von 45 Jahren in dreijährigem Abstand die Nüchternplasmaglukose beziehungsweise alternativ der HbA1c-Wert gemessen oder ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) »

Tab. 1: Diabetes mellitus: Diagnosekriterien

	Manifester Diabetes mellitus	Erhöhtes Diabetesrisiko
Nicht-Nüchtern („random-glucose“)	≥ 200 mg/dl + klassische Symptome ODER ≥ 200 mg/dl an 2 Tagen	–
Nüchternglukose (venöses Plasma)	≥ 126 mg/dl an 2 Tagen	≥ 100 mg/dl, aber ≤ 125 mg/dl (abnormale Nüchternglukose, „impaired fasting glucose“, IFG)
2-h-Glukose nach 75-g-OGTT (venöses Plasma)	≥ 200 mg/dl	Glukose ≥ 140 mg/dl, aber ≤ 199 mg/dl (gestörte Glukosetoleranz, „impaired glucose tolerance“, IGT)
HbA1c	≥ 6,5 % (48 mmol/mol)	≥ 5,7 % (39 mmol/mol), aber ≤ 6,4 % (46 mmol/mol)

Aus: Leitlinien für die Praxis, www.oedg.org

- » durchgeführt werden. Bei Vorliegen von Risikofaktoren für die Entwicklung eines Typ 2-Diabetes wie einer positiven Familienanamnese, einem stattgehabten Gestationsdiabetes, einem Metabolischen Syndrom oder eines Polyzystischen Ovarsyndroms muss das Screening früher stattfinden.

Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose des Typ 2-Diabetes umfasst vor allem andere Diabetesformen, allen voran Typ 1-Diabetes. Patienten mit Typ 2-Diabetes haben sehr oft eine positive Familienanamnese, sind übergewichtig beziehungsweise adipös mit viszeraler Fettverteilung, weisen Merkmale des Metabolischen Syndroms auf und sind bei Manifestation bereits etwas älter. Ein besonderer Risikofaktor ist ein stattgehabter Gestationsdiabetes. Obwohl der Typ 1-Diabetes in jedem Alter auftreten kann, sind die Patienten meist jung, schlank und weisen sonst keine kardiovaskulären Risikofaktoren auf. Eine späte Manifestation des Typ 1-Diabetes stellt der LADA (Late onset Autoimmunity Diabetes in the Adult) dar, der im Gegensatz zum Typ 2-Diabetes oft rasch eine Insulintherapie notwendig macht. Die Patienten sind meist über 30 Jahre alt und weisen zumindest einen der für den Typ 1-Diabetes spezifischen Antikörper (ICA, anti GAD 65, anti IA-2) auf. Seltener monogenetische Formen, die sich in der Jugend manifestieren, werden unter dem Begriff MODY (Maturity Onset Diabetes in the Young) zusammengefasst. Sie haben einen autosomal dominanten Erbgang, treten in der Kindheit beziehungsweise Jugend auf und benötigen sehr lange keine Insulintherapie.

Neuheiten in der Therapie

In den letzten Jahren hat die Diabetologie hinsichtlich neuer therapeutischer Möglichkeiten einen Innovationsschub erfahren, der Hoffnung zu besseren und vor allem nebenwirkungsärmeren Therapieformen gibt. Diese Medikamente greifen an verschiedenen für Diabetes mellitus relevanten pathogenetischen Mechanismen an, sodass eine Kenntnis der Pathogenese des Typ 2-Diabetes für eine rationale Therapie unabdingbar ist.

Insulinresistenz, gestörte Insulinsekretion und erhöhte Glukoseproduktion der Leber sind die wesentlichen pathogenetischen Merkmale des Typ 2-Diabetes. In letzter Zeit konnten ebenfalls eine erhöhte Rückresorption von Glukose in der Niere und eine verminderte Wirkung von Inkretinen bei Menschen mit Diabetes mellitus gefunden werden, welche aber eher als Folge denn als Ursache der Hyperglykämie anzusehen sind. Neben der genetischen Prädisposition, die besonders bei der gestörten Insulinsekretion zum Tragen kommt (nicht jedes Insulinresistente Individuum entwickelt einen Diabetes mellitus), spielt die viszerale Fettakkumulation eine wichtige Rolle bei der Ent-

wicklung der Insulinresistenz, der erhöhten hepatischen Glukoseproduktion und beim Sekretionsdefekt. Im Vordergrund steht die Vermehrung viszeralen Fettgewebes, die u.a. in Zusammenhang mit einer stimulierten Hypophysen-Nebennieren-Achse steht, da viszerale Adipozyten vermehrt Kortisolrezeptoren exprimieren, welche bei entsprechender Stimulation zur Expansion des Fettgewebes beitragen. Dies führt zur lokalen Hypoxämie, verminderter Freisetzung von Insulin-sensitivierenden Adipokinen (Adiponektin) und vermehrter Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF-alpha und Interleukin 6. Letztere haben einen ungünstigen Einfluss auf Insulinsensitivität und Insulinsekretion. Dieser Mechanismus sowie die erhöhten freien Fettsäuren erklären den „cross-talk“ zwischen Fettgewebe und Muskulatur.

Therapeutische Ziele

Entsprechend den Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) orientiert sich die Qualität der Diabetes-Einstellung am HbA1c. Die Zielwerte sind individuell im Hinblick auf Komplikationen, Lebensstil und Compliance festzulegen. Bei kurzer Diabetes-Dauer, langer Lebenserwartung ohne Vorliegen von relevanten kardiovaskulären Komorbiditäten ist ein HbA1c-Wert von sechs bis 6,5 Prozent zu empfehlen, wobei hier Medikamente ohne Hypoglykämie-Gefährdung eingesetzt werden. Prinzipiell sollte ein HbA1c-Wert unter sieben Prozent angestrebt werden, um mikrovaskuläre Komplikationen zu vermeiden. Bei Patienten mit mehreren schweren Hypoglykämien, eingeschränkter Lebenserwartung, multiplen Spätkomplikationen oder anderen Komorbiditäten sind HbA1c-Zielwerte bis acht Prozent – mitunter auch etwas höher – tolerabel.

Neben der eigentlichen antidiabetischen Therapie ist aufgrund der vorhandenen Evidenz den Lipiden und dem Blutdruck besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Prinzipiell sollte der Blutdruck bei Diabetikern unter 130-140 zu 70-85 mmHg liegen; bei Niereninsuffizienz mit Mikroalbuminurie unter 130 zu 80 mmHg. Von niedrigeren Zielwerten als 130-135 zu 80 mmHg ist prinzipiell abzuraten.

Das LDL-Cholesterin sollte unter 70 mg/dl gesenkt werden, was in den meisten Fällen mit potenten Statinen erreicht werden kann. Liegt ein kardiovaskuläres Ereignis vor, ist ein LDL-Cholesterin von unter 55 mg/dl anzustreben. Es gibt keinen schädlichen unteren Grenzwert für LDL-Cholesterin, sodass ein möglichst niedriger Spiegel angestrebt werden sollte. Bei Triglyzeriden über 200 mg/dl stellt das Non-HDL-Cholesterin einen wichtigen Zielwert dar: Er sollte unter 100 mg/dl liegen. Auf Grund der Evidenz stellen Statine die erste Wahl der Therapie dar. Thrombozytenaggregationshemmer werden in der kardiovaskulären Sekundärprävention verordnet.

Schulung

Nur der geschulte Diabetiker kann als Partner der behandelnden Ärzte, Diätologen und Diabetesberater fungieren. Die Schulung bedingt daher ein Zusammenspiel dieser Berufe – entweder individuell oder in Gruppen – und ist daher zeitaufwendig sowie personalintensiv. Strukturierte Behandlungsformen wie Disease Management Programme (Therapie Aktiv) sind eine wirksame Hilfe bei der Betreuung von Patienten mit Diabetes mellitus. Dieses Modell umfasst drei Ebenen – den Hausarzt, die Diabetes-Ambulanz beziehungsweise niedergelassene Endokrinologen und den stationären Bereich. Die Betreuung von Menschen, die an Typ 2-Diabetes leiden, obliegt prinzipiell Allgemeinmedizinerinnen, die in spezifischen Situationen (Therapieversagen, Spätschäden, Schwangerschaft) auf Ressourcen im ambulanten beziehungsweise stationären Bereich zurückgreifen können. Dieses Modell kann aber nur dann funktionieren, wenn entsprechende fachliche und zeitliche Ressourcen vorhanden sind. Es gilt, neue Modelle der Diabetesversorgung zu entwickeln, um die hohe Morbidität und Mortalität von Diabetes mellitus-Patienten in Österreich zu vermindern.

Lebensstilintervention

Die Basis der Diabetes-Therapie umfasst ernährungsmedizinische Ansätze sowie eine gesteigerte körperlichen Aktivität. Die Österreichische Diabetes Gesellschaft hat die Leitlinien zur Ernährung 2019 aktualisiert (www.oedg.org). Es handelt sich dabei um die Implementierung einer mediterranen Ernährung, die man sowohl in der Prävention als auch in der Therapie des Typ 2-Diabetes als effektiv bezeichnen kann. Die mediterrane Ernährung ist reich an Ballaststoffen, Gemüse, fettarmen Eiweißquellen (Fisch) und einfach- beziehungsweise mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Lediglich bezüglich der Kohlenhydratzufuhr ist auf den glykämischen Index zu achten, der den Blutzucker- und schließlich Insulinanstieg berücksichtigt. Hier fällt vor allem ein übermäßiger Konsum von Obst beziehungsweise Fruchtsäften und Weißmehlprodukten ins Gewicht, die eine oft übersehene Quelle an hyperglykämisch wirksamen Nahrungsbestandteilen darstellen. Ziel ist außerdem die Normalisierung des Körpergewichts, wobei man sich realistischer Weise mit dem Erreichen eines BMI von unter 27 kg/m² zufriedengeben wird. Obwohl der günstige Effekt einer strukturierten Lebensstil-Intervention in Bezug auf die Diabeseinstellung erwiesen ist, zeigen allerdings Langzeitdaten einen wenig nachhaltigen Effekt. Daher ist bei der medikamentösen Diabetestherapie gewichtsreduzierenden Antidiabetika der Vorzug zu geben.

Die Steigerung der körperlichen Aktivität umfasst nicht nur die Alltagsbewegung, sondern auch ein gezieltes Kraft- und Aus-

dauertraining. Die Umsetzung dieser Ratschläge ist bei den meist übergewichtigen beziehungsweise adipösen Diabetikern in Anbetracht lang gewohnter Usancen relativ schwierig. Daher gilt es, einfach zu befolgende Maßnahmen zu empfehlen. Hierzu eignet sich zum Beispiel Nordic-Walking als gute Methode zum Einstieg in einen körperlich aktiven Lebensstil. Prinzipiell wird in den ÖDG-Leitlinien ein Umfang mit mittlerer Intensität von ≥ 150 min pro Woche beziehungsweise mit höherer Intensität/Regelmäßigkeit von ≥ 75 min pro Woche \geq dreimal pro Woche empfohlen. Zusätzlich sollte mehr als zweimal wöchentlich ein Krafttraining erfolgen. Ein Rauchstopp ist unbedingt anzustreben, da inhalatives Rauchen nicht nur die Entwicklung eines Diabetes mellitus, sondern auch das Auftreten und die Progression von makro- und mikrovaskulären Erkrankungen fördert.

Medikamentöse Therapie

In letzte Zeit konnte das Spektrum der zur Verfügung stehenden Medikamente zur Behandlung des Typ 2-Diabetes wesentlich erweitert werden; zudem erfolgte eine Neubewertung von etablierten Substanzen. Tab. 2 gibt einen Überblick über die zusätzlich zur medikamentösen Basistherapie mit Metformin verwendeten Antidiabetika (ohne Insulin). Die Empfehlungen beziehen sich auf die ÖDG-Leitlinien, aus denen teilweise wortwörtlich zitiert wird.

Metformin senkt das HbA_{1c} um etwa 1,5 Prozent und stellt aufgrund von positiven Daten bezüglich der Reduktion kardiovaskulärer Erkrankungen seit der Publikation der UKPD-Studie die medikamentöse Ersttherapie in der Behandlung des Typ 2-Diabetes dar. Obwohl diese Daten nur bei adipösen Patienten erhoben wurden, bezieht sich die Empfehlung der diabetologischen Fachgesellschaften zum first-line Einsatz faktisch auf alle Typ 2-Diabetiker. Dies erscheint auch in Anbetracht der Auswertung von Kohortenstudien, die außerdem eine geringere Krebsinzidenz unter Metformin zeigen, gerechtfertigt. Gelegentlich kommt es zu Magenbeschwerden und Durchfall; dann muss der Wirkstoff reduziert oder abgesetzt werden. Es empfiehlt sich auf jeden Fall eine einschleichende Dosierung. Metformin darf bei Patienten mit geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) zwischen 30-45ml/min/1,73 m² bei Fehlen von anderen Risikofaktoren für Laktat-Azidosen in einer Dosierung von 1.000 mg täglich – in zwei Dosen aufgeteilt – angewandt werden. Die glomeruläre Filtrationsrate sollte zumindest alle drei bis sechs Monate kontrolliert werden. Bei interkurrierenden schweren Erkrankungen (schwere Infektionen) sowie bei Diarrhoe und Exsikkose sowie der Applikation von jodhaltigen Kontrastmitteln soll Metformin vorübergehend pausiert werden. Die Metformin-Therapie wird üblicherweise bei der Zugabe von weiteren oralen Antidiabetika im Sinne einer Kombinationstherapie beibehalten. »

» Der **Insulinsensitizer** Pioglitazon verbessert die Empfindlichkeit von Muskel- und Fettgewebe gegenüber Insulin und somit den Blutzucker über die Aktivierung des nukleären Faktors PPAR γ . Neben einer guten Wirkung auf den Blutzucker (Senkung des HbA1c um 1,5 Prozent) und einem fehlenden Hypoglykämie-Potential findet sich auch ein günstiger Effekt auf die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH). Von den bisher untersuchten Substanzen dürfte Pioglitazon – eventuell auch Metformin – als einzige Substanz die Progression eines Diabetes mellitus verzögern. Dazu passen auch die positiven Daten in der Diabetes-Prävention. In der PROACTIVE-Studie wurde außerdem eine Verminderung des Auftretens von kardiovaskulären Erkrankungen beobachtet. Dies mag durch eine Erhöhung des HDL-Cholesterins oder durch spezifische pleiotrope Effekte bedingt sein. Die IRIS-Studie (Insuline Resistance Intervention after Stroke) zeigte eine Reduktion des Risikos für das neuerliche Auftreten eines Schlaganfalls bei einer nicht-diabetischen Patientenkohorte; außerdem wurde das Diabetesrisiko verringert. Pioglitazon, der einzige Vertreter dieser Klasse, führt gelegentlich zur Flüssigkeitsretention mit dem Auftreten von Beinödemen und bei bestehender Herzinsuffizienz gegebenenfalls zum Lungenödem. Ebenso wurde über ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Makulaödems berichtet. Außerdem gibt es Hinweise für eine erhöhte Knochenfrakturrate, sodass dieses Medikament besonders bei postmenopausalen Frauen nur mit Vorsicht eingesetzt werden soll.

Sulfonylharnstoffe und Glinide fördern die Glukose-unabhängige Freisetzung von Insulin aus der Bauchspeicheldrüse und vermindern das HbA1c um ein bis zwei Prozent. Es besteht die Gefahr für Hypoglykämien sowie für eine durch die Hyperinsuli-

nämie bedingte Gewichtszunahme. Das gehäufte Auftreten von Hypoglykämien steht mit einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod in Verbindung. Außerdem mehren sich Hinweise, dass Sulfonylharnstoffe im Vergleich zu anderen Substanzen mit einer erhöhten Krebsinzidenz assoziiert sind. Dies lässt sich am ehesten durch die Hyperinsulinämie erklären, die zwar nicht die Krebsentstehung, jedoch das Tumorwachstum fördert. Aus diesen Gründen gibt es zunehmend Bedenken über den Einsatz von Sulfonylharnstoffen in der Diabetes-Therapie. Allerdings erwiesen sich Gliclazid in der ADVANCE-Studie und Glimepirid im Vergleich zu Linagliptin in der CAROLINA-Studie als sicher. Die Sulfonylharnstoffe dürften sich auch in ihrem Nebenwirkungsprofil unterscheiden, da in der GUIDE-Studie unter Gliclazid im Vergleich zu Glimepirid seltener Hypoglykämien auftraten.

Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Linagliptin und Alogliptin zählen zur Substanzklasse der **DPP-4 (Dipeptidyl-Peptidase) Hemmer oder Gliptine** und vermindern das HbA1c um 0,5 bis 1 Prozent. Ihre Wirkung besteht in der Hemmung des Abbaus von Inkretinen (vor allem Glukagon-like peptide 1, GLP-1). Dies führt nach der Nahrungszufuhr in Abhängigkeit vom Glukosespiegel zur Stimulierung der Insulinsekretion und Supprimierung der Glukagonsekretion mit konsekutiv verminderter hepatischer Glukoseproduktion. In Vergleichsstudien mit Sulfonylharnstoffen sind sie bezüglich der glykämischen Wirksamkeit gleichwertig; führen jedoch zu keinen Hypoglykämien. Außerdem haben sie keinen Einfluss auf das Körpergewicht. Bezüglich der Wirksamkeit besteht zwischen den einzelnen Vertretern dieser Substanzgruppe kein Unterschied. Bis auf Linagliptin werden sie vorwiegend renal ausgeschieden, sodass die Dosis außer bei Linagliptin

Tab. 2: Kombinationstherapie mit Metformin*

Substanzklasse	Pioglitazon	DPP-4 Hemmer	GLP-1 Agonist	SGLT-2 Hemmer
Patientenphänotyp	Insulinresistenz im Vordergrund (Viszerale Fettverteilung, NASH)	Sekretionsdefekt im Vordergrund	Adipositas, Sekretionsdefekt im Vordergrund, kardiovaskuläres Vorereignis	Übergewicht bzw. Adipositas, Hypertonie, kardiovaskuläres Vorereignis, Herz-/Niereninsuffizienz
Kein Einsatz bei	Osteoporose-Gefährdung, Gefahr der Herzinsuffizienz, Makulaödem	St.p. Pankreatitis, Herzinsuffizienz (Saxagliptin)	St.p. Pankreatitis, Gastroparese	Rezidivierenden Harnwegsinfekten bzw. genitalen Candida-Infektionen, Vorsicht bei Kombination mit Insulintherapie (euglykämische Ketoazidose)
Vorteile	Betazell-Protektion, kardiovaskulär protektiv bei St.p. Myokardinfarkt bzw. Insult, günstige Beeinflussung der NASH	Nebenwirkungsarm	Gewichtsreduktion, Verminderung von Blutdruck und Lipiden, kardiovaskulär protektiv	Gewichtsreduktion, Blutdrucksenkung, gute Wirksamkeit in Kombination mit Insulin
Unerwünschte Wirkungen	Gewichtszunahme, Ödeme, Herzinsuffizienz, Frakturen, Makulaödem	Ev. erhöhtes Risiko bei Herzinsuffizienz (Saxagliptin)	Übelkeit, Erbrechen	Harnwegsinfekte, genitale Candida-Infektionen

* Hauptcharakteristika von Medikamenten beziehungsweise zum Einsatz als First-line Therapie bei Metformin-Unverträglichkeit beziehungsweise Metformin-Kontraindikation

bei Niereninsuffizienz reduziert werden muss. Nebenwirkungen treten faktisch nicht auf. Vorsicht ist geboten beim Einsatz von Saxagliptin bei Patienten mit Herzschwäche. In Endpunktstudien konnten die Vertreter dieser Substanzklasse zwar die kardiovaskuläre Sicherheit belegen; allerdings konnten keine diesbezüglichen Vorteile gezeigt werden.

Inkretin-Mimetika oder GLP-1 Agonisten (Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid, Dulaglutid, Semaglutid) sind durch Modifikation der Struktur resistent gegen den Abbau durch DPP-4 und entfalten durch ihre Homologie mit natürlichem GLP-1 ihre Wirkung durch Bindung an den GLP-Rezeptor. Sie müssen einmal (Liraglutid, Lixisenatid) bis zweimal täglich (Exenatid) beziehungsweise einmal wöchentlich (Dulaglutid, Semaglutid, Exenatid LAR) subkutan injiziert werden. Semaglutid kann auch oral einmal täglich appliziert werden. Neben einer stärkeren Blutzucker-senkenden Wirksamkeit im Vergleich zu DPP-4 Hemmern (HbA1c-Senkung um ein bis zwei Prozent) führen sie zu einem moderaten Gewichtsverlust und einer Verbesserung des Blutdrucks und der Lipide, ohne Hypoglykämien zu verursachen. An Nebenwirkungen finden sich gelegentlich Übelkeit und Erbrechen, die jedoch mit der Zeit an Intensität und Auftreten geringer werden. Sowohl für die Verabreichung von GLP-1 Rezeptoragonisten als auch von DPP-4 Hemmern wurde – teilweise im Tierversuch – ein möglicher Zusammenhang mit dem Auftreten von Pankreatitiden suspekt. Diese Nebenwirkung konnte jedoch in den bisherigen Studienprogrammen und im Rahmen der Pharmakovigilanz nicht bestätigt werden. Für die meisten GLP-1 Rezeptoragonisten liegen positive kardiovaskuläre Endpunktstudien bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen vor; unter Liraglutid und Semaglutid kam es zu einer Senkung der Gesamtmortalität. Unter Dulaglutid konnte der kardiovaskuläre Endpunkt auch in einer Population ohne Vorereignisse, sondern lediglich mit einem hohen Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen vermindert werden. Daher empfiehlt die ÖDG die frühzeitige Kombination dieser Substanzgruppe mit Metformin bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen beziehungsweise bei solchen mit einem hohen diesbezüglichen Risikoprofil.

Die **SGLT-2 (sodium-glucose co-transporter-2) Inhibitoren oder Gliflozine** (Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin und Ertugliflozin) hemmen die Rückresorption von Glukose im proximalen Tubulus und führen zur Glukosurie im Ausmaß von 70 g. Dies entspricht einem Verlust von zirka 280 kcal pro Tag. Neben der antihyperglykämischen Wirksamkeit (HbA1c-Senkung von 0,5 bis 1 Prozent) wird das Körpergewicht um circa drei Kilogramm und der Blutdruck um 2-4 zu 1-2 mmHg gesenkt. Ein wesentlicher Vorteil dieser Substanzgruppe besteht darin, dass sie mit allen bereits verfügbaren Diabetes-Medikamenten kombiniert werden können. An Nebenwirkungen treten vor allem

bei Frauen gehäuft Pilzkrankungen im Genitalbereich, seltener Harnwegsinfekte auf. Vorsicht ist bei der Kombination mit Insulin geboten, da es bei einer Senkung der Insulindosis zum Auftreten einer euglykämischen Ketoazidose kommen kann. Diese kann auch bei schweren Erkrankungen auftreten, sodass diese Medikamente – ebenso wie übrigens RAAS-Hemmer und Metformin – pausiert werden müssen. Sämtliche untersuchte Substanzen belegen eine Verminderung der Hospitalisierung infolge einer Herzinsuffizienz. Für Empagliflozin und Canagliflozin liegen positive Daten hinsichtlich einer Verminderung des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (MACE) vor; für Empagliflozin und Dapagliflozin (hier bei Personen mit Herzinsuffizienz) auch hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität sowie der Gesamtmortalität. Alle SGLT2-Hemmer sind renoprotektiv im Sinne der Progression der diabetischen Nephropathie. Die ÖDG empfiehlt die frühzeitige Kombination von SGLT2-Hemmern mit Metformin für Patienten mit einer Herzinsuffizienz beziehungsweise einer Niereninsuffizienz sowie nach kardiovaskulären Ereignissen.

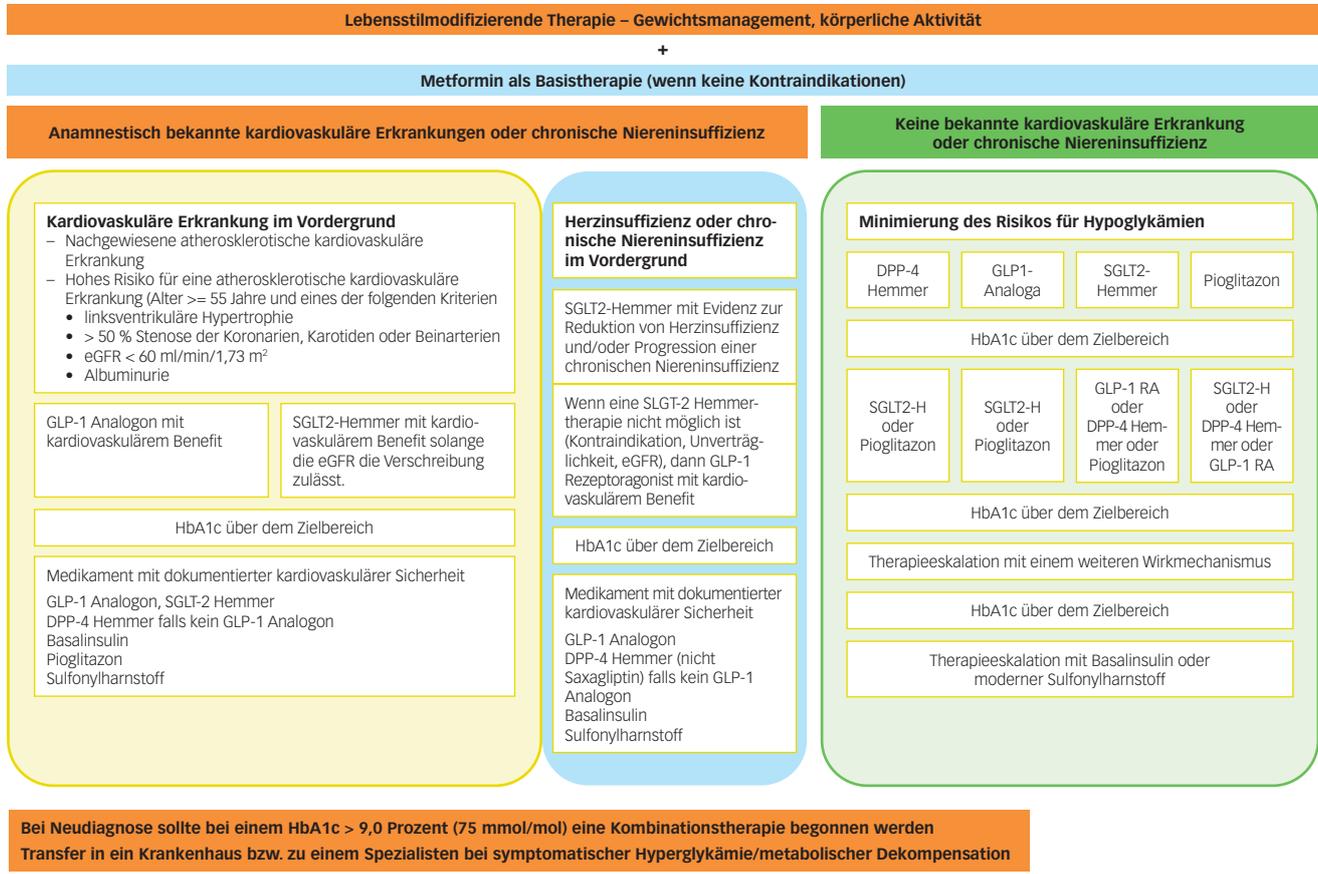
Rationale Kombinationsstrategien

Die Basis der medikamentösen Diabetes-Therapie bei Verträglichkeit und normaler Nierenfunktion stellt Metformin dar. Ist die Erweiterung des antidiabetischen Spektrums in Kombination mit anderen Medikamenten notwendig, wird Metformin beibehalten. In Abb. 1 sind die Möglichkeiten der Leitlinien-konformen Kombination dargestellt. Liegen kardiovaskuläre Erkrankungen beziehungsweise Risikokonstellationen und nephrologische Erkrankungen vor, ist gemäß den Ergebnissen der neuen Endpunktstudien eine entsprechende Priorisierung der Substanzen vorzunehmen. Die Blutzucker-senkende Wirksamkeit ist bei allen Kombinationspartnern mit Ausnahme der GLP-1 Analoga, die etwas stärker wirken, annähernd gleich. Die Wahl des zweiten Antidiabetikums wird durch phänotypische Merkmale wie Adipositas oder Überlegungen bezüglich zusätzlicher Vorteile wie kardiovaskulär günstiger oder nephroprotektiver Effekte oder dem Vorliegen von Endpunktstudien beeinflusst. Entsprechend der komplementären Wirkweise können diese Medikamente auch in Triple-Kombinationen angewandt werden, wobei SGLT-2 Inhibitoren in allen Kombinationsstrategien additiv wirksam sind.

Insulintherapie

Kann durch eine Kombination von oralen Medikamenten beziehungsweise GLP-1 Analoga das individuell vereinbarte glykämische Ziel nicht erreicht werden, ist die Einleitung einer Insulintherapie indiziert, welche das HbA1c im Schnitt um zwei Prozent reduziert. Die häufigsten Hindernisse für die zeitgerechte Einleitung einer Insulintherapie sind Gewichtszunahme, Hypo- »

Abb. 1: Leitlinien-gerechte Stufentherapie des Diabetes mellitus Typ 2



Aus: Leitlinien für die Praxis (www.oedg.org)

» glykämien und ein vermutlich erhöhtes Tumorrisiko beziehungsweise die Ablehnung subkutaner Injektionen. Es stehen jedoch verschiedene Schemata der Insulintherapie zur Verfügung, die individuell an die Bedürfnisse des Patienten, seine Komorbiditäten und nicht zuletzt die Prognose angepasst werden müssen. Prinzipiell gilt, dass die Möglichkeit der Zielwerterreichung vor allem in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung mit der Komplexität des Insulintherapieschemas zunimmt:

- BOT (Basalinsulin unterstützte Orale Therapie)
- Konventionelle Insulintherapie (zwei bis dreimal täglich Mischinsulin(analogon))
- Konventionell-intensivierte Insulintherapie (getrennte Verabreichung von Basal- und Prandialinsulin)
- Funktionelle oder Basis-Bolus-Insulintherapie

Bei der Wahl des Präparats wird aufgrund der physiologischen Pharmakokinetik vorwiegend auf Insulin-Analoga zurückgegriffen. Die ÖDG-Leitlinien empfehlen als Einstieg in die Insulintherapie die BOT, die von den Betroffenen eher akzeptiert wird und zu einer guten Senkung des Nüchtern-

blutzuckers und somit auch des HbA1c führt. Bei allen Nachteilen einer Insulintherapie sollte jedoch bedacht werden, dass der Einsatz von Insulin meist dann erfolgt, wenn die Diagnose zu spät gestellt wird.

Bariatrische/Metabolische Chirurgie

Patienten mit morbidem Adipositas (BMI über 40 kg/m²) weisen eine hohe Zahl an Begleiterkrankungen und eine verminderte Lebenserwartung auf. Die Gewichtsreduktion durch bariatrische Eingriffe vermag nicht nur das Körpergewicht stark zu senken, sondern vermindert auch Komorbiditäten und vor allem bei Diabetikern die Mortalität. Die am häufigsten verwendeten Eingriffe sind der Magenbypass und die Sleeve-Gastrektomie. Erstere kombiniert restriktive und malabsorptive Mechanismen. Beide Methoden verändern die Konzentration und das Sekretionsmuster von Hunger- und Sättigungsfaktoren, sodass sich ein von der Gewichtsreduktion unabhängiger Effekt auf den Glukosestoffwechsel findet. In einem Kollektiv der Klinik Landstraße führte die Magen-

bypass-Operation bei 73 Prozent der Betroffenen nach fünf Jahren zur Diabetes-Remission. Daher empfehlen die entsprechenden Fachgesellschaften bei Patienten mit Diabetes mellitus ab einem BMI von über 35 kg/m² die bariatrische Operation als therapeutische Option. Besonders wichtig sind die präoperative Evaluation und die ernährungsmedizinische und internistische Nachsorge, da diese Operationen einer lebenslangen Substitution von Vitaminen, Mikronährstoffen und gegebenenfalls Eisen und Eiweiß bedürfen. In diesem Sinne sollten Patienten nur in Zentren mit ausreichender Erfahrung und entsprechender Infrastruktur behandelt werden.

Neue Entwicklungen

In näherer Zukunft ist mit der Einführung von dualen Rezeptoragonisten zu rechnen, die zusätzlich zum GLP1-Rezeptor auch den Glucagon-beziehungsweise GIP (glucose dependent insulinotropic polypeptide) Rezeptor stimulieren. Die vorliegenden Daten belegen eine hervorragende antihyperglykämische Wirksamkeit sowie eine eindrucksvolle Senkung des Körpergewichts. Die Pipeline für neue antidiabetische Medikamente ist äußerst umfassend; es wäre höchst spekulativ, hier weitere besonders hoffnungsvolle Produkte herauszugreifen. In nächster Zukunft ist auch zu erwarten, dass die punktuelle Blutzucker-Selbstmessung durch die kontinuierliche Gewebezucker-Messung abgelöst wird. Diese bietet mehr Informationen wie die „time-in-range“ für die glykämische Einstellung sowie Möglichkeit zur Alarmierung bei Glukosespiegeln außerhalb eines definierten Bereichs. Außerdem ist damit zu rechnen, dass bei komplexen Insulintherapien die Pumpentechnologie auch bei Menschen mit Typ 2-Diabetes Einzug hält.

Fallgruben bei Diagnose und Therapie

Die Diagnose eines des Typ 2-Diabetes bereitet in der Regel keine wesentlichen Schwierigkeiten. Es sind lediglich die Differentialdiagnosen bezüglich des Diabetes-Typs hinsichtlich der Therapie und des Verlaufs der Erkrankung zu bedenken. Auf jeden Fall sollte bei auch nur einem typischen Symptom eine Abklärung im Hinblick auf Diabetes mellitus mit Blutzuckermessung und HbA1c-Bestimmung erfolgen. Eine Risikoeinschätzung beziehungsweise ein zusätzliches Instrument zur Diagnostik bietet der orale Glukosetoleranztest mit 75 g, bei dem der Blutzucker unbedingt aus dem venösen Plasma bestimmt werden muss.

Die wegen der Komorbiditäten notwendige Polypharmazie der Menschen, die an Diabetes mellitus leiden, erfordert neben der Kenntnis der Kontraindikationen auch ein umfassendes Wissen um Medikamenteninteraktionen. Besondere Vorsicht ist geboten bei:

Niereninsuffizienz: Metformin ist unter einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 30 ml/min kontraindiziert und muss

daher bei Verschlechterung der Nierenfunktion abgesetzt werden; außerdem muss es vor Operationen und Untersuchungen mit Kontrastmittel wegen der Gefahr einer Niereninsuffizienz pausiert werden. Sulfonylharnstoffe, Glinide und alle DPP-4 Inhibitoren mit Ausnahme von Linagliptin müssen in ihrer Dosis reduziert werden. GLP-1 Analoga können teilweise bis zu einer GFR von 15 ml/min eingesetzt werden. Pioglitazon und Linagliptin können bei Niereninsuffizienz ohne Dosis-Adaptierung weitergegeben werden. Die SGLT-2 Hemmer verlieren ihre antihyperglykämische Wirksamkeit bei zunehmender Niereninsuffizienz.

Herzinsuffizienz: Pioglitazon kann – vor allem in Kombination mit Insulin – zur Flüssigkeitsretention und Ausbildung von Ödemen führen. Daher ist sein Einsatz bei Patienten mit Herzinsuffizienz kontraindiziert. In der SAVOR-TIMI 53-Studie fand sich für Saxagliptin eine 27-prozentige Erhöhung der stationären Aufenthalte wegen Herzinsuffizienz. Dieser Befund kann durch den Wirkmechanismus nicht erklärt werden. Ebenso kann dieses Phänomen in Studien mit anderen DPP-4 Hemmern nicht bestätigt werden.

Zusammenfassend konnte in den letzten Jahren durch die Ergebnisse von relevanten Studien und der Verfügbarkeit innovativer Medikamente beziehungsweise Therapieschemata eine deutliche Verbesserung der Behandlung von Menschen, die an Diabetes mellitus leiden, und deren Lebenserwartung erzielt werden. Auf Grund der Vielzahl der antidiabetischen Medikamente ist eine individuelle Therapie, die auf den pathophysiologischen Phänotyp der Patienten sowie auf ihre Lebensqualität Rücksicht nimmt, möglich. Dieser Umstand bedingt allerdings eine zunehmende Komplexität der Diabetes-Therapie mit der Notwendigkeit einer intensiven Weiterbildung beziehungsweise Spezialisierung. ☉

Literatur beim Verfasser

***) Univ. Prof. Dr. Bernhard Ludvik,**
1. Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie, Klinik Landstraße, Juchgasse 25, 1030 Wien;
E-Mail: bernhard.ludvik@gesundheitsverbund.at

Lecture Board

Univ. Prof. Dr. Peter Fasching
5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Wiener Gesundheitsverbund, Klinik Ottakring, Wien
Univ. Prof. Dr. Rudolf Prager
3. Medizinische Abteilung für Stoffwechselmedizin und Nephrologie, Krankenhaus Hietzing, Wien

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

1. Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie/Wiener Gesundheitsverbund Klinik Landstraße

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, um zwei DFP-Punkte im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer zu erwerben. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.



www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

Faxnummer: 01/376 44 86

E-Mail: dfp@aerzteverlagshaus.at

Bitte deutlich ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!

Name:

.....

ÖÄK-Arztnummer:

.....-.....

Adresse:

.....

E-Mail-Adresse:

.....

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für

- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- < 30 31–40 41–50 51–60 > 60

Ich willige in die Zusendung von Werbematerial per Post oder E-Mail über die Produkte der Verlagshaus der Ärzte GmbH ein. Diese Einwilligung kann ich jederzeit mittels E-Mail an office@aerzteverlagshaus.at widerrufen. Informationen zum Datenschutz finden Sie auf Seite 75 oder unter www.aerztezeitung.at/kontakt/impressum

1) Folgende Aussagen zu SGLT-2 Inhibitoren sind zutreffend: (zwei Antworten richtig)

a)	Sie sind nephroprotektiv.
b)	Sie erhöhen die Gefahr einer Herzinsuffizienz.
c)	Sie sind nach einem Herzinfarkt kontraindiziert.
d)	Sie sollen bei interkurrenten Erkrankungen pausiert werden.

2) Folgende Aussagen zu GLP-1 Rezeptoragonisten sind zutreffend: (zwei Antworten richtig)

a)	Sie können die Mortalität vermindern.
b)	Sie sind nur in der Sekundärprävention indiziert.
c)	Sie senken das Körpergewicht.
d)	Sie führen zu genitalen Candida-Infektionen.

3) Folgende Medikamente sind bei Herzinsuffizienz kontraindiziert: (zwei Antworten richtig)

a)	Pioglitazon
b)	Saxagliptin
c)	SGLT2-Inhibitoren
d)	Sulfonylharnstoffe

4) Bei Vorliegen eines atherosklerotischen Ereignisses sind für folgende Medikamente nach der Erstlinien-Therapie mit Metformin kardiovaskuläre Vorteile zu erwarten: (drei Antworten richtig)

a)	SGLT2-Hemmer
b)	Sulfonylharnstoffe
c)	GLP1-Rezeptoragonisten
d)	Pioglitazon

5) Bei Patienten mit Typ 2-Diabetes mit einer GFR zwischen 15 und 30 ml/min sollen folgende Medikamente nicht verordnet werden: (zwei Antworten richtig)

a)	Pioglitazon
b)	Metformin
c)	SGLT2-Inhibitoren
d)	GLP1-Rezeptoragonisten

6) Bei folgenden Medikamenten kann eine Gewichtsreduktion erwartet werden: (zwei Antworten richtig)

a)	SGLT-2 Hemmer
b)	Pioglitazon
c)	GLP1-Rezeptoragonisten
d)	Insulin