

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von
H.-C. Diener
R. Gugler
K. Kochsiek
F. Lammert
E. Mutschler
C. Unger

S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen



Aktuelles zu Reiseimpfungen

Clostridium-difficile-Infektion:
Neue Therapieoption mit Fidaxomicin

Hepatitis-C-Infektion:
Behandlungserfolge auch ohne Interferon

Schmerztherapie:
Tapentadol – eine neue Behandlungsoption

Notizen

6

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
29. Jahrgang · Heft 6
Juni 2011

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Frank Lammert, Hornburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thevs †

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)
Dr. med. Mirjam Tessmer
Dr. Tanja Liebing
Birgit Hecht
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Neuherberg
Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2010
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Morbus Crohn – geht der therapeutische Ehrgeiz zu weit? 175

Übersichten

Egid Strehl und Heidegün Blümle, Freiburg

S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen 176

Aktuelle Empfehlungen für die Therapie unkomplizierter bakterieller Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen

Zertifizierte Fortbildung



Martin Alberer, Karl-Heinz Herbinger und Hans Dieter Nothdurft, München

Aktuelles zu Reiseimpfungen 187

Klinische Studie

Clostridium-difficile-Infektion: Neue Therapieoption mit Fidaxomicin 194

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung

Hepatitis-C-Infektion: Behandlungserfolge auch ohne Interferon 196

Therapiehinweise

Thromboseprophylaxe: Niedermolekulares oder unfraktioniertes Heparin? – Herzkatheter: Zugang über A. femoralis oder A. radialis gleichwertig 197

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Anaphylaktischer Schock: Die sofortige Therapieeinleitung ist essenziell – Epileptische Anfälle auf der Intensivstation: Die Therapie orientiert sich am Anfallstyp – Moderne Schmerztherapie: Tapentadol – eine neue Behandlungsoption 200

Notizen

205

Impressum

208

Morbus Crohn – geht der therapeutische Ehrgeiz zu weit?

Unbestritten hat die immunsuppressive Therapie inklusive Biologika die therapeutischen Möglichkeiten bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wesentlich bereichert. Durch den Einsatz dieser Substanzen kann heute bei einer größeren Zahl von Patienten mit einem ansonsten therapieresistenten Verlauf eine dauerhafte Remission erreicht werden, als dies früher der Fall war. Für Patienten mit Morbus Crohn geht es dabei auch darum, einen operativen Eingriff nach Möglichkeit zu verhindern.

Doch wo viel Licht ist, gibt es auch Schatten. So wird gerade von Chirurgen mit zunehmender Deutlichkeit die Frage aufgeworfen, ob im Zeitalter moderner immunsuppressiver Therapiestrategien die Rate an operativen Eingriffen bei Ileozökalbefall wirklich abgenommen habe. Bei einem Symposium anlässlich des diesjährigen Internistenkongresses in Wiesbaden wurde dies zumindest von chirurgischer Seite verneint. Es seien heute allerdings häufiger ausgedehntere Eingriffe zur Entfernung enteraler Fisteln notwendig. Man müsse befürchten, dass bei einer nur partiell wirksamen medikamentösen Therapie mit weiterhin schwelender Erkrankung häufiger langfristige Komplikationen wie Fisteln und Strikturen auftreten könnten. Laparoskopische Ileozökalresektionen seien heute vergleichsweise einfache Eingriffe mit niedriger Morbidität und langfristigem Erfolg: Bei 60% der operierten Patienten komme es innerhalb von sieben Jahren nicht zu einem klinischen Rezidiv und nur 10% der Patienten müssten innerhalb dieses Zeitraums erneut operiert werden.

Eine klare Operationsindikation besteht bei Morbus Crohn immer dann, wenn eine konservativ nicht beherrschbare Ileussituation, eine Perforation oder eine nicht beherrschbare Blutung vorliegt. Dagegen sind Patienten mit medikamentös gut behandelbarer inflammatorischer Ileokolitis sicherlich primär keine Kandidaten für eine operative Therapie. Doch das Problem im klinischen Alltag ist, dass auch mittels moderner bildgebender Diagnostik die anatomische Situation nicht immer zuverlässig dahingehend beurteilt werden kann, ob das inflammatorische Geschehen überwiegt oder bereits narbig-strikтуриerende Veränderungen eingetreten sind, bei denen eine Eskalation der medikamentösen Therapie kaum erfolgreich sein dürfte. Im Zweifelsfall empfiehlt sich ein konservativer Therapieversuch. Doch die kritische Frage muss erlaubt sein, ob immer der gesamte medikamentöse Algorithmus durchlaufen werden muss, bevor die Indikation für eine Ileozökalresektion gestellt werden kann.

Auch wenn manche Gastroenterologen ihre chirurgischen Kollegen mitunter als Störenfriede oder Spielverderber empfinden, nachdenklich stimmen sollten ihre Argumente sie aber doch, auch wenn der medizinische Zeitgeist eher in Richtung „maximale medikamentöse Therapie“ weht. Denn auf die Frage „Sollten Morbus-Crohn-Patienten mit Ileozökalbefall eher früh oder eher spät operiert werden?“ kann es nur eine Antwort geben: Sie sollten dem Chirurgen zum richtigen Zeitpunkt vorgestellt werden. Doch wann der richtige Zeitpunkt ist, darüber werden Gastroenterologen und Viszeralchirurgen sicherlich auch weiterhin lebhaft und kontrovers diskutieren.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Quelle

Symposium der Falk-Foundation e.V. Freiburg im Rahmen des 117. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 29. April 2011.

S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen

Aktuelle Empfehlungen für die Therapie unkomplizierter bakterieller Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen

Egid Strehl und Heidegun Blümle, Freiburg

Nach den Empfehlungen der S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen (HWI) sind Fosfomycin-Trometamol und Nitrofurantoin Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der unkomplizierten Zystitis bei nicht schwangeren Frauen. Penicillinderivate, Cephalosporine oder Fosfomycin-Trometamol werden bei Schwangeren, Fluorchinolone bei Männern für die Erstbehandlung empfohlen.

Die Therapie der Pyelonephritis sollte bei Frauen und Männern bevorzugt mit Fluorchinolonen erfolgen, bei Schwangeren mit Cephalosporinen der Gruppen 2 und 3.

Die Behandlungsempfehlungen für ansonsten gesunde Frauen in der Prä- und Postmenopause sowie für Nichtdiabetiker und Diabetiker mit stabiler Stoffwechsellage unterscheiden sich nicht. Eine Urinkultur sollte nicht routinemäßig, sondern nur bei entsprechender Indikation (z. B. bei Anzeichen einer rezidivierenden Harnwegsinfektion bei ambulanten Patienten, zur gezielten Suche in der Schwangerschaft oder bei Immunsuppression) angelegt werden.

Kenntnisse über die lokale Resistenzrate des Erregerspektrums sollten bei der Therapieauswahl berücksichtigt werden, insbesondere bei der Anwendung von Fluorchinolonen und Cotrimoxazol bzw. Trimethoprim. Die Leitlinienempfehlungen zielen vor allem darauf ab, Patienten mit Harnwegsinfektionen möglichst kurz, aber effektiv zu therapieren.

Arzneimitteltherapie 2011;29:176–84.

Neuere Studien zur Behandlung der unkomplizierten Harnwegsinfektionen (HWI) bei Frauen ergaben, dass infolge der fortschreitenden Resistenzentwicklung bei uropathogenen Bakterien eine Änderung der Therapieempfehlungen erforderlich ist. In der 2010 veröffentlichten, aktuellen „S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen“ wurden diese Erkenntnisse berücksichtigt. Die Leitlinie umfasst Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten und wurde im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) durch Vertreter verschiedener Fachgesellschaften, unter anderem der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU; federführend), erstellt. Aus den neuen Therapieempfehlungen resultieren wichtige Änderungen bei der Verschreibung von Antibiotika, vor allem bei der empirischen Therapie der unkomplizierten Harnwegsinfektionen. Die nächste Überprüfung der Leitlinie ist für das Jahr 2015 geplant.

Begriffserläuterungen

Harnwegsinfektionen zählen zu den häufigsten bakteriellen Erkrankungen, insbesondere bei Frauen. Eine Harnwegsinfektion wird definitionsgemäß als *unkompliziert* eingestuft, wenn im Harntrakt keine relevanten anatomischen oder funktionellen Anomalien, keine klinisch

bedeutsamen Nierenfunktionsstörungen und keine relevanten Begleiterkrankungen vorliegen, die eine schwere Harnwegsinfektion oder gravierende Komplikationen begünstigen [2]. Dabei wird zwischen der unteren Harnwegsinfektion (Zystitis) und der oberen Harnwegsinfektion (Pyelonephritis) unterschieden. Der Verdacht auf eine *akute Zystitis* besteht, wenn sich die Symptome nur auf den unteren Harntrakt begrenzen, beispielsweise neu aufgetretene Dysurie (schmerzhafte Miktion), Pollakisurie (häufige Miktion), imperativer Harndrang (Harndrang bei unphysiologisch geringer Blasenfüllung) sowie Schmerzen oberhalb der Symphyse. Sind Flankenschmerz, ein klopfschmerzhaftes Nierenlager und/oder Fieber ($> 38^\circ\text{C}$) Teil der akuten Symptomatik, wird eine *Pyelonephritis* angenommen [2]. Für das diagnostische und therapeutische Vorgehen wichtig ist die Unterscheidung einer *klinisch symptomatischen Harnwegsinfektion* von einer *asymptomatischen Bakteriurie*. Der Begriff „asymptomatische Harnwegsinfektion“ sollte nicht mehr verwendet werden [2].

Von einer *rezidivierenden Harnwegsinfektion* wird gesprochen, wenn eine Rezidivrate von ≥ 2 symptomatischen Episoden pro Halbjahr oder ≥ 3 symptomatischen Episoden pro Jahr vorliegt [2].

Prof. Dr. Egid Strehl, Heidegun Blümle, Apotheke des Klinikums der Universität, Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg, E-Mail: egid.strehl@klinikum.uni-freiburg.de

Infokasten 1: Leitlinien

Leitlinien sind als Orientierungshilfen und Therapieempfehlungen für die Praxis gedacht und im Gegensatz zu Richtlinien nicht verbindlich, das heißt, ihre Anwendung ist nicht einklagbar. Leitlinien werden auf der Basis aktueller Erkenntnisse aus Wissenschaft, Forschung und Behandlungsroutine erstellt und sollen ein Wegweiser für eine möglichst rasche und effiziente Behandlung sein. Sie entstehen im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ) für die Bundesärztekammer und die Kassenärztliche Bundesvereinigung und werden von den beteiligten medizinischen Fachgesellschaften, Berufsverbänden und teilweise auch von Patientenverbänden erarbeitet. Leitlinien werden je nach Zusammensetzung des Leitliniengremiums, der Evidenzbasierung und der zur Erstellung verwendeten Methodik in die vier Klassen S1, S2e, S2k und S3 eingeteilt. S1-Leitlinien repräsentieren die niedrigste Stufe im Erstellungs- und Konsensverfahren, S3-Leitlinien die höchste Stufe. Entsprechend gelten S3-Leitlinien heute als „Goldstandard“ [1].

Hinsichtlich Diagnostik und Therapieempfehlungen der unkomplizierten Harnwegsinfektionen und asymptomatischen Bakteriurie unterscheiden die Autoren der S3-Leitlinie fünf unterschiedliche Patientengruppen:

- Ansonsten gesunde, nicht schwangere Frauen in der Prämenopause („Standardgruppe“)
- Ansonsten gesunde Schwangere
- Ansonsten gesunde Frauen in der Postmenopause
- Ansonsten gesunde jüngere Männer
- Ansonsten gesunde Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage

Diagnostik der Harnwegsinfektion

Im Rahmen der Diagnostik einer Harnwegsinfektion sowie zur Abschätzung des Schweregrads sind beim Patienten Symptome wie Dysurie, Pollakisurie, imperativer Harnrang, verstärkte oder neu aufgetretene Inkontinenz, Makrohämaturie, suprapubischer Schmerz, Flankenschmerz, Fieber, Geruch und/oder Trübung des Urins, frühere Harnwegsinfektionen, auffälliger pathologischer Fluor vaginalis, vaginale Irritationen und Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf abzuklären [2]. Die Verfasser der S3-Leitlinie stellen jedoch fest, dass die Fehlerquote einer Diagnosestellung allein aufgrund klinischer Kriterien bei bis zu einem Drittel liegt und auch durch die Verwendung von Urinreststreifen nur unwesentlich reduziert werden kann. Eine maximale diagnostische Genauigkeit kann nur durch zusätzliche Anfertigung einer quantitativen Urinkultur erreicht werden, die daher als „Goldstandard“ bei der Diagnostik der Harnwegsinfektion gilt.

Bei der Uringewinnung sollte darauf geachtet werden, den Mittelstrahlurin aufzufangen und wenn möglich durch vorherige Reinigung der Genitalregion mit Wasser das Risiko der Kontamination des Urins durch Urethral- und/oder Umgebung flora zu minimieren. Die Urinproben sollten unverzüglich verarbeitet werden. Ist dies nicht möglich, muss die Urinprobe bei 2 bis 8 °C gekühlt gelagert und am darauffolgenden Tag verarbeitet werden. Infolge der Lagerung kann

sich allerdings die Erregerzahl verändern. Eine routinemäßige Durchführung einer Urinkultur wird jedoch nicht empfohlen, da dies zum einen ökonomisch nicht sinnvoll und zum anderen im Alltag nicht praktikabel ist. Wird beispielsweise bei ansonsten gesunden, nicht schwangeren Frauen aufgrund der Symptomatik eine unkomplizierte Zystitis angenommen, sind keine weiteren diagnostischen Verfahren erforderlich. Handelt es sich jedoch um die Erstmanifestation einer akuten Harnwegsinfektion oder ist die Patientin dem Arzt bislang nicht bekannt, sollte grundsätzlich eine symptombezogene ärztliche Untersuchung einschließlich Anamnese, körperlicher und Urinuntersuchung (ggf. Mikroskopie) durchgeführt werden [2]. Weitere Indikationen zur Anfertigung einer Urinkultur sind in **Tabelle 1** zusammengefasst; in **Abbildung 1** ist das empfohlene diagnostische und therapeutische Vorgehen bei symptomatischen Patienten in Form eines Entscheidungsbaums dargestellt. Bei komplizierten Krankheitsfällen können zusätzlich zu Anamnese, körperlicher Untersuchung und Urinkultur noch weitere Verfahren wie Sonographie (z. B. bei Verdacht auf Pyelonephritis in der Schwangerschaft) und Endoskopie erforderlich sein [2].

Ergebnisse aus der ARES- Studie in der S3-Leitlinie

In die ARES- Studie (Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis) wurden knapp 4400 Frauen zwischen 18 und 65 Jahren mit Symptomen einer unkomplizierter Zystitis eingeschlossen. Die Patienten

Tab. 1. Indikationen zur Urinkultur [2]

A. Asymptomatische Patienten
<ul style="list-style-type: none"> • Leukozyturie, Hämaturie oder positiver Nitrit-Test bei Patienten mit spezifischen Risikofaktoren/Zustand nach Nierentransplantation, vesikoureteraler Reflux • Nach Beendigung der Antibiotikatherapie bei Schwangeren, Männern, Pyelonephritis und komplizierten Harnwegsinfektionen
B. Symptomatische Patienten
<ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten mit klinischem Verdacht auf Harnwegsinfektion, außer bei Frauen mit unkomplizierter Zystitis • Anzeichen einer rezidivierenden Harnwegsinfektion bei ambulanten Patienten • Anzeichen einer Harnwegsinfektion mit disponierenden Faktoren, z. B. komplizierte Harnwegsinfektion bei ambulanten Patienten • Anzeichen jeder Art einer nosokomialen Harnwegsinfektion • Fortbestehen der Symptome unter/nach Antibiotikatherapie • Fieber oder Sepsis unklarer Genese
C. Gezielte Suche bei speziellen klinischen Indikationen
<ul style="list-style-type: none"> • Vor und nach interventionellen Eingriffen an den Harnwegen • In der Schwangerschaft (einmaliges Screening mittels Urinuntersuchung einschließlich Kultur; vorzugsweise am Ende des 1. Trimenons) • Bei Immunsuppression • Bei neurogenen Harnblasenentleerungsstörungen, z. B. Meningomyelozele • Bei unklaren Abdominalbeschwerden oder Flankenschmerz

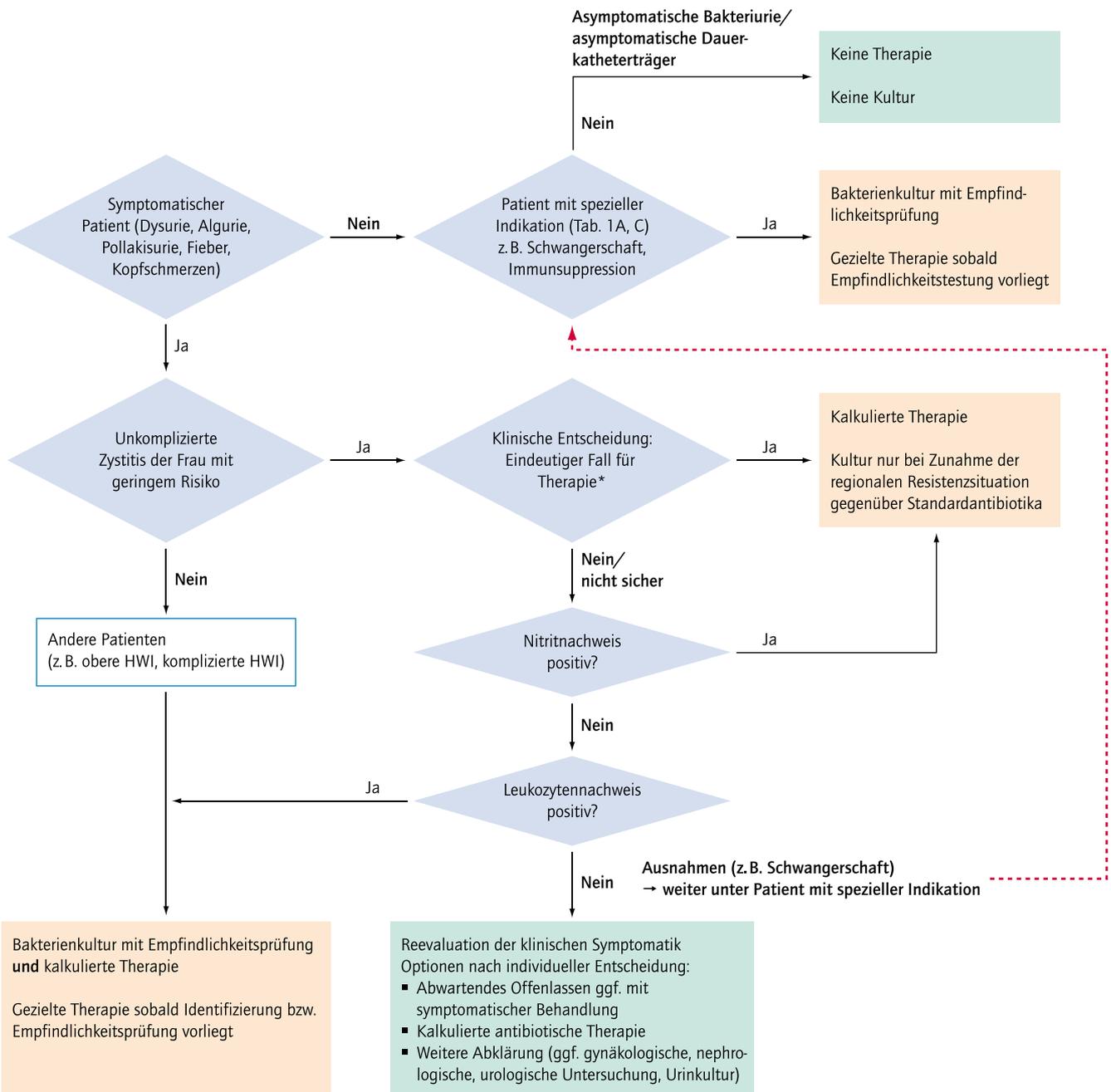


Abb. 1. Diagnostik und Therapie bei symptomatischen Patienten mit (Verdacht auf) Harnwegsinfektion (nach [2])

HWI: Harnwegsinfektion; Stix: Teststreifenverfahren (Schnelltest); * handelt es sich um eine Erstmanifestation einer Harnwegsinfektion oder ist die Patientin dem Arzt nicht bekannt, sollte grundsätzlich eine symptombezogene ärztliche Untersuchung inklusive Anamnese, körperlicher Untersuchung und Urinuntersuchung (ggf. mit Mikroskopie) erfolgen

tinnen wurden in neun europäischen Ländern, darunter auch Deutschland, und in Brasilien rekrutiert. Untersucht wurden das Erregerspektrum der genommenen Urinproben und die Empfindlichkeit der Erreger gegenüber den zur Behandlung eingesetzten Antibiotika. In die Analyse gingen die Daten von 4 264 Patientinnen ein [3]. Escherichia coli war mit 76,7% sowohl bei den Patientinnen aus Deutschland als auch im Gesamtkollektiv der am häufigsten vorkommende Erreger bei der unkomplizierten Zystitis. In großem Abstand folgten Proteus mirabilis (Deutschland: 4,7%; gesamt: 3,4%), Staphylococcus saprophyticus (2,8% bzw. 3,5%) und Klebsiella pneumoniae (2,5% bzw. 3,5%). Die übrigen gefundenen Erreger waren selten

und spielen demnach eine untergeordnete Rolle. Enterokokken wurden zwar in 2,5% bzw. 4,1% der Urinproben nachgewiesen, meist handelte es sich in diesen Fällen jedoch um Mischinfektionen, so dass ihre Pathogenität bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen unsicher erscheint [2]. Das gesamte Erregerspektrum der Patientinnen aus Deutschland ist in Tabelle 2 zusammengefasst. In der ARESC-Studie wurde die Empfindlichkeit von Escherichia coli und dem gesamten Erregerspektrum gegenüber neun verschiedenen Antibiotika untersucht. Die Ergebnisse wurden in den Therapieempfehlungen der neuen S3-Leitlinie berücksichtigt. Es ergaben sich eklatante Unterschiede in der Aktivität der untersuchten Substanzen:

Tab. 2. Erregerspektrum bei Frauen mit unkomplizierter Zystitis nach der ARESC-Studie für Deutschland [2]

Erreger	Patientinnen [n]	Anteil [%]
Escherichia coli	243	76,7
Proteus mirabilis	15	4,7
Klebsiella pneumoniae	8	2,5
Enterobacter spp.	4	1,3
Citrobacter spp.	2	0,6
Andere Enterobacteriaceae	5	1,6
Staphylococcus saprophyticus	9	2,8
Staphylococcus aureus	7	2,2
Andere Koagulase-negative Staphylokokken	14	4,4
Enterococcus spp.	8	2,5
Streptococcus spp.	2	0,6
Gesamt	317	100

Für Deutschland wies Fosfomycin-Trometamol mit 97,9% (96,1%) die höchste Aktivität gegen Escherichia coli (Gesamterregerspektrum) auf. An zweiter Stelle folgte Mecillinam mit 97,5% (97,5%); Mecillinam ist jedoch nur in Österreich und Skandinavien zugelassen und spielt deshalb in der deutschen Verordnungspraxis keine Rolle. Die Ergebnisse zu den übrigen untersuchten Antibiotika sind in Tabelle 3 aufgeführt [2].

Zu den Ergebnissen aus der ARESC-Studie führen die Verfasser der S3-Leitlinie ergänzende Resultate einer weiteren deutschen Untersuchung aus der Allgemeinpraxis bei Patientinnen mit unkomplizierten und komplizierten Harnwegsinfektionen an. In dieser Studie hatte man Urinkulturen von 430 erwachsenen Frauen (mittleres Alter 53 Jahre) mit Symptomen einer unteren Harnwegsinfektion untersucht. Häufigster Erreger war mit 68% Escherichia coli, gefolgt von Enterococcus faecalis und Proteus spp. (jeweils 10%). Für E. coli wurden gegenüber Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, oralen Cephalosporinen der Grup-

pe 1 (Cefadroxil, Cefaclor, Cefalexin), Trimethoprim und Cotrimoxazol Resistenzraten von 25 bis 40% festgestellt, gegenüber Fluorchinolonen von 9%, gegenüber Nitrofurantoin von 2% und gegenüber oralen Cephalosporinen der Gruppe 3 (Ceftibuten, Cefpodoximproxetil, Cefixim) von 3%. Die Resistenzraten gegenüber den meisten Antibiotika waren bei komplizierten Harnwegsinfektionen 2- bis 5-mal höher und stiegen mit zunehmendem Alter der Patientinnen [2, 5].

Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Antibiotikatherapie bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen

Zwar ist die Spontanheilungsrate der *akuten unkomplizierten Zystitis* mit 30–50% nach einer Woche sehr hoch, jedoch klingen die klinischen Symptome unter einer antibiotischen Therapie schneller ab und auch die Erregerelimination erfolgt (bei empfindlichen Erregern) rascher, weshalb auch bei der akuten unkomplizierten Zystitis eine Antibiotika-Therapie generell empfohlen wird (Minderheitenvotum der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin: Sie hält bei einer akuten unkomplizierten Zystitis beispielsweise die alleinige symptomatische Therapie für eine vertretbare Alternative zur sofortigen antibiotischen Behandlung). Die Behandlung sollte unter anderem im Hinblick auf die Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die Patienten-Compliance und den Selektionsdruck für resistente Erreger der lokalen Standortflora (periurethral, vaginal, fäkal) von möglichst kurzer Dauer sein und mit einem entsprechend geeigneten Antibiotikum erfolgen [2].

Bei der *Pyelonephritis* herrscht Einigkeit darüber, so früh wie möglich mit der Antibiotika-Therapie zu beginnen, um eine Schädigung der Niere zu vermeiden.

Schwangere und Patientinnen, die sich einem operativem Eingriff im Harntrakt unterziehen müssen, sollten auf *asymptomatische Bakteriurien* hin untersucht und gegebenenfalls antibiotisch behandelt werden, da sich bei diesen Patientengruppen sonst das Infektionsrisiko vergrößert.

Nach den Empfehlungen der S3-Leitlinie sollte generell eine orale Antibiotika-Therapie bevorzugt werden.

Tab. 3. Anzahl und prozentualer Anteil sensibler und resistenter Stämme von Escherichia coli und dem gesamten Erregerspektrum bei Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis, die in Deutschland an der ARESC-Studie teilgenommen hatten [2]

Antibiotikum	Escherichia coli				Gesamtes Erregerspektrum			
	Sensibel		Resistent		Sensibel		Resistent	
	Anzahl [n]	Anteil [%]	Anzahl [n]	Anteil [%]	Anzahl [n]	Anteil [%]	Anzahl [n]	Anteil [%]
Ampicillin	144	59,2	85	34,9	157	56,6	105	37,9
Amoxicillin/Clavulansäure	215	88,8	3	1,2	241	87,0	9	3,2
Cefuroxim	222	91,3	1	0,4	274	89,2	7	2,2
Ciprofloxacin	232	95,4	11	4,5	291	92,3	21	6,6
Cotrimoxazol	180	74,0	63	25,9	227	73,9	80	26,0
Fosfomycin	238	97,9	2	0,8	274	96,1	4	1,4
Mecillinam	235	97,5	3	1,2	235	97,5	3	1,2
Nalidixinsäure	220	90,5	23	9,4	251	90,6	26	9,3
Nitrofurantoin	232	95,4	11	4,5	272	86,3	15	4,7

Für die empirische Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis wird eine Empfindlichkeitsrate von > 80 % empfohlen, für die Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis sollte die Empfindlichkeitsrate > 90 % betragen.

Antibiotika-Auswahl

Für die Antibiotika-Auswahl haben die Autoren der S3-Leitlinie mehrere Kriterien festgelegt. Zu beachten sind das individuelle Risiko des Patienten, das Erregerspektrum und die Antibiotika-Empfindlichkeit, die Effektivität der antimikrobiellen Substanz, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten und/oder bei der Allgemeinheit. Außerdem werden die behandelnden Ärzte aufgefordert, sich über die lokale Resistenzsituation zu informieren, um einen optimalen Einsatz der Antibiotika gewährleisten zu können. Dazu sollten nationale Studien, aber auch in der eigenen Praxis gemachte Beobachtungen bzw. durch das beauftragte Labor durchgeführte Auswertungen herangezogen werden [2].

Zur Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen stehen verschiedene Antibiotika zur Verfügung (Handelsnamen-Beispiele für die in der Leitlinie empfohlenen Arzneistoffe siehe **Tabelle 6** am Ende des Beitrags). In der S3-Leitlinie wurden sie anhand aktueller Empfindlichkeits-/Resistenzraten neu bewertet und entsprechende Empfehlungen für die Praxis daraus abgeleitet:

Aminopenicilline ± Beta-Lactamase-Inhibitoren

Ampicillin und Amoxicillin sollten aufgrund ihrer niedrigen Empfindlichkeits- bzw. hohen Resistenzraten nicht mehr für die empirische Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen eingesetzt werden. Auch die Kombination mit Beta-Lactamase-Inhibitoren sollte nicht die erste Wahl bei der empirischen Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis sein. Für die Behandlung der Pyelonephritis liegen keine ausreichenden Daten vor [2].

Cephalosporine

Cephalosporine sind aufgrund bisheriger Ergebnisse nur als Antibiotika der 2. Wahl bei der empirischen Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen zu betrachten. Zwar erreicht Cefpodoximproxetil (2-mal 100 mg täglich für drei Tage) bei der unkomplizierten Zystitis die gleiche Wirksamkeit wie eine dreitägige Cotrimoxazol-Therapie und in einer Dosierung von 2-mal 200 mg über 10 Tage bei einer Pyelonephritis zumindest eine klinische, jedoch nicht mikrobiologische, Äquivalenz zu einer Ciprofloxacin-Therapie, doch sollte Cefpodoximproxetil in beiden Indikationen im Hinblick auf eine mögliche Selektion ESBL-produzierender Erreger (siehe auch Abschnitt „Fluorchinolone“) nur dann eingesetzt werden, wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen [2].

Fluorchinolone

Ciprofloxacin, Levofloxacin und Ofloxacin wiesen bei einer Therapie über drei Tage eine gute Erregerempfindlichkeit bei der unkomplizierten Zystitis auf. Solange es alternative Therapiemöglichkeiten gibt, sollten sie jedoch nicht als Antibiotika der ersten Wahl eingesetzt werden, da sie als Breit-

spektrumantibiotika bei anderen Indikationen eine wichtige Rolle spielen und ihre Wirksamkeit nicht durch eine frühe Resistenzentwicklung der Erreger verlieren sollten. Erste Wahl sind Fluorchinolone dagegen bei der empirischen Therapie der leichten bis mittelschweren unkomplizierten Pyelonephritis. Allerdings muss hier auf eine ausreichend hohe Dosierung geachtet werden (siehe **Tab. 5**) und die lokale Escherichia-coli-Resistenzrate muss unter 10 % liegen [2].

Für Fluorchinolone und Cephalosporine gilt es zu beachten, dass die Gefahr für mikrobiologische „Kollateralschäden“ in Form einer Selektion multiresistenter Erreger oder einer Clostridium-difficile-assoziierten Kolitis in beiden Gruppen im Vergleich zu den anderen zur Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen geeigneten Antibiotika erhöht ist. Deshalb und darüber hinaus bei zunehmender Resistenzentwicklung sollten Fluorchinolone und Cephalosporine – solange therapeutische Alternativen mit vergleichbarer Wirksamkeit und verantwortbaren Nebenwirkungen vorhanden sind – nicht mehr als Antibiotika der ersten Wahl zur Behandlung der unkomplizierten Zystitis eingesetzt werden [2].

Fosfomycin-Trometamol

Nach den neuesten Studienergebnissen gilt Fosfomycin-Trometamol als ein Mittel der Wahl zur empirischen Behandlung der unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden Frauen. Es war Cotrimoxazol, Trimethoprim und Nitrofurantoin in Studien nicht unterlegen. Die Resistenzraten sind gering – nach den Ergebnissen der ARESC-Studie für Deutschland hatte Fosfomycin-Trometamol die höchste Aktivität gegen Escherichia coli (97,9%) und gegen das Gesamtspektrum (96,1%) (**Tab. 3**). Hinzu kommt, dass die beim Einsatz von Antibiotika immer gefürchteten Kollateralschäden ebenfalls gering sind [2].

Die Einmalgabe von Fosfomycin-Trometamol erfüllt die Empfehlung einer möglichst kurzzeitigen Therapie der unkomplizierten Zystitis. Frauen über 50 kg Körpergewicht lösen einmalig einen Beutel (entsprechend 3 g Fosfomycin) in einem Glas Wasser (ca. 150–200 ml) oder einem anderem alkoholfreien Getränk auf [4] (allgemeiner Hinweis zur Einnahme von Antibiotika bei Harnwegsinfektionen siehe **Infokasten 2**). Bei zusätzlicher Einnahme von Metoclopramid sollte laut Fachinformation eine zeitversetzte Einnahme (etwa 2 bis 3 Stunden) stattfinden, da ansonsten in Untersu-

Infokasten 2: Beratungstipp für die Anwendung von Antibiotika bei der Behandlung von Harnwegsinfektionen

Entgegen der sonstigen Empfehlung, bei Erkältungen und anderen leichteren Infektionen viel zu trinken, ist es wichtig, bei der Verordnung und Abgabe von Antibiotika zur Therapie von Harnwegsinfektionen darauf hinzuweisen, die übliche Trinkmenge nicht zu erhöhen, damit das Antibiotikum nicht so stark verdünnt wird, dass im ungünstigsten Fall seine minimale Hemmkonzentration unterschritten und damit die rasche Erregerelimination gefährdet wird. Ferner würde das eingenommene Antibiotikum bei übermäßigem Trinken auch zu rasch aus den Harnwegen „gespült“, wodurch eine – gerade bei Harnwegsinfektionen sehr erwünschte – möglichst lange Präsenz und somit Wirkdauer am Infektionsort nicht gegeben wäre.

chungen eine Verringerung der im Urin benötigten hohen Konzentrationen des Wirkstoffs festgestellt wurde. Das Granulat sollte sofort nach dem Auflösen etwa 2 Stunden vor bzw. nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Für die Praxis von Vorteil ist, dass das auf dem Markt befindliche Fertigarzneimittel gluten- und lactosefrei ist.

Fosfomycin-Trometamol ist zur Behandlung akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei weiblichen Patientinnen vom 12. bis 65. Lebensjahr zugelassen. Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren soll es nicht verabreicht werden, da hier noch zu wenige Erfahrungen vorliegen [4]. Für die Behandlung einer Pyelonephritis oder die Anwendung bei Männern ist Fosfomycin-Trometamol nicht zugelassen.

Nitrofurantoin

Gegenüber Nitrofurantoin waren *Escherichia coli*-Stämme nach der ARES-Studie zu 95,4% sensibel, das Gesamtspektrum jedoch nur zu 86,3%. Da jedoch *Escherichia coli*-Stämme mit 76,7% am gesamten Erregerspektrum bei der unkomplizierten Zystitis beteiligt sind, gilt Nitrofurantoin nach der S3-Leitlinie als weiteres Mittel der Wahl zur Behandlung der unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden nicht schwangeren Frauen in einer Dosierung von 2-mal 100 mg täglich als Retardform über 5(-7) Tage. Nitrofurantoin darf in Deutschland nur verabreicht werden, wenn effektivere und risikoärmere Antibiotika oder Chemotherapeutika nicht einsetzbar sind. In Studien war die fünftägige empirische Therapie mit Nitrofurantoin einer dreitägigen Cotrimoxazol-Therapie vergleichbar. Wie auch Fosfomycin-Trometamol verursacht Nitrofurantoin nur geringfügige Kollateralschäden [2].

Trimethoprim als Monotherapie oder in Kombination mit einem Sulfonamid

Cotrimoxazol und Trimethoprim waren die in den vergangenen Jahren am häufigsten bei der unkomplizierten Zystitis verschriebenen Antibiotika. Nach den Daten der ARES-Studie liegen die Resistenzraten sowohl von *Escherichia coli* als auch des gesamten Erregerspektrums bei über 25,0% [2]. Da folglich mit einem vermehrten Therapieversagen gerechnet werden muss, werden Trimethoprim und Cotrimoxazol in der aktuellen Leitlinie nicht mehr als Mittel der ersten Wahl für die empirische Therapie der Zystitis empfohlen, es sei denn, es liegen deutlich niedrigere Resistenzraten als 20% vor [2] (Minderheitenvotum der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin: Sie ist der Meinung, dass eine Behandlung mit Trimethoprim trotz der gestiegenen Resistenzraten bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten erfolgreich durchgeführt werden kann [2]).

Therapieempfehlungen für verschiedene Patientengruppen (geltend für Deutschland)

Antibiotikatherapie bei ansonsten gesunden, nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause

Frauen erkranken häufiger an Zystitis und Pyelonephritis als Männer gleichen Alters. Faktoren wie zeitnahe Geschlechtsverkehr, Gebrauch von Diaphragma und Sper-

miziden, vorangegangene asymptomatische Bakteriurien, Harnwegsinfektionen in der Anamnese, jugendliches Alter bei der ersten Harnwegsinfektion und Harnwegsinfektionen in der Familienanamnese erhöhen das Risiko für eine Harnwegsinfektion bei Frauen [2].

Antibiotikatherapie der unkomplizierten Zystitis

Bei Frauen dieser Patientengruppe mit den typischen Beschwerden einer Zystitis wird eine empirische Kurzzeittherapie empfohlen. Es ist nicht sinnvoll, routinemäßig vor Therapiebeginn eine Urinkultur anzulegen, da die Infektion zumeist bereits ausgeheilt ist, bis das Ergebnis vorliegt [2].

Erkrankt eine Patientin aber zum ersten Mal an einer unkomplizierten Zystitis oder ist die Patientin dem Arzt bisher nicht bekannt, sollte neben einer genauen Anamnese und körperlichen Untersuchung auch eine Urinuntersuchung, gegebenenfalls auch mikroskopisch, durchgeführt werden (siehe auch **Abb. 1**) [2].

Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden Frauen in der Prämenopause sind Fosfomycin-Trometamol und Nitrofurantoin (**Tab. 4**). Nur wenn diese beiden antibakteriellen Wirkstoffe nicht eingesetzt werden können, sollten Cotrimoxazol, Trimethoprim, Fluorchinolone, Cephalosporine und Aminopenicilline kombiniert mit Beta-Lactamase-Inhibitoren für die empirische Therapie der unkomplizierten Zystitis erwogen werden. Bei der Auswahl des Antibiotikums sollte dann beachtet werden, dass die lokale Resistenzrate der Erreger für das vorgesehene Präparat unter 20% liegt [2].

Greift die Antibiotikatherapie nicht und sind die Beschwerden nach wie vor vorhanden, muss anhand einer Urinuntersuchung einschließlich Kultur nach resistenten Bakterien gesucht und eine entsprechende Therapie mit einem anderen Antibiotikum eingeleitet werden. Weiterhin sollte der Arzt gezielt nach weiteren, bisher noch nicht erkannten Risikofaktoren forschen. Auch ein Therapieversagen aufgrund mangelnder Compliance der Patientin ist möglich

Tab. 4. Empfohlene orale Antibiotikatherapie der unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden, nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause [2]

Mittel der ersten Wahl	Tagesdosierung	Therapiedauer
Fosfomycin-Trometamol	1 × 3 000 mg	1 Tag
Nitrofurantoin	4 × 50 mg	7 Tage
Nitrofurantoin retardiert	2 × 100 mg	5 Tage
Mittel der zweiten Wahl	Tagesdosierung	Therapiedauer
Ciprofloxacin	2 × 250 mg oder 1 × 500 mg	3 Tage
Levofloxacin	1 × 250 mg	3 Tage
Norfloxacin	2 × 400 mg	3 Tage
Ofloxacilin	2 × 200 mg	3 Tage
Cefpodoximproxetil	2 × 100 mg	3 Tage
Cotrimoxazol*	2 × 160/800 mg	3 Tage
Trimethoprim*	2 × 200 mg	5 Tage

* wenn die lokale *E. coli*-Resistenzrate < 20% beträgt

und sollte im Patientengespräch angesprochen und abgeklärt werden.

Tritt ein klinisches Rezidiv auf, sollten ebenfalls eine Urinuntersuchung inklusive Urinkultur durchgeführt und die Antibiotika-Therapie entsprechend umgestellt werden.

Antibiotikatherapie der unkomplizierten Pyelonephritis

Leichte und mittelschwere Verlaufsformen sollten mit einer oralen Antibiotikatherapie behandelt werden (Tab. 5). Bei schweren Verläufen mit systemischen Begleiterscheinungen sollte zumindest zu Beginn eine parenterale Antibiotikabehandlung erfolgen (das klinische Vorgehen bei einer akuten Pyelonephritis bei erwachsenen Frauen ist in der S3-Leitlinie in Form eines Algorithmus dargestellt). Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der unkomplizierten Pyelonephritis bei ansonsten gesunden Frauen in der Prämenopause sind Fluorchinolone, vorausgesetzt die lokale Resistenzrate für Escherichia coli liegt unter 10%. Sind diese nicht einsetzbar, kann Cefpodoximproxetil als Mittel der zweiten Wahl verordnet werden, eventuell auch Ceftributen. Beide Arzneistoffe verfügen über die gleiche klinische Effektivität wie Fluorchinolone, mikrobiologisch sind sie jedoch nicht gleichwertig [2]. Cotrimoxazol sollte in der empirischen Ersttherapie der unkomplizierten Pyelonephritis nicht mehr verwendet werden. Es kann aber im Anschluss an eine parenteral durchgeführte Antibiotikatherapie zur oralen Anwendung eingesetzt werden, sofern es eine ausreichende Aktivität gegen die vorliegenden Erreger aufweist [2] (Tab. 5).

Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie

Eine asymptomatische Bakteriurie kommt bei ansonsten gesunden Frauen häufig vor und verursacht in der Regel keine Komplikationen. Deshalb bedarf es bei dieser Patientengruppe weder eines Screenings noch einer Therapie der asymptomatischen Bakteriurie [2].

Antibiotikatherapie bei ansonsten gesunden Schwangeren ohne Risikofaktoren

In der Schwangerschaft treten symptomatische Harnwegsinfektionen und asymptomatische Bakteriurien gehäuft auf. Bei Schwangeren sollten sowohl symptomatische Harnwegsinfektionen als auch asymptomatische Bakteriurien mit Antibiotika behandelt werden, da beide möglicherweise mit Frühgeburtlichkeit, reduziertem Geburtsgewicht, erhöhter neonataler Mortalität und Präeklampsie einhergehen können.

Bei der Auswahl des Antibiotikums ist auf mögliche unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf den Embryo bzw. Fetus zu achten [2].

Die Autoren der S3-Leitlinie verweisen darauf, dass im Wesentlichen Penicillinderivate, Cephalosporine oder Fosfomycin-Trometamol zur Behandlung bei Schwangeren in Erwägung gezogen werden sollen [2]. In der Schwangerschaft werden länger dauernde und höher dosierte Therapieempfehlungen empfohlen.

Antibiotikatherapie der unkomplizierten Zystitis

Zur Behandlung der unkomplizierten Zystitis bei Schwangeren wird in der Regel eine Therapie über 7 Tage mit Ce-

Tab. 5. Empfohlene orale Antibiotikatherapie bei leichten bis mittelschweren Verlaufsformen der unkomplizierten Pyelonephritis bei ansonsten gesunden, nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause [2]

Mittel der ersten Wahl ¹	Tagesdosierung	Therapiedauer
Ciprofloxacin	2 × 500-750 mg	7-10 Tage
Levofloxacin	1 × (250-)500 mg 1 × 750mg	7-10 Tage 5 Tage
Mittel der zweiten Wahl	Tagesdosierung	Therapiedauer
Cefpodoximproxetil	2 × 200 mg	10 Tage
Ceftributen	1 × 400 mg	10 Tage
Cotrimoxazol ²	2 × 160/800 mg	14 Tage
Amoxicillin/Clavulansäure ²	2 × 875/125 mg 3 × 500/125 mg	14 Tage 14 Tage

¹ Voraussetzung ist eine E.coli-Resistenzrate von < 10%; ² bei bekannter Erregerempfindlichkeit, nicht zur empirischen Therapie

falexin oder Aminopenicillinen empfohlen. Zur Kurzzeittherapie ist die Datenlage bei Schwangeren noch nicht so gut wie bei Nichtschwangeren; im Wesentlichen kommen Fosfomycin-Trometamol in der Einmaltherapie oder orale Cephalosporine der Gruppen 2 (Cefuroximaxetil) und 3 (Ceftributen, Cefpodoximproxetil, Cefixim) infrage [2]. Im Anschluss an die Behandlung sollte die Erregereradikation durch Urinkultur verifiziert werden [2].

Antibiotikatherapie der unkomplizierten Pyelonephritis

Pyelonephritiden sind bei Schwangeren häufiger als bei Nichtschwangeren. Neben körperlicher Untersuchung und Urinkultur sollte bereits bei Verdacht auf eine Pyelonephritis eine Ultraschalluntersuchung der Nieren und Harnwege vorgenommen werden. Zudem sollte bei an einer Pyelonephritis erkrankten Schwangeren eine stationäre Behandlung früher als bei Nichtschwangeren erwogen werden.

Zur empirischen Therapie der Pyelonephritis bei Schwangeren werden Cephalosporine der Gruppen 2 und 3 empfohlen. Im Anschluss an die Therapie sollte der Behandlungserfolg anhand einer Urinkultur überprüft werden [2].

Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie

Asymptomatische Bakteriurien erhöhen bei Schwangeren das Infektionsrisiko. Deshalb sollte bei Schwangeren ein Screening durchgeführt (Tab. 1) und bei Vorliegen einer asymptomatischen Bakteriurie eine Antibiotikatherapie (in der Regel über 5-7 Tage) verordnet werden, um Mutter und Kind nicht zu gefährden. Vor Therapiebeginn sollte ein Antibiogramm erstellt und dann mit einer gezielten Behandlung begonnen werden. Im Anschluss an die Therapie sollte eine Erfolgskontrolle mittels Urinkultur durchgeführt werden.

Antibiotikatherapie bei ansonsten gesunden Frauen in der Postmenopause

In der Postmenopause kommt es aufgrund eines Rückgangs der Estrogenproduktion zu einer Atrophie der vaginalen Schleimhäute, zu einer pH-Wert-Veränderung und zu einer verminderten Besiedelung durch Laktobazillen [2].

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Diese Faktoren fördern die Besiedelung mit Enterobacteriaceae und Anaerobiern und damit die Entwicklung von Harnwegsinfektionen [2].

Antibiotikatherapie der unkomplizierten Zystitis

Neueste Studienergebnisse lassen den Schluss zu, dass sich die Behandlung der unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden Frauen in der Postmenopause nicht von der bei Frauen in der Prämenopause unterscheiden sollte. Die Empfehlungen zu Antibiotikaauswahl und -dosierung stimmen für die beiden Patientengruppen überein [2]. Allerdings müssen eventuelle Altersbeschränkungen bzw. Kontraindikationen in der Fachinformation beachtet werden. Außerdem können mit zunehmendem Alter vorliegende Grunderkrankungen und bereits bestehende Medikationen die Antibiotikaauswahl beeinflussen [2].

Antibiotikatherapie der unkomplizierten Pyelonephritis

Auch die Behandlung der Pyelonephritis bei Frauen in der Postmenopause sollte sich nach den Empfehlungen für prämenopausale Frauen richten [2].

Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie

Die asymptomatische Bakteriurie ist bei ansonsten gesunden Frauen in der Postmenopause nicht zu therapieren, da sie keine nachteiligen Folgen hat [2].

Antibiotikatherapie bei ansonsten gesunden jüngeren Männern
Harnwegsinfektionen sind bei Männern zwar seltener als bei Frauen, doch verlaufen sie meist komplizierter und bedürfen einer differenzierten Abklärung. Risikofaktoren für das Auftreten einer Harnwegsinfektion können Geschlechtsverkehr mit einer infizierten Partnerin, Analverkehr und Vorhautveränderungen sein [2].

Antibiotikatherapie der unkomplizierten Zystitis

Für die Behandlung der unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden jüngeren Männern empfehlen die Autoren der S3-Leitlinie – mit Ausnahme von Fosfomycin-Trometamol und Nitrofurantoin – die gleichen Antibiotika wie bei Frauen (Tab. 4) [2].

Antibiotikatherapie der unkomplizierten Pyelonephritis

Zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Verlaufsformen der Pyelonephritis sollten Fluorchinolone für 7 bis 10 Tage zum Einsatz kommen. Voraussetzung ist, dass die lokale Escherichia-coli-Resistenzrate unter 10% liegt.

Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie

Die asymptomatische Bakteriurie bedarf auch bei Männern keiner speziellen Therapie.

Antibiotikatherapie bei ansonsten gesunden Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage

Antibiotikatherapie der unkomplizierten Zystitis

Bei stabiler Stoffwechsellage unterscheidet sich die Antibiotikatherapie von Diabetikern nicht von der von Nichtdiabetikern. Eine stabile Stoffwechsellage ist gegeben, wenn der HbA_{1c}-Wert unter 7,5% liegt, keine Neigung zu Hypo- oder

Tab. 6 . Handelsnamen-Beispiele für die in der Leitlinie zur Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen empfohlenen Antibiotika*

Arzneistoffe	Handelsnamen (Beispiele)
Fosfomycin-Trometamol	Monuril®
Nitrofurantoin/Nitrofurantoin retardiert	Nifurantin®/Nitrofurantoin-ratiopharm Retardkapseln
Cefuroximaxetil	Cefuroxim Sandoz
Ceftibuten	Keimax®
Cefpodoximproxetil	Orelox®
Cefixim	Cephoral®
Cefalexin	Cephalex-CT
Ciprofloxacin	Ciprobay®
Levofloxacin	Tavanic®
Norfloxacin	Norfloxacin STADA®
Ofloxacin	Tarivid®
Cotrimoxazol	Cotrim-ratiopharm®
Trimethoprim	Infectotrimet®
Amoxicillin/Clavulansäure	Augmentan®

* in der Leitlinie sind keine Handelsnamen angegeben

Hyperglykämie und keine diabetische Nephropathie vorliegen. Auch bei Diabetikern ist der vorherrschende Erreger Escherichia coli [2].

Bei instabiler Stoffwechsellage, ausgeprägter Insulinresistenz und drohenden Organkomplikationen muss unter Umständen stationär behandelt werden [2].

Antibiotikatherapie der unkomplizierten Pyelonephritis

Ansonsten gesunde Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage (s. o.) sollten wie Patienten ohne Diabetes behandelt werden. Die Therapiedauer wird durch den klinischen Verlauf der Infektion bestimmt [2].

Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie

Bei einer asymptomatischen Bakteriurie ist bei Diabetikern mit einer stabilen Stoffwechsellage – ebenso wie bei Nichtdiabetikern – keine Behandlung erforderlich. Es sollte jedoch eine obstruktive anatomische Veränderung ausgeschlossen werden [2].

Interessenkonflikte

Prof. Dr. Egid Strehl: Vorträge für die Firmen Pfizer und Sanofi-Aventis
Heidegun Blümle: keine Interessenkonflikte

S3-guideline on urinary tract infections (UTI) – latest recommendations for the therapy of uncomplicated UTI in adults

According to the recommendations of the S3-guideline on UTI, fosfomycin trometamol and nitrofurantoin are the drugs of first choice for the treatment of uncomplicated cystitis in (non-pregnant) women. Penicillin derivatives, cephalosporins and fosfomycin trometamol are to be provided for pregnant women, and fluorquinolones for the initial treatment of men. When treating pyelonephritis in women and men, the use of fluorquinolones is preferable, while generation 2- and 3-cephalosporins are to be preferred for pregnant women. The treatment of otherwise healthy premenopausal women does not differ from that of post-menopausal women nor does that of diabetics with a stable metabolism differ from that of non-diabetics. A urine culture should be performed not routinely but in order to assess the treatment of more difficult clinical situations.

The data on the local resistance rate of the spectrum of pathogens should always be considered when selecting the therapy, particularly with respect to fluorquinolones, co-trimoxazole and trimethoprim. The guideline recommendations are mainly designed to cure patients suffering from UTI following an effective therapy which should be as short as possible.

Key words: Guidelines, antibiotic therapy, urinary-tract-infection

Literatur

1. Strehl E, Spiegelhalter K. Leitlinienentwicklung und -qualität heute. PZ Prisma 2010;17:153–62.
2. S3-Leitlinie AWMF-Register-Nr. 043/044 Harnwegsinfektionen – Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bak-

terieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen.pdf (letzter Zugriff 06.05.2011).

3. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. Eur Urol 2008;54:1164–75.
4. Fachinformation Monuril®, März 2010.
5. Hummer-Pradier E, Koch M, Ohse AM, Heizmann WR, et al. Antibiotic resistance of urinary pathogens in female general practice patients. Scand J Infect Dis 2005;37:256–61.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

— Bücherforum —

Arzneimittel-Atlas 2010

Der Arzneimittelverbrauch in der GKV

Von *Betram Häussler, Ariane Höer, Elke Hempel und Silvia Klein*. Springer Medizin, Urban & Vogel GmbH, München 2010. 392 Seiten, 194 Grafiken, 86 Tabellen. Broschiert. 14,95 Euro.

Zum fünften Mal publiziert der Leiter des Instituts für Gesundheits- und Sozialforschung an der Technischen Universität Berlin, Bertram Häussler, zusammen mit seinen Mitarbeitern den Arzneimittel-Atlas 2010. In diesem Referenzwerk werden die Umsätze und der Verbrauch von Arzneimitteln, die zulasten der gesetzlichen Krankenkassen verschrieben werden, dargestellt. Die Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherungen für Arzneimittel sind vom Jahr 2008 auf 2009 um 1517 Mio. Euro auf insgesamt 30,7 Mrd. Euro gestiegen, was angesichts der zunehmenden Alterung unserer Bevölkerung und der medizinischen Innovationen nicht verwunderlich ist.

Der Arzneimittel-Atlas 2010 bietet detaillierte Informationen zu Verschreibungen bei insgesamt 30 Indikationsgruppen. Darüber hinaus werden Umsatzveränderungen für die einzelnen Indikationsgebiete genau dargestellt. Besonders interessant ist es, zu verfolgen, welchen Einfluss die Verschreibung von Generika und

Rabattverträge auf die Ausgaben der gesetzlichen Krankenkassen für Arzneimittel haben.

Jenseits der rein ökonomischen Aspekte enthält dieses Buch aber auch interessante Beobachtungen zum Verschreibungsverhalten der Ärzte, die zeigen, inwieweit neue Erkenntnisse und Empfehlungen aus Leitlinien in die Verschreibungsrealität Eingang finden. Ein gutes Beispiel hierfür sind Antihypertensiva. Hier liegen die Substanzen mit der besten Evidenz nach klinischen Studien, nämlich die ACE-Hemmer, mit großem Abstand vorne. Innerhalb dieser Gruppe ist positiv zu vermerken, dass die Substanz, für die es die beste wissenschaftliche Evidenz gibt, nämlich Ramipril, auch am häufigsten verschrieben wird. Bei den Statinen, die mit zu den am häufigsten verordneten Medikamenten zählen, ist die Konsequenz einer verfehlten Preispolitik gut nachzuvollziehen. Mit großem Abstand führt hier bei den Verschreibungen Simvastatin, das in der Zwischenzeit generisch erhältlich ist. Das in klinischen Studien überlegene Atorvastatin wird kaum verschrieben, was an den erheblichen Zuzahlungen liegt, die für dieses Medikament zu leisten sind. Der Arzneimittel-Atlas 2010 zeigt auch, in welchem Umfang Einsparungen bei den Arzneimitteln durch einen vermehrten Einsatz von Ge-



nerika, einen höheren Anteil von Parallel-Importen und Wirkstoffe von preisgünstigeren Herstellern zu erzielen sind.

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die regionale Verteilung der Arzneimittel-Ausgaben. Hier gibt es erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen KV-Bezirken, die wahrscheinlich nur dadurch zu erklären sind, dass in einzelnen Kassenärztlichen Vereinigungen eine umfassende Beratungstätigkeit der verschreibenden Ärzte stattfindet. Für jeden, der sich für die Ausgaben des Gesundheitssystems interessiert, ist der Arzneimittel-Atlas 2010 eine unabdingbare Lektüre, um zu sehen, was sich in diesem Markt in den Jahren 2007 bis 2009 verändert hat.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zu Harnwegsinfektionen (HWI) ist falsch?

- A Harnwegsinfektionen zählen zu den häufigsten bakteriellen Erkrankungen, vor allem bei Frauen
- B Bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen liegen keine klinisch bedeutsamen Nierenfunktionsstörungen vor
- C Eine akute Zystitis geht typischerweise mit Fieber einher
- D Ein rezidivierende Harnwegsinfektion liegt vor, wenn ≥ 2 symptomatische Episoden pro Halbjahr oder ≥ 3 symptomatische Episoden pro Jahr auftreten

2. Welche der folgenden Aussagen zur Diagnostik von Harnwegsinfektionen ist falsch?

- A Die Fehlerquote einer Diagnosestellung allein aufgrund klinischer Kriterien kann bis zu einem Drittel betragen
- B Durch Verwendung von Urinteststreifen verbessert sich die Diagnosesicherheit deutlich
- C Goldstandard ist die quantitative Urinkultur
- D Für Urinkulturen sollte Mittelstrahlurin verwendet werden

3. Welcher Erreger kommt als Auslöser einer unkomplizierten HWI nicht in Betracht?

- A Escherichia coli
- B Proteus mirabilis
- C Klebsiella pneumoniae
- D Bacillus anthracis

4. Welche Aussage zur Therapie der unkomplizierten Zystitis bei jüngeren Frauen ist richtig?

- A Spontanheilungen kommen in weniger als 10% der Fälle vor
- B Eine symptomatische Behandlung führt häufig zu Komplikationen
- C Antibiotika sollten so kurz wie möglich gegeben werden
- D Die lokale Resistenzsituation spielt bei der Antibiotikauswahl keine Rolle

5. Was wird nicht mehr für die empirische Therapie der unkomplizierten HWI empfohlen?

- A Ampicillin und Amoxicillin
- B Fluorchinolone
- C Fosfomycin
- D Nitrofurantoin

6. Unkomplizierte Pyelonephritis bei Nichtschwangeren – welche Aussage ist falsch?

- A Leichte und mittelschwere Verläufe sollten mit oraler Antibiotikatherapie behandelt werden
- B Schwere Verläufe mit systemischen Begleiterscheinungen sollten zumindest initial parenteral behandelt werden
- C Mittel der Wahl ist Nitrofurantoin
- D In der empirischen Ersttherapie ist Cotrimoxazol nicht mehr Mittel der Wahl

7. Welches Vorgehen bei ansonsten gesunden Schwangeren mit symptomatischer HWI/asymptomatischer Bakteriurie wird nicht empfohlen?

- A Es sollte möglichst immer eine Antibiotikatherapie durchgeführt werden
- B Infrage kommen vor allem Penicilline und Cephalosporine
- C Unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf den Embryo/Fetus müssen berücksichtigt werden
- D Die Antibiotikatherapie sollte, verglichen mit Nichtschwangeren, weder länger dauern noch höher dosiert erfolgen

8. Welche Aussage zur Behandlung von HWI bei postmenopausalen Frauen ist richtig?

- A Die Behandlung der unkomplizierten Zystitis erfolgt wie bei prämenopausalen Frauen
- B Harnwegsinfektionen kommen bei diesen Patientinnen nur sehr selten vor
- C Bei unkomplizierter Pyelonephritis wird initial eine i.v.-Antibiose empfohlen
- D Zur Vermeidung von Komplikationen sollte bei einer asymptomatischen Bakteriurie Cotrimoxazol gegeben werden

9. Welche Aussage zu HWI bei ansonsten gesunden jüngeren Männern ist falsch?

- A Sie verlaufen meist komplizierter als bei Frauen
- B Mit Ausnahme von Fosfomycin und Nitrofurantoin werden bei unkomplizierter Zystitis die gleichen Antibiotika eingesetzt wie bei Frauen
- C Bei asymptomatischer Bakteriurie wird Fosfomycin gegeben
- D Bei leichten und mittelschweren Formen der Pyelonephritis sind Fluorchinolone indiziert

10. Antibiotikatherapie bei ansonsten gesunden Diabetikern mit stabiler Stoffwechsellage und HWI – welche Aussage ist richtig?

- A Die Behandlung sollte möglichst stationär erfolgen
- B Bei unkomplizierter Zystitis entspricht die Therapie der bei Nichtdiabetikern
- C Bei einer unkomplizierten Pyelonephritis sollte die Therapie mindestens drei Wochen dauern
- D Mittel der Wahl bei asymptomatischer Bakteriurie ist Amoxicillin

Abonnenten können die Antworten auf dem Antwortbogen auf der nächsten Seite eintragen und uns per Post zusenden. Wenn Sie einen frankierten und adressierten Rückumschlag beifügen, erhalten Sie das Zertifikat per Post zugesandt. Online ist eine Teilnahme über unsere Internet-Seite www.arzneimitteltherapie.de > Zertifizierte Fortbildung möglich. Hier erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

Lösungen aus Heft 4/2011:

1C, 2C, 3B, 4C, 5D, 6B, 7D, 8A, 9C, 10B



Lernen + Punkten mit der AMT

S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2010/319; 1.1.2011–15.1.2012) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

teilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle** erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname Abonnen^tennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben. Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonnen^tennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.
Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. Juni 2011 bis
15. Juli 2011)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. Juli 2011** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)		A	B	C	D
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Aktuelles zu Reiseimpfungen

Martin Alberer, Karl-Heinz Herbinger und Hans Dieter Nothdurft, München

Die Möglichkeit, Reisende nach ausführlicher Beratung mittels Impfung vor gefährlichen Infektionserkrankungen zu schützen, gehört zum zentralen Teil der Reisemedizin. Bei der stetig wachsenden Zahl der Fernreisen und den sich möglicherweise auch im Rahmen des Klimawandels ausbreitenden, ehemals tropenspezifischen Erkrankungen wie Dengue oder Chikungunya ist der Entwicklung neuer Impfstoffe gegen diese Infektionskrankheiten ein hoher Stellenwert zuzuschreiben. Aber auch bei bereits impfpräventablen Erkrankungen wie der Japanischen Enzephalitis oder Meningokokken-Erkrankungen konnten durch neu entwickelte Impfstoffe eine verbesserte Verträglichkeit und Wirksamkeit der Impfungen erzielt werden. Dabei sind in diesem Bereich der Medizin auch in den kommenden Jahren durch die Entwicklung von Impfstoffen (beispielsweise gegen Malaria) oder die Anwendung gänzlich neuartiger Impfansätze (z. B. transdermale Impfung) wichtige Fortschritte zu erwarten.

Arzneimitteltherapie 2011;29:187–93.

Fernreisen erfreuen sich in Deutschland nach wie vor einer steigenden Beliebtheit. Allein 2010 unternahmen den bisherigen Berechnungen nach rund vier Millionen Deutsche eine Reise in tropische und subtropische Regionen. In vielen dieser Länder bestehen Risiken für Infektionserkrankungen, die in Deutschland nicht oder nur in einem geringeren Maße auftreten. Gegen einige dieser Erkrankungen gibt es die Möglichkeit eines wirksamen Schutzes durch eine frühzeitige Impfung, die im Rahmen einer ausführlichen Reiseberatung erfolgen sollte. Diese Gelegenheit sollte auch genutzt werden, um Auffrischungen der von der ständigen Impfkommission (STIKO) für Deutschland empfohlenen Impfungen durchzuführen (Impfstoffe und Handelsnamenbeispiele siehe **Tabelle 1**).

Eine aktuelle Auflistung der von der STIKO empfohlenen Impfungen ist über die Webseite des Robert Koch-Instituts einzusehen (http://www.rki.de/cln_179/nn_199596/DE/Content/Infekt/Impfen/Impfempfehlungen/Impfempfehlungen__node.html?__nnn=true). Zwar ist es nicht möglich, den Reisenden mittels Impfung ein „Rundum-Sorglos-Paket“ gegen alle infektiösen Risiken zu bieten; bei manchen Infektionserkrankungen, beispielsweise Dengue-Fieber oder Malaria, wurden in den letzten Jahren jedoch zum Teil wesentliche Fortschritte gemacht. Eine frühzeitige und umfassende Impfung kann auf jeden Fall vermeidbare Erkrankungen vom Reisenden abwenden und somit zu einem erholsamen und sicheren Urlaub beitragen.

Impfempfehlungen

Nach Empfehlungen der STIKO sollte jeder Erwachsene über einen aktuellen Schutz gegen *Tetanus* und *Diphtherie* verfügen. Dabei sollte bei kompletter Grundimmunisierung die letzte Auffrischung für diese Impfungen nicht länger als zehn Jahre zurückliegen. Für das Erwachsenenalter sollte zudem einmalig eine *Pertussis-Impfung* durchgeführt

werden. Auf die Anwendung von Kombinationspräparaten mit Pertussis-Komponenten sollte geachtet werden, da zurzeit in Deutschland kein singulärer Pertussis-Impfstoff zur Verfügung steht [1].

Für alle nach 1970 geborenen Personen wird eine einmalige Impfung gegen Masern, möglichst als Kombinationsimpfung *Masern-Mumps-Röteln*, empfohlen, falls bislang noch keine zweimalige Impfung gegen diese Erkrankung erfolgt ist. Wie die Ausbrüche in Südafrika und Simbabwe 2009/2010 gezeigt haben, stehen insbesondere Reisende in Ländern mit einer geringen Durchimpfungsrate gegen Masern unter einem Risiko, diese hoch ansteckende und im Erwachsenenalter möglicherweise schwer verlaufende Erkrankung zu erwerben. Eine anamnestic erhobene Masernerkrankung ist nach Aussage der STIKO ohne serologische Dokumentation der Erkrankung nicht ausreichend, um von einer Impfung abzusehen [1].

Für ältere Reisende gilt, wie für alle Personen ≥ 60 Jahre, die Empfehlung zur einmaligen *Pneumokokken-Impfung*, um sich vor schwer verlaufenden bakteriellen Lungenentzündungen zu schützen. Ein wichtiger Punkt in dieser Altersgruppe ist auch der Hinweis auf die Notwendigkeit einer jährlichen *Influenza-Impfung* vor Saisonbeginn. Diese Erkrankung zählt zu den am häufigsten bei Fernreisen erworbenen Infektionen [51]. Auch Personen mit besonderen Vorerkrankungen nach Maßgabe der STIKO sollten eine Impfung erhalten [1]. Auf eine unterschiedliche Saisonalität der Influenza bei Reisezielen in temperierten Regionen auf der Nord- (Oktober bis März) bzw. Südhalbkugel (April bis September) ist zu achten [9]. In den tropischen Regionen besteht keine wesentliche Saisonalität, Erkrankungen kommen das gesamte Jahr über vor [34].

Dr. med. Martin Alberer, Dr. med. Karl-Heinz Herbinger, Prof. Dr. med. Hans Dieter Nothdurft, Abt. für Infektions- und Tropenmedizin, Klinikum der LMU München, Leopoldstraße 5, 80802 München, E-Mail: Martin.Alberer@lrz.uni-muenchen.de

Poliomyelitis

In Afrika (Nigeria) und in Südostasien (Indien, Pakistan, Afghanistan) kommt es weiterhin zu neuen Fällen der durch das Poliomyelitis-Virus verursachten, fäkal-oral übertragenen Erkrankung, wobei die Möglichkeit der Einschleppung in die Nachbarländer besteht. In den meisten Fällen verläuft die Erkrankung inapparent; schlimmstenfalls kann sie jedoch bei Beteiligung von Hirnnervenkernen sowie bei Übergreifen auf das Atem- und Kreislaufzentrum zum Tod führen. Daher sollte für Reisen in entsprechende Regionen, nach abgeschlossener Grundimmunisierung, eine nicht länger als zehn Jahre zurückliegende Impfung mit dem inaktivierten Polioimpfstoff (IPV) vorliegen [34]. Auch hier besteht die Möglichkeit der Anwendung von Kombinationspräparaten (Tab. 1).

Meningokokken-Erkrankungen

Die Meningokokken-Meningitis ist eine bakterielle Entzündung der Hirnhäute und wird durch *Neisseria meningitidis* hervorgerufen. Der Erreger wird durch Tröpfcheninfektion übertragen und kann bereits innerhalb weniger Tage zu einer schwer verlaufenden Erkrankung führen, die auch bei raschem Therapiebeginn zu neurologischen Spätschäden führen kann. Zudem kann es durch diesen Erreger unter anderem zu bedrohlichen systemischen Erkrankungen im Sinne einer Meningokokken-Sepsis kommen, die eine hohe Mortalität aufweisen.

Es gibt mindestens 13 Serotypen dieses Erregers, die sich in ihrer regionalen Ausbreitung unterscheiden [52]. In Europa herrschen Erkrankungen der Serogruppen B und C vor [5]. Im subsaharischen Afrika ist Typ A weit verbreitet, es kommen aber auch Ausbrüche der Serogruppen C, X und W-135 vor [14, 19, 22, 31]. Die Serogruppen B, C und Y sind für einen Großteil der Meningokokken-Fälle in den Vereinigten Staaten von Amerika und den anderen Ländern des amerikanischen Kontinents verantwortlich [5]. Im asiatischen und pazifischen Raum finden sich vor allem die Serogruppen B und C, in China und Indien ist auch die Serogruppe A von Bedeutung [5].

Insbesondere im sogenannten Meningitisgürtel der subsaharischen Staaten Afrikas kommt es jährlich, vor allem in der Trockenzeit zwischen Dezember und Juni, zu Epidemien mit diesem Erreger, an denen Tausende Menschen versterben [25]. Obwohl das Ansteckungsrisiko für Reisende insgesamt niedrig ist, können insbesondere der enge oder häufige Kontakt mit der einheimischen Bevölkerung sowie Risikoexpositionen wie Tätigkeiten in Krankenhäusern, Schulen oder Waisenheimen das Risiko erhöhen. Zusätzlich ist eine Besiedelung mit Meningokokken im Nasen-Rachen-Raum möglich, die zu einer Übertragung nach Rückkehr ins Ursprungsland führen kann [49]. Die Faktoren, die bei manchen Menschen schließlich zu einer invasiven Meningokokken-Infektion führen, sind nach wie vor unklar.

Für die Serogruppen A, C, W und Y besteht die Möglichkeit einer *Impfprävention*. Ein Impfstoff für die auch in Europa verbreitete Serogruppe B existiert bislang nur für lokal begrenzte Varianten in Neuseeland und in Kuba [41]. Ein Meningokokken-Impfschutz sollte bei Unterbringung in Studentenwohnheimen und Gemeinschaftseinrichtungen in den Vereinigten Staaten von Amerika vorliegen.

Eine wichtige Gruppe von Reisenden, die eine Impfung nachweisen müssen, sind die zur Hadsch und Umra nach Mekka reisenden Pilger. In Deutschland wird eine einmalige Impfung im Kindesalter mit einem Meningokokken-Konjugat-Impfstoff gegen die Serogruppe C für alle Kinder ab einem Alter von 12 Monaten empfohlen. Aufgrund der regional unterschiedlichen Ausbreitung der Serogruppen ist diese Impfung jedoch nicht für eine Impfprävention beispielsweise bei einer Reise in das subsaharische Afrika ausreichend. Für einen ausreichenden Schutz sollte eine Impfung mit einem tetravalenten Impfstoff erfolgen. Dabei besteht die Möglichkeit der Impfung für Kinder ab dem vollendeten 2. Lebensjahr und für Erwachsene mit einem tetravalenten Polysaccharidimpfstoff (Mencevax[®]), der einen Schutz über drei Jahre bietet. Eine Impfung bei Kindern unter zwei Jahren könnte aufgrund einer unzureichenden Immunantwort auf Polysaccharidimpfstoffe in dieser Altersgruppe nicht zu einem ausreichenden Impfschutz führen. Bei wiederholter Impfung mit Polysaccharid-Meningokokken-Impfstoffen wurde allerdings ein Abnehmen des Impfschutzes beobachtet [50]. Dies ist insbesondere für häufige oder über viele Jahre stattfindende Reisen in Endemiegebiete von Bedeutung.

Seit 2010 ist auf dem deutschen Markt auch ein konjugierter tetravalenter Meningokokken-Impfstoff (Menveo[®]) verfügbar. Zurzeit besteht eine Zulassung zur aktiven Immunisierung von Jugendlichen ab 11 Jahren und Erwachsenen. Nach einer Zulassungserweiterung darf der Impfstoff in den USA seit Januar 2011 bereits bei Kindern ab 2 Jahren angewendet werden. Es ist zu erwarten, dass eine solche Ausweitung der zulässigen Altersgruppe in nächster Zeit auch im EU-Raum stattfinden wird. Der propagierte Vorteil der Konjugat-Impfstoffe liegt in der Möglichkeit der Boosterung und der zu erwartenden längeren Wirksamkeit nach wiederholter Impfung, einer Verhinderung der Meningokokken-Trägerschaft im Nasen-Rachen-Raum und der Ausbildung einer Herdenimmunität, was bereits nach der Einführung des Meningokokken-C-Konjugatimpfstoffs in England beobachtet wurde [16, 49].

Japanische Enzephalitis

Die Japanische Enzephalitis (JE) ist eine durch Stechmücken übertragene Flavivirus-Erkrankung, die in vielen Teilen Asiens verbreitet ist. Dabei spielen im nördlichen Asien vor allem die nachtaktive *Culex tritaeniorhynchus*-Mücke sowie im südlichen Asien *Culex tritaeniorhynchus* und Moskitos der *Culex vishnui*-Gruppe als Überträger eine Rolle. Insbesondere in landwirtschaftlichen Gebieten mit Reisanbau oder Schweinezucht tritt das Virus vermehrt auf, da es sich in Schweinen vermehrt und Wasservögel als Reservoir und zur Verbreitung dienen [24].

Vor allem für Kinder im Alter von 3 bis 15 Jahren in Endemiegebieten stellt die Erkrankung eine wesentliche Bedrohung dar [46]. Reisende sind seltener betroffen, da nur 1/25 bis 1/1 000 Erkrankten das Bild einer Enzephalitis entwickelt, während die meisten Infizierten asymptomatisch bleiben oder unspezifische grippale Symptome zeigen. Für die unterschiedliche Ausprägung der Erkrankung wird ein Zusammenspiel von viralen Faktoren, Wirtsfaktoren und der Endemizität verantwortlich gemacht. Die letztend-

lichen Einflussfaktoren, die diese Variabilität verursachen, bleiben aber bislang unbekannt [24, 47]. Von den am Vollbild der Japanischen Enzephalitis erkrankten Patienten sterben in der akuten Phase 20 bis 40% [36]. Von den Überlebenden haben 50% schwere neurologische Spätschäden. Eine kausale Therapie besteht für diese Erkrankung nicht. In Europa stand lange Zeit nur der auf Mäusegehirnen gezüchtete, inaktivierte Impfstoff JE-Vax® (BIKEN, vertrieben durch Sanofi Pasteur) als Impfstoff gegen die Japanische Enzephalitis zur Verfügung. Ein weiterer inaktivierter Impfstoff, der auf Nierenzellen von Hamstern angezüchtet wurde (Green Cross JE Impfstoff, Green Cross Vaccine), wurde nur an namentlich vermerkte Impflinge ausgegeben [24]. Bei der Anwendung von JE-Vax® wurde über das Auftreten von etlichen Fällen von moderaten bis schweren Überempfindlichkeitsreaktionen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung berichtet [7, 43]. Zudem bestand ein geringes Risiko für das Auftreten einer akuten disseminierten Enzephalitis nach Impfungen mit inaktivierten Impfstoffen, die auf Mäusegehirn-Basis hergestellt wurden [12, 30]. Die Produktion von JE-Vax® wurde 2005 eingestellt.

Seit 2009 ist in Deutschland ein nach Good-Manufacturing-Practice-(GMP)-Richtlinien hergestellter Impfstoff gegen die Japanische Enzephalitis erhältlich (Ixiaro®). Dieser hatte in den Zulassungsstudien eine gute Verträglichkeit gezeigt [53, 54]. Die zweimalige Impfung im Abstand von mindestens 28 Tagen führt zu einer Serokonversion bei 100% der Geimpften 7 Tage nach der zweiten Impfung [45]. Die Schutzdauer ist noch ungewiss. Nach Angaben der European Medicines Agency (EMA) sollte eine Booster-Impfung im 2. Jahr nach der Grundimmunisierung erfolgen. Personen mit einem kontinuierlichen Risiko (z. B. Expatriates) wird eine erneute Impfung bereits nach 12 Monaten empfohlen [56]. Da Ixiaro® im Gegensatz zum bisherigen Impfstoff JE-Vax® ein deutlich günstigeres Sicherheitsprofil aufweist, kann die Indikation zur Impfung weiter gefasst werden. Alle Expatriates, Personen mit längeren oder wiederholten Aufenthalten in Risikogebieten (≥ 4 Wochen) und Reisende mit einem Risiko (z. B. Aufenthalte in ländlichen Regionen) sowie Reisende, die eine maximale Impfabdeckung wünschen, sollten eine Impfung mit Ixiaro® erhalten. Die Impfung sollte bei Personen, die sich während der Hauptübertragungszeit in einem Endemiegebiet aufhalten, erwogen werden. Insbesondere trifft dies für Reisende mit Risikofaktoren wie Alter ≥ 50 Jahre, Zustand nach Transplantation eines soliden Organs, Störungen der Blut-Hirn-Schranke (z. B. ventrikulo-peritonealer Shunt, Cochlea-Implantat), Immunsuppression, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankungen, Homozygotie für CCR5Δ32 (Deletion im Gen für C-C chemokine receptor type 5) und vermehrte Aufenthalte im Freien zu [15]. Die Zulassung besteht momentan für Erwachsene. Studien haben aber auch bei Kindern eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit gezeigt [28]. Eine Zulassung für Kinder ist für die nächsten Jahre zu erwarten.

Als weiterer JE-Impfstoff existiert auf dem Markt ein in China hergestellter, attenuierter Lebendimpfstoff (SA 14-14-2, Chengdu Institute of Biological Products) mit weiterer Zulassung in Indien, Sri Lanka, Nepal, Thailand und Süd-

Korea. Für einen auf Basis des Gelbfieber-Impfvirus 17D erzeugten, attenuierten, chimären JE-Lebendimpfstoff (IMOJEV®, Sanofi Pasteur; früher ChimeriVax®-JE) wurde eine Zulassung für Australien und Thailand beantragt [24].

Tollwut

Die Tollwut-Erkrankung ist eine oftmals vernachlässigte Gefahr für den Reisenden. In vielen Ländern besteht das Risiko, z. B. über Bisse, Kratzen oder Belegen von Wunden durch tollwütige Tiere diese Infektion zu erwerben, die bei Ausbruch der Erkrankung unweigerlich zum Tod führt. Das Virus zählt zur Gattung der Lyssaviren und kann prinzipiell jedes Säugetier infizieren, wobei als Überträger hauptsächlich Hunde, Affen und Fledermäuse infrage kommen. In Deutschland gibt es seit 2008 keine terrestrische Wildtollwut mehr, eine Ansteckungsmöglichkeit besteht aber weiterhin über Fledermäuse und importierte infizierte Tiere.

Der Hinweis auf die Möglichkeit einer Tollwutimpfung gehört zur reisemedizinischen Beratung bei Aufenthalt in Risikogebieten, wobei auch hier die Reisedauer und der Reisestil eine Rolle spielen. Insbesondere bei einfachen Reisen in Höchstprävalenzländern wie Indien oder China ist die Schwelle zur Impfung niedrig anzusetzen. Es besteht die Möglichkeit zur präexpositionellen Impfung in Form einer dreimaligen Impfung als Grundimmunisierung (Tag 0, 7, 21 bzw. 28; gegebenenfalls – je nach Impfstoff – zusätzliche Impfung nach 12 Monaten), die bei Risikokontakt nochmalig durch zwei Impfungen ergänzt wird (Tag 0 und 3 nach Exposition). Auf eine ausreichende Wundversorgung mit Wundsäuberung und Desinfektion ist zu achten [2].

Falls keine präexpositionelle Impfung gewünscht oder der Zeitabstand zur Reise nicht mehr ausreichend ist, besteht auch die Möglichkeit einer postexpositionellen Impfung nach dem Schema Tag 0, 3, 7, 14 und 28 nach Exposition. Abhängig von der Art der Exposition sollte bis spätestens 7 Tage nach der ersten postexpositionellen Impfung zusätzlich die Gabe von Tollwut-Immunglobulin erfolgen. Die Menge ist abhängig vom Körpergewicht. Von der Gesamtdosis des zu verabreichenden Immunglobulins sollte so viel wie möglich tief in und um die Wunde infiltriert werden. Immunglobulin, das aus injektionstechnischen Gründen nicht mehr im Wundbereich eingebracht werden kann, wird langsam i. m. (in Abhängigkeit vom Impfstoff gluteal oder in den M. vastus lateralis) verabreicht. Tollwut-Immunglobulin ist jedoch nur in wenigen Ländern verfügbar. Dies sollte auch Teil der Reiseberatung sein und die Indikation zur präexpositionellen Impfung mit beeinflussen.

An aktiven Impfstoffen sind in Deutschland zwei Totimpfstoffe auf dem Markt erhältlich, die während der prä- und postexpositionellen Impfung auch untereinander austauschbar verwendet werden können. Der Tollwut-Impfstoff HDC® wird auf humanen diploiden Zellkulturen gezüchtet, der Impfstoff Rabipur® auf Hühnerfibroblasten, was bei möglicher Hühnereiweißallergie zu beachten ist. Eine Altersbeschränkung liegt bei beiden Impfstoffen bezüglich der prä- oder postexpositionellen Impfung nicht vor.

Gelbfieber

Die Impfung gegen Gelbfieber ist eine der klassischen reisemedizinischen Impfungen. Das zur Familie der Flavi-

Tab. 1. Impfpräventable Erkrankungen und Impfstoffe

Erkrankung bzw. Erreger	Impfstoff (Handelsnamen, Beispiele)
Tetanus, Diphtherie, Pertussis und Polio:	
• Tetanus	Tetanol [®] pur, Tetanus-Impfstoff Mérieux [®]
• Diphtherie	Diphtherie-Adsorbat-Impfstoff Behring NF
• Polio	IPV Mérieux [®] , IPV Virelon [®]
• Tetanus/Diphtherie	Td-pur [®] , Td-Impfstoff Mérieux [®] , Td-Rix [®]
• Tetanus/Diphtherie/Pertussis	Boostrix [®] , Covaxis [®]
• Tetanus/Diphtherie/Polio	Revaxis [®]
• Tetanus/Diphtherie/Pertussis/Polio	Repevax [®] , Boostrix [®] Polio
Masern/Mumps/Röteln	M-M-RvaxPro [®] , Priorix [®]
Pneumokokken	Pneumovax [®]
Influenza	Jährliche Impfung im Herbst mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination
Meningokokken	Mencevax [®] , Menveo [®]
Japanische Enzephalitis	Ixiaro [®]
Tollwut	Rabipur [®] , Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert (Tollwut-Immunglobulin: Berirab [®] , Tollwutglobulin Mérieux [®] P)
Gelbfieber	STAMARIL [®]
Hepatitis A und B:	
• Hepatitis A	HAVpur [®] , Havrix [®] , VAQTA [®]
• Hepatitis B	Engerix [®] -B, HBVAXPRO [®]
• Hepatitis A/B	Twinrix [®]
Typhus	Typhoral [®] L, Typherix [®] , TyphimVi [®]
Hepatitis A/Typhus	Hepatyrix [®] , ViATIM [®]
Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)	Encepur [®] , FSME-IMMUN [®]
Cholera	Dukoral [®]

viridae gehörende Virus findet sich hauptsächlich in den tropischen Regionen Südamerikas und im subsaharischen Afrika. Die Übertragung erfolgt durch Moskitos, wobei *Aedes aegypti* für die urbane Übertragung in Afrika die wesentliche Rolle spielt [10, 23]. Obwohl die für die Gelbfieberübertragung notwendigen Vektoren auch in Südostasien vorhanden sind, gibt es bislang in diesen Regionen keine autochthonen Gelbfieberfälle. Die Erkrankung kann zu hämorrhagischem Fieber und Multiorganversagen führen. Dabei werden für die Mortalität Raten von bis zu 50% angegeben. Die durchschnittliche Mortalität dürfte außerhalb von Epidemien zwischen 5 und 10% liegen [10].

Es besteht die Möglichkeit einer Impfung mit einem Lebendimpfstoff, der auf dem attenuierten Gelbfieberimpfvirusstamm YF-17D basiert (Tab. 1). Dieser wurde 1937 entwickelt und seitdem über 500 Millionen Mal angewendet [10]. Ein gültiger Impfnachweis ist in einigen Ländern Südamerikas und in vielen Ländern des subsaharischen Afrikas entweder grundsätzlich bei der Einreise oder bei kurz zurückliegender Reise durch ein Endemiegebiet vorzuweisen. Auch einige Länder Asiens verlangen das Vorliegen einer gültigen Impfung, wenn kurz zuvor (10 Tage)

ein Gelbfieberendemiegebiet bereist wurde. Da das Gelbfieberevirus sein Reservoir im Menschen aber auch in Affen in unzugänglichen Urwaldgebieten (sylvatischer Zyklus) hat, ist eine vollständige Ausmerzungen des Virus aus den Endemiegebieten unwahrscheinlich. So kann es auch noch Jahre nach dem letzten humanen Gelbfieberfall in einem solchen Gebiet zum erneuten Gelbfiebersausbruch kommen, wenn das Virus in eine Gruppe nicht geimpfter Personen eingeschleppt wird. Der jüngste Ausbruch von Gelbfieber in Uganda ist hierfür ein Beispiel.

Die Impfung erfolgt als einmalige Injektion alle 10 Jahre; 10 Tage nach der Impfung haben 95% der Geimpften einen Schutz, nach 30 Tagen sind es 99% [42].

Im Zusammenhang mit der Gelbfieberimpfung treten selten schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Auf eine mögliche Hühnereiweißallergie ist zu achten, da das Virus auf Hühnerembryonen angezüchtet wird. Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Ei oder Eiprodukte sind dabei anamnestisch zu erfragen [42]. Bei Personen mit einer Allergie gegen Hühnereiweiß besteht gegebenenfalls die Möglichkeit einer intrakutanen Vortestung mit einem verdünnten Impfstoff. Dabei müssen eine medizinische Ausrüstung und Expertise vorhanden sein, um auch schwerwiegende allergische Reaktionen beherrschen zu können. An weiteren schweren Nebenwirkungen wird über das Auftreten einer Enzephalitis berichtet, die insbesondere Impflinge im Alter unter 7 Monaten betrifft [41]. Dies führte zu einem Ausschluss von Kindern unter 6 Monaten von der Impfung und einer restriktiven Impfindikation in der Altersgruppe von 6 bis 9 Monaten. Vor allem in der Gruppe der über 60-Jährigen mit erster Gelbfieberimpfung wurde eine weitere schwere Nebenwirkung beobachtet: das vakzineassoziierte viszerale Gelbfieber mit einer Mortalität von bis zu 50% [26]. Das Risiko des Auftretens einer solchen Nebenwirkung beträgt in der Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen 1,1 auf 100 000 Dosen, bei Impfungen älter als 70 Jahre 3,2 auf 100 000 Dosen [29]. Dies führte zu einer restriktiveren Indikationsstellung bei der erstmaligen Impfung bei über 60-Jährigen. Auf das erhöhte Risiko ist explizit hinzuweisen und die Wahl des Reiseziels sollte gegebenenfalls überdacht werden. Es besteht auch die Möglichkeit, bei Risikogruppen für Impfnebenwirkungen bzw. bei Kontraindikation und gleichzeitig geringem medizinischem Risiko für eine Gelbfiebererkrankung eine Bescheinigung auszustellen, dass eine Gelbfieberimpfung aus medizinischen Gründen nicht vertretbar ist. Ob diese Bescheinigung in den jeweiligen Ländern anerkannt wird, ist unsicher und sollte vorab durch Rücksprache mit den Reiseveranstaltern oder den zuständigen Botschaften geklärt werden. Die Impfung ist bei Personen mit Thymuserkrankungen, Zustand nach Thymektomie, Bestrahlung des Thymus oder Thymom kontraindiziert [11]. Ebenso sollten Personen mit eingeschränkter Immunität, beispielsweise bei Autoimmunerkrankungen, bei iatrogenen Immunsuppression oder mit symptomatischer HIV-Infektion, keine Gelbfieberimpfung erhalten. Obwohl bislang keine Hinweise auf negative Auswirkungen der Gelbfieberimpfung während der Schwangerschaft vorliegen, sollte diese nur bei einer unvermeidbaren Reise in ein Risikogebiet nach gründlicher Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen. Fälle von Übertragung des Impfvirus auf ein gestilltes Kind

mit anschließender Gelbfiebererkrankung mit Enzephalitis werden in der Literatur berichtet [3, 32]. Eine Impfung von Stillenden sollte daher nur bei einer deutlichen Gefährdung durch eine Gelbfieberexposition und nach gründlicher Aufklärung erfolgen.

Hepatitis A

Bei der Hepatitis-A-Impfung handelt es sich ebenfalls um eine klassische Reiseimpfung, von der viele Reisende profitieren können [48, 51]. Bereits in vielen Ländern des Mittelmeerraums besteht ein höheres Risiko, diese fäkal-oral übertragene Viruserkrankung zu erwerben [39]. In Ländern mit niedrigeren hygienischen Standards wird Hepatitis A von einer Vielzahl an Personen bereits im Kindesalter erworben und ist als typische Kinderkrankheit mit einer geringen Zahl an schwerwiegenden Komplikationen in dieser Altersgruppe verbunden. Da in diesen Ländern die Erwachsenenbevölkerung nach Erkrankung im Kindesalter bereits in hohem Maße durchseucht ist, besteht auch kein hohes Risiko der Übertragung von erkrankten oder noch das Virus ausscheidenden Kindern an nicht immune Erwachsene. Dieses Szenario trifft für Länder mit einem hohen hygienischen Standard wie Deutschland nicht zu. Dort kommt es kaum noch zu einer signifikanten Durchseuchung im Kindesalter und somit treten Neuerkrankungen vor allem auch im Erwachsenenalter nach Reisen in Endemiegebiete auf [38]. Dabei ist auch zu bedenken, dass Kinder auf Reisen, die beispielsweise ihre Verwandten in der Türkei besuchen, asymptomatisch oder wenig symptomatisch erkranken und das Virus in Gemeinschaftseinrichtungen (z. B. in der Schule) an andere Kinder oder an nicht immune Erwachsene weitergeben können [4]. Im Erwachsenenalter sind Hepatitis-A-Erkrankungen mit einem höheren Risiko für einen schwerwiegenden Verlauf, beispielsweise eine fulminante Hepatitis, verbunden [38].

Eine *Impfung* sollte daher großzügig bei allen nicht immunen Personen erfolgen, die in Hepatitis-A-Endemiegebiete reisen. Eine einmalige Impfung gewährt einen Schutz über ein Jahr, nach einer Wiederholung nach frühestens sechs Monaten ist je nach Hersteller eine Schutzdauer von mindestens 10 bis über 25 Jahren zu erwarten. Möglicherweise wird nach einer zweimaligen Impfung auch von einem lebenslangen Schutz auszugehen sein. Die Impfung kann als Kombinationsimpfung mit Typhus oder Hepatitis B erfolgen (siehe **Tabelle 1**).

Typhus

Bei der Typhus-Erkrankung handelt es sich um eine schwer verlaufende systemische Salmonella(S.)-typhi- bzw. -paratyphi-Infektion. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral oder durch kontaminierte Lebensmittel, wobei beim Typhus – anders als bei den Enteritis-Salmonellosen – bereits Keimzahlen von 10^5 Bakterien für eine Infektion ausreichend sind. Die Erkrankung ist durch hohes Fieber und neurologische Symptome mit Bewusstseinstörung (altgriechisch: typhos = Nebel) gekennzeichnet. Erst im späteren Verlauf treten Durchfälle auf. Eine gefürchtete Komplikation ist der Darmdurchbruch bei ausgeprägter intestinaler Inflammation [41]. Bei etwa 2 bis 5 % der Patienten kann es zu einer Dauerausscheidung durch Infektion der Gallenblase kommen [6].

Die Erkrankung ist in vielen Bereichen der Welt endemisch, in denen schlechte hygienische und sanitäre Verhältnisse herrschen. Insbesondere in Südostasien und dabei vor allem in Indien und Nepal tritt die Erkrankung gehäuft auf [18].

Es besteht die Möglichkeit einer *Impfung* mittels eines oral zu verabreichenden attenuierten Lebendimpfstoffs, der den S.-typhi-Stamm Ty21a enthält, und eines parenteral zu verabreichenden Polysaccharidimpfstoffs auf Basis des S.-typhi-Vi-Antigens [55]. Eine Impfung gegen S. paratyphi existiert bislang nicht [8]. Die Gabe des oralen Impfstoffs erfolgt als Kapsel, wobei für eine Gesamtzahl von drei Dosen jeweils eine Kapsel jeden zweiten Tag eingenommen wird. Nach der Impfung besteht ein Schutz von einem Jahr. Der parenterale Impfstoff wird einmalig i. m. verabreicht. Eine Schutzwirkung des parenteralen Impfstoffs besteht für drei Jahre. Allerdings ist die Schutzrate bei beiden Impfstoffen in einer Metaanalyse mit 51% bzw. 55% vergleichsweise gering [20, 21]. Daher ist diese Impfung vor allem bei Risikoreisen wie Rucksackreisen in Endemiegebiete zu besprechen, bei denen die Reisenden oft gezwungen sind, unter schlechten hygienischen Verhältnissen zu leben.

Hepatitis B

Die Infektion mit Hepatitis B wird durch Blut- oder Sexualkontakt oder durch Blutprodukte übertragen und kann unter anderem zu einer chronischen Leberentzündung und im Verlauf auch zu Leberzirrhose führen. Sie ist zudem ein wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten des hepatozellulären Karzinoms. Das Virus ist hoch ansteckend.

Die *Impfung* gegen Hepatitis B gehört zu den von der STIKO für alle Kinder und Jugendlichen empfohlenen Impfungen [1]. Die Grundimmunisierung erfolgt im ersten Lebensjahr mit drei bzw. vier Impfungen, beispielsweise im Rahmen der 6-fach-Impfung.

Im Jugend- und Erwachsenenalter werden drei Impfungen, die 2. Impfung frühestens einen Monat, die 3. Impfung frühestens sechs Monate nach der 1. Impfung, durchgeführt. Insbesondere Personen mit bestimmten Grunderkrankungen, privater oder beruflicher Risikoexposition, Personen in bestimmten Gemeinschaftseinrichtungen und Reisende in Endemiegebiete für Hepatitis B, vor allem bei Langzeitaufenthalten, sollten geimpft werden. Eine Auffrischung der Impfung wird in Deutschland für diese Risikogruppen noch alle 10 Jahre empfohlen. 4 bis 8 Wochen nach der Grundimmunisierung sollte bei vorliegender Indikation eine Titerkontrolle durchgeführt werden [1]. Die Impfung kann als Kombinationspräparat mit einer Hepatitis-A-Impfung erfolgen (siehe **Tabelle 1**).

Es besteht die Möglichkeit einer *Schnellimmunisierung* bei unzureichender Zeit vor der Abreise mit Impfungen an den Tagen 0, 7 und 21 und einer zusätzlichen Impfung nach 12 Monaten.

Insbesondere jugendliche Reisende sind aufgrund der sexuellen Übertragbarkeit in besonderem Maße gefährdet und sollten über die Möglichkeit einer Impfprävention aufgeklärt werden.

FSME

Der Erreger der Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) gehört zur Familie der Flaviviridae und wird hauptsächlich

durch den Stich von Zecken übertragen. Nach einer Inkubationszeit von 7 bis 14 Tagen kommt es zum Auftreten von grippalen Symptomen und Fieber. Daran schließt sich eine afebrile Phase von 1 bis 20 Tagen an. Bei einem Drittel der Patienten kommt es zu einer zweiten Krankheitsphase mit viraler Meningitis und Meningoenzephalitis. Dies führt bei einem Teil der Patienten, vor allem im höheren Lebensalter, zu schwerwiegenden neurologischen Schäden und Tod [41].

Die Infektion ist in Zentral- und Osteuropa, den baltischen Staaten und der russischen Föderation sowie in China verbreitet. Vereinzelt Fälle treten auch in Japan auf [33]. Neben der fernöstlichen Variante des Virus wird die östliche Variante als Russian Spring Summer Encephalitis (RSSE) bezeichnet und weist einen schwerwiegenderen Verlauf auf [41]. Die handelsüblichen Impfstoffe schützen auch gegen diese Varianten.

Es besteht die Möglichkeit, einen effektiven Impfschutz durch eine dreimalige *Impfung* im Sinne einer Grundimmunisierung zu erhalten. Die ersten beiden Impfungen erfolgen in einem Abstand von zwei Wochen bis zu drei Monaten, die dritte frühestens neun Monate nach der zweiten Impfung. Eine Auffrischung sollte je nach Alter alle drei bis fünf Jahre nach der Grundimmunisierung erfolgen.

Cholera

Obwohl die Cholera-Erkrankung in vielen Ländern zu regelmäßigen Ausbrüchen und auch Epidemien führt, spielt sie in der Reisemedizin eine untergeordnete Rolle. Die Erkrankung wird durch verschiedene Serotypen von *Vibrio cholerae* hervorgerufen und ist durch plötzlich auftretende Diarrhöen und Erbrechen gekennzeichnet, die rasch zu Elektrolytverlust und Exsikkose führen und mit einer Mortalität von bis zu 50% einhergehen. Die Übertragung erfolgt hauptsächlich durch kontaminiertes Trinkwasser.

Es besteht die Möglichkeit einer oralen *Impfung* mit dem Totimpfstoff Dukoral®. Dabei werden im Erwachsenenalter zwei Einzeldosen im Abstand von mindestens einer, maximal aber sechs Wochen eingenommen. Die Impfung bietet je nach Lebensalter einen Schutz von 6 bis 12 Monaten. Diese Impfung ist vor allem für medizinisches und sonstiges Hilfspersonal bei Katastropheneinsätzen oder Einsätzen im Rahmen von Ausbruchssituationen von Bedeutung.

Die Impfung bietet auch eine gewisse Kreuzprotektion gegen das LT-Toxin von Enterotoxin-produzierenden *Escherichia coli*-Stämmen (ETEC), die für einen Teil der Reisediarrhöen verantwortlich sind [35]. Da diese Kreuzprotektivität für LT-ETEC-Infektionen nur etwa 60% beträgt [17, 40, 44] und nur etwa 9 bis 34% der Fälle von Reisediarrhöen durch diesen Erreger verursacht werden [35], ist sie nicht als alleinige Protektion vor Reisediarrhöen einsetzbar. Insgesamt können durch eine Cholera-Impfung mit Dukoral® nur etwa bis zu 7% der Fälle von Reisediarrhöen verhindert werden [27]. Eine solche Impfung kann auf besonderen Wunsch des Reisenden durchgeführt werden, allerdings ist diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen. Auf zusätzliche Hygienemaßnahmen zur Verhinderung von Reisediarrhöen ist auf jeden Fall zu achten.

Neue Impfstoffe

In den letzten Jahren wurden in der Entwicklung von neuen Impfstoffen, beispielsweise gegen Dengue-Fieber, Chikungunya und auch gegen Malaria, deutliche Fortschritte erzielt.

Gegen das *Dengue-Fieber*, das sich über weite Bereiche von Südostasien sowie Mittel- und Südamerika ausgebreitet hat und dort zu erheblicher Morbidität, aber auch Mortalität führt, gelang es mehreren Arbeitsgruppen, tetravalente Impfstoffe zu entwickeln, die sich derzeit in präklinischer und klinischer Erprobung befinden [37]. Diese Impfstoffe sind sicher auch für viele Reisende von Interesse, da sich vor allem Reiserückkehrer aus Südostasien regelhaft mit einer Dengue-Fieber-Erkrankung in den tropenmedizinischen Ambulanzen vorstellen.

Bei der *Malaria* gelang es durch die Entwicklung des RTS,S-Impfstoffs einen bei 50% liegenden Impfschutz zu erreichen [13]. Dies könnte vor allem in den endemischen Gebieten zu einer deutlichen Verringerung der Krankheitslast bei der Bevölkerung führen.

Interessenkonflikte

Bezüglich des Artikels bestehen von Seiten der Autoren keine Interessenkonflikte.

Travel vaccinations: an update

A central aspect of travel medicine is to counsel and to vaccinate the traveller to prevent hazardous infectious diseases. The growing number of international travellers and the expanding risk areas of infectious diseases formerly specific for tropical countries e. g. Dengue or Chikungunya, which may be a possible result of climate change, increase the necessity for developing new vaccines against these infections. Recently, new vaccines with better tolerability and effectiveness for already vaccine-preventable diseases like Japanese Encephalitis or meningococcal infections could be developed. Continuing research, for example the design of a vaccination against malaria or the implementation of new vaccination techniques (e. g. transdermal vaccination), will lead to further progress in the coming years.

Key words: Travel medicine, vaccination, vaccines, recommendations

Literatur

1. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut. Stand: Juli 2010. *Epidem Bull* 2010;30:279–98.
2. Tollwut in Deutschland: Gelöstes Problem oder versteckte Gefahr? *Epidemiol Bull* 2011;Nr. 8:57–61.
3. Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding – Brazil, 2009. *Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:130–2.
4. Zur Situation der Hepatitis A in Deutschland im Jahr 2007. *Epidemiol Bull* 2008;Nr. 44:379–81.
5. Al-Tawfiq JA, Clark TA, Memish ZA. Meningococcal disease: the organism, clinical presentation, and worldwide epidemiology. *J Travel Med* 2010;17(Suppl):3–8.
6. Ames WR, Robins M. Age and sex as factors in the development of the typhoid carrier state, and a method for estimating carrier prevalence. *Am J Public Health Nations Health* 1943;33:221–30.
7. Andersen MM, Ronne T. Side-effects with Japanese encephalitis vaccine. *Lancet* 1991;337:1044.
8. Arya SC, Sharma KB. Urgent need for effective vaccine against *Salmonella paratyphi* A, B and C. *Vaccine* 1995;13:1727–8.
9. Askling HH, Rombo L. Influenza in travellers. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:421–5.
10. Barrett AD, Teuwen DE. Yellow fever vaccine – how does it work and why do rare cases of serious adverse events take place? *Curr Opin Immunol* 2009;21:308–13.
11. Barwick R. History of thymoma and yellow fever vaccination. *Lancet* 2004;364:936.

12. Beasley DW, Lewthwaite P, Solomon T. Current use and development of vaccines for Japanese encephalitis. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:95–106.
13. Bejon P, Lusingu J, Olotu A, Leach A, et al. Efficacy of RTS,S/AS01E vaccine against malaria in children 5 to 17 months of age. *N Engl J Med* 2008;359:2521–32.
14. Boisier P, Nicolas P, Djibo S, Taha MK, et al. Meningococcal meningitis: unprecedented incidence of serogroup X-related cases in 2006 in Niger. *Clin Infect Dis* 2007;44:657–63.
15. Burchard GD, Caumes E, Connor BA, Freedman DO, et al. Expert opinion on vaccination of travelers against Japanese encephalitis. *J Travel Med* 2009;16:204–16.
16. Campbell H, Andrews N, Borrow R, Trotter C, et al. Updated postlicensure surveillance of the meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlates of protection, and modeling predictions of the duration of herd immunity. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:840–7.
17. Clemens JD, Sack DA, Harris JR, Chakraborty J, et al. Cross-protection by B subunit-whole cell cholera vaccine against diarrhoea associated with heat-labile toxin-producing enterotoxigenic *Escherichia coli*: results of a large-scale field trial. *J Infect Dis* 1988;158:372–7.
18. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. *Bull World Health Organ* 2004;82:346–53.
19. Djibo S, Nicolas P, Alonso JM, Djibo A, et al. Outbreaks of serogroup X meningococcal meningitis in Niger 1995–2000. *Trop Med Int Health* 2003;8:1118–23.
20. Fraser A, Goldberg E, Acosta CJ, Paul M, et al. Vaccines for preventing typhoid fever. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD001261.
21. Fraser A, Paul M, Goldberg E, Acosta CJ, et al. Typhoid fever vaccines: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine* 2007;25:7848–57.
22. Gagneux SP, Hodgson A, Smith TA, Wirth T, et al. Prospective study of a serogroup X *Neisseria meningitidis* outbreak in northern Ghana. *J Infect Dis* 2002;185:618–26.
23. Gould EA, Solomon T. Pathogenic flaviviruses. *Lancet* 2008;371:500–9.
24. Halstead SB, Thomas SJ. Japanese encephalitis: new options for active immunization. *Clin Infect Dis* 2010;50:1155–64.
25. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009;27(Suppl 2):B51–63.
26. Hayes EB. Acute viscerotropic disease following vaccination against yellow fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:967–71.
27. Hill DR, Ford L, Lalloo DG. Oral cholera vaccines: use in clinical practice. *Lancet Infect Dis* 2006;6:361–73.
28. Kaltenbock A, Dubischar-Kastner K, Schuller E, Datla M, et al. Immunogenicity and safety of IXIARO (IC51) in a phase II study in healthy Indian children between 1 and 3 years of age. *Vaccine* 2010;28:834–9.
29. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, Kohl KS, et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005;23:3256–63.
30. Kollaritsch H, Paulke-Korinek M, Dubischar-Kastner K. IC51 Japanese encephalitis vaccine. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9:921–31.
31. Koumare B, Ouedraogo-Traore R, Sanou I, Yada AA, et al. The first large epidemic of meningococcal disease caused by serogroup W135, Burkina Faso, 2002. *Vaccine* 2007;25(Suppl 1):A37–41.
32. Kuhn S, Twele-Montecinos L, Macdonald J, Webster P, et al. Case report: probable transmission of vaccine strain of yellow fever virus to an infant via breast milk. *CMAJ* 2011;183:E243–5.
33. Kunze U. Combating tick-borne encephalitis: vaccination rates on the rise. *Wien Med Wochenschr* 2008;158:518–21.
34. Löscher T, Burchard G-D (editors). *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*. 4. ed. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag, 2010.
35. Lundkvist J, Steffen R, Jonsson B. Cost-benefit of WC/rBS oral cholera vaccine for vaccination against ETEC-caused travelers' diarrhoea. *J Travel Med* 2009;16:28–34.
36. Misra UK, Kalita J. Prognosis of Japanese encephalitis patients with dystonia compared to those with parkinsonian features only. *Postgrad Med J* 2002;78:238–41.
37. Murrell S, Wu SC, Butler M. Review of dengue virus and the development of a vaccine. *Biotechnol Adv* 2011;29:239–47.
38. Nothdurft HD. Hepatitis A vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2008;7:535–45.
39. Nothdurft HD, Dahlgren AL, Gallagher EA, Kollaritsch H, et al. The risk of acquiring hepatitis A and B among travelers in selected Eastern and Southern Europe and non-European Mediterranean countries: review and consensus statement on hepatitis A and B vaccination. *J Travel Med* 2007;14:181–7.
40. Peltola H, Siitonen A, Kyronseppä H, Simula I, et al. Prevention of travellers' diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine. *Lancet* 1991;338:1285–9.
41. Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders, 2004.
42. Roukens AH, Visser LG. Yellow fever vaccine: past, present and future. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:1787–95.
43. Ruff TA, Eisen D, Fuller A, Kass R. Adverse reactions to Japanese encephalitis vaccine. *Lancet* 1991;338:881–2.
44. Scerpella EG, Sanchez JL, Mathewson IJ, Torres-Cordero JV, et al. Safety, immunogenicity, and protective efficacy of the whole-cell/recombinant B subunit (WC/rBS) oral cholera vaccine against travelers' diarrhoea. *J Travel Med* 1995;2:22–7.
45. Schuller E, Klade CS, Wolf G, Kaltenbock A, et al. Comparison of a single, high-dose vaccination regimen to the standard regimen for the investigational Japanese encephalitis vaccine, IC51: a randomized, observer-blind, controlled phase 3 study. *Vaccine* 2009;27:2188–93.
46. Solomon T. Flavivirus encephalitis. *N Engl J Med* 2004;351:370–8.
47. Solomon T, Winter PM. Neurovirulence and host factors in flavivirus encephalitis – evidence from clinical epidemiology. *Arch Virol Suppl* 2004;161–70.
48. Steffen R. Hepatitis A in travelers: the European experience. *J Infect Dis* 1995;171(Suppl 1):S24–8.
49. Steffen R. The risk of meningococcal disease in travelers and current recommendations for prevention. *J Travel Med* 2010;17(Suppl):9–17.
50. Steffen R, Amitirigala I, Mutsch M. Health risks among travellers – need for regular updates. *J Travel Med* 2008;15:145–6.
51. Steffen R, Banos A, de Bernardis C. Vaccination priorities. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:175–80.
52. Stephens DS. Conquering the meningococcus. *FEMS Microbiol Rev* 2007;31:3–14.
53. Tauber E, Kollaritsch H, Korinek M, Rendi-Wagner P, et al. Safety and immunogenicity of a Vero-cell-derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine: a non-inferiority, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1847–53.
54. Tauber E, Kollaritsch H, von Sonnenburg F, Lademann M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of the safety and tolerability of IC51, an inactivated Japanese encephalitis vaccine. *J Infect Dis* 2008;198:493–9.
55. Whitaker JA, Franco-Paredes C, del Rio C, Edupuganti S. Rethinking typhoid fever vaccines: implications for travelers and people living in highly endemic areas. *J Travel Med* 2009;16:46–52.
56. Wilder-Smith A, Halstead SB. Japanese encephalitis: update on vaccines and vaccine recommendations. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:426–31.

Klinische Studie

Clostridium-difficile-Infektion

Neue Therapieoption mit Fidaxomicin

Bei Clostridium-difficile-Infektionen konnten mit Fidaxomicin, einem Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, vergleichbare klinische Heilungsraten erzielt werden wie mit dem Glykopeptid-Antibiotikum Vancomycin. Unter Fidaxomicin war das Rückfallrisiko bei Patienten mit Infektionen mit Non-NAP1/BI/027-Stämmen jedoch deutlich geringer als unter Vancomycin.

Seit Mitte der 1990er-Jahre hat sich die Inzidenz von Clostridium(C.)-difficile-Infektionen mehr als verdoppelt. Neben der steigenden Inzidenz wird auch eine Zunahme der Morbidität sowie der Mortalität festgestellt. Dies wird auf das Auftreten neuer und stark virulenter C.-difficile-Stämme zurückgeführt. Eine entscheidende Rolle spielt in diesem Zusammenhang der hochvirulente NAP1/BI/027-Stamm; die Abkürzung leitet sich aus den verschiedenen Bezeichnungen für diesen Stamm ab: „North American Pulsed Field type 1 (NAP1)“, „restriction-endonuclease analysis (REA) type BI“ und „polymerase-chain-reaction ribotype 027“.

Eine C.-difficile-Infektion tritt in der Regel nach einer Therapie mit Breitpektrumantibiotika auf und lässt sich anhand vom klinischen Befund und Verlauf in vier Formen einteilen:

- Kurzzeitkolonisation, die typischerweise bei Patienten in klinischen Einrichtungen auftritt
 - Akute Diarrhö mit leichtem bis schwerem Verlauf
 - Fulminante Diarrhö, die mit einer pseudomembranösen Kolitis und Leukozytose einhergehen und tödlich verlaufen kann
 - Rückfälle, die gewöhnlich innerhalb von 60 Tagen nach der initialen Behandlung der Infektion auftreten
- Therapiert wird eine C.-difficile-Infektion derzeit vor allem mit Metronidazol (z. B. Clont®) oder Vancomycin (z. B. Vancomycin-ratiopharm®), allerdings mit nur mäßigem Erfolg. So liegt die Rückfallrate unter beiden Antibiotika zwischen 20 und 30%. Mögliche Ursachen sind eine fehlende Neubesiedelung mit physiologischer Darmflora,

das Verbleiben von C.-difficile-Sporen im Gastrointestinaltrakt und eine gestörte Immunantwort gegenüber dem Erreger und seinem Toxin.

Fidaxomicin ist ein Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse mit spezifischer Wirkung gegen C. difficile. Seine In-vitro-Aktivität gegen klinische C.-difficile-Isolate (einschließlich NAP1/BI/027-Stämme) ist etwa 8-fach höher als die von Vancomycin. Fidaxomicin ist oral verfügbar und wird nur gering enteral resorbiert, wodurch im Gastrointestinaltrakt hohe Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden. Zudem werden aufgrund des schmalen Wirkungsspektrums die Komponenten der normalen Darmflora weitgehend erhalten. Diese Eigenschaften machen den Arzneistoff zu einer vielversprechenden Therapieoption bei C.-difficile-Infektionen. Fidaxomicin ist in Europa noch nicht zugelassen; das Antragsverfahren bei der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) läuft. In den USA wurde Fidaxomicin am 27. Mai zugelassen (Dificid™).

Studienziel und -design

In der zwischen Mai 2006 und August 2008 durchgeführten prospektiven, doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie wurden Sicherheit und Wirksamkeit von Fidaxomicin und Vancomycin bei der Behandlung von C.-difficile-Infektionen verglichen. Eingeschlossen waren 629 erwachsene Patienten aus den Vereinigten Staaten und Kanada. Die Patienten wurden auf folgende Behandlungsarme aufgeteilt:

- Fidaxomicin, zweimal täglich 200 mg p. o. (n=302)
- Vancomycin, viermal täglich 125 mg p. o. (n=327)

Die Studienmedikation wurde jeweils über 10 Tage verabreicht.

Primärer Studienendpunkt war die Rate an klinischen Heilungen in der modifizierten Intention-to-treat-(mITT-) und in der Per-Protocol-(PP-)Population am Ende der Therapie bzw. zum Zeitpunkt des Studienabbruchs. Eine klinische Heilung lag bei Symptombefreiheit ohne weiteren Behandlungsbedarf vor. Die mITT-Population umfasste diejenigen Patienten, die die Randomisierung durchlaufen und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten; die Per-Protocol-Population schloss diejenigen Patienten der mITT-Population ein, die über mindestens drei (bei Patienten mit Behandlungsversagen) bzw. acht Tage (bei Patienten mit klinischer Heilung) behandelt wurden und die ihre Therapieadhärenz dokumentiert und am Ende der Therapie an einer Evaluation teilgenommen hatten.

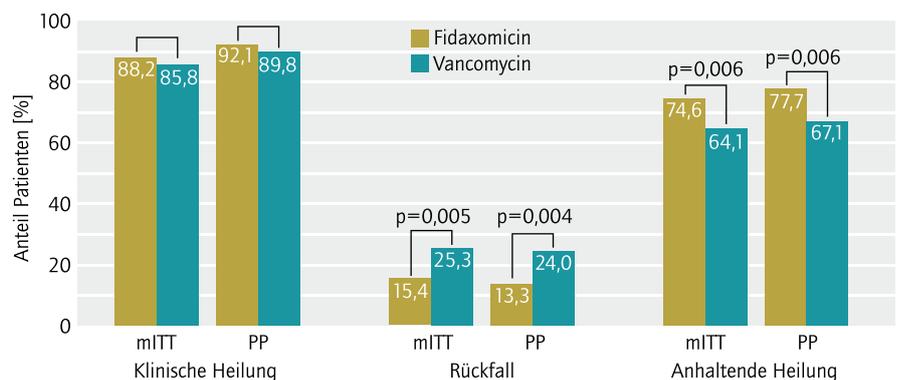


Abb. 1. Antibiotische Wirksamkeit von Fidaxomicin und Vancomycin bei C.-difficile-Infektionen
mITT: modifizierte Intention-to-treat-Analyse; PP: Per-Protocol-Analyse

Zu den sekundären Endpunkten zählten die Rückfallrate innerhalb von vier Wochen nach Beendigung der Therapie und die anhaltende Heilung ohne Rückfall.

Studienergebnisse

Insgesamt 596 Patienten (287 in der Fidaxomicin-Gruppe und 309 in der Vancomycin-Gruppe) wurden in die mITT-Analyse einbezogen, 548 (265 in der Fidaxomicin-Gruppe und 283 im Vancomycin-Arm) in die Per-Protocol-Analyse.

Den primären Endpunkt, die klinische Heilung, erreichten in der mITT-Population 88,2% der Patienten, die Fidaxomicin einnahmen, und 85,8% der Patienten der Vancomycin-Gruppe. In der Per-Protocol-Population waren es 92,1% bzw. 89,8%. Damit war Fidaxomicin Vancomycin nicht unterlegen (Abb. 1).

Deutliche Unterschiede zwischen den beiden Antibiotika wurden dagegen bei der Rückfallrate beobachtet: In beiden Populationen erlitten die mit Fidaxomicin behandelten Patienten signifikant weniger Rückfälle als die Patienten in der Vancomycin-Gruppe (mITT-Analyse: 15,4% vs. 25,3%,

$p=0,005$; PP-Analyse: 13,3% vs. 24,0%, $p=0,004$) (Abb. 1).

Bei Patienten mit Infektionen mit dem NAP1/BI/027-Stamm waren die Rezidivraten in den beiden Behandlungsarmen mit 24,4% (11 von 45 Patienten) gegenüber 23,6% (13 von 55 Patienten) vergleichbar ($p=0,93$; PP-Population). Patienten, bei denen andere C.-difficile-Stämme isoliert worden waren, erlitten mit Fidaxomicin deutlich weniger Rückfälle als mit Vancomycin (7,8% [8 von 103 Patienten] vs. 25,5% [27 von 106 Patienten]; $p<0,001$). Damit konnte bei Patienten, die mit Non-NAP1/BI/027-Stämmen infiziert waren, mit Fidaxomicin die Zahl der Rückfälle gegenüber Vancomycin um relativ 69% gesenkt werden.

Das Nebenwirkungsprofil der beiden Antibiotika war ähnlich. In keinem Studienarm wurde die Studienmedikation aufgrund von Intoleranz oder allergischen Reaktionen abgebrochen.

Fazit

Die beiden Antibiotika Fidaxomicin und Vancomycin zeigten im Hinblick auf die klinische Heilung einer akuten Durchfallerkrankung aufgrund einer Infektion

mit C. difficile eine vergleichbare Wirksamkeit. Länger anhaltend und mit einem geringeren Rezidivrisiko verbunden war dieser Effekt bei Fidaxomicin, allerdings nicht beim hochvirulenten C.-difficile-Stamm NAP1/BI/027. Darüber hinaus wirkt Fidaxomicin bakterizid (nicht bakteriostatisch wie Vancomycin), beeinträchtigt die normale anaerobe Darmflora kaum und selektiert keine Vancomycin-resistenten Enterokokken. Wenn die Ergebnisse zum klinischen Ansprechen und zum Rezidivrisiko in weiteren Studien bestätigt werden, könnte dieses neue Antibiotikum als Standardtherapie für C.-difficile-Infektionen empfohlen werden.

Quellen

- Louie TJ, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2011;364:422–31.
- DuPont HL. The search for effective treatment of Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2011;364:473–5.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf,
Holzgerlingen

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

— Bücherforum —

Wie wirken Arzneimittel?

Eine Entdeckungsreise

Von Ernst Mutschler. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2011. Fach-Hörbuch. Spieldauer ca. 70 Minuten. 29,80 Euro.

Das Hörbuch von Ernst Mutschler „Wie wirken Arzneimittel? Eine Entdeckungsreise“ stellt die wesentlichen Punkte der Wirkungsweise von Arzneimitteln dar. Hierbei liegt der Schwerpunkt auf der Darstellung von Rezeptoren und deren Liganden, einschließlich der verschiedenen Aspekte der Kaskade intrazellulärer Informationsweitervermittlung. In diesem Zusammenhang werden auch die großen Entdecker der pharmakologischen Grundprinzipien gewürdigt. Die didaktische Gestaltung ist sehr

geschickt, dem einigermaßen erfahrenen Kollegen wird es gelingen, den Ausführungen von Herrn Mutschler, der mit charakteristischer Stimme liest, zu folgen. Allerdings ist das Lesetempo relativ rasch, was angesichts der Komplexität der Materie, allein schon was die Begrifflichkeit betrifft, mit der Zeit doch anstrengend wird. Insofern ist es sehr begrüßenswert, dass das Lesemanuskript auch als PDF auf der CD zu finden ist. Es ist empfehlenswert, dieses Skript parallel zu dem gesprochenen Text zu lesen. Allerdings wäre es schön, wenn dieses Manuskript durch einige didaktische Abbildungen ergänzt worden wäre, um die Anschaulichkeit zu erhöhen. Von dieser kleinen Einschränkung abgesehen ist dieses Hörbuch sehr gut gelungen, es gibt einen sehr inte-



ressanten Einblick in die wichtigsten Grundlagen der Arzneimittelwirkungen. Durch das in diesem Kontext ungewohnte Medium des Hörens wird eine ganz andere Art der Aufmerksamkeit induziert, die den Hörer (und Leser) anregen wird, die Thematik vertiefend zu bearbeiten. Dem Hörbuch ist ein großer Erfolg zu wünschen.

Prof. Dr. Hans-Peter Volz,
Werneck

Aus Forschung und Entwicklung

Hepatitis-C-Infektion

Behandlungserfolge auch ohne Interferon

Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion konnte durch eine Behandlung mit zwei neuen, oral verfügbaren Wirkstoffen – einem Polymerase- und einem Protease-Inhibitor – die Viruslast deutlich, teilweise sogar unter die Nachweisgrenze gesenkt werden.

Die Zahl der Hepatitis-C-Virusinfektionen steigt weltweit rapide an; mehr als 170 000 000 Menschen sind infiziert, etwa ein Fünftel davon wird eine Zirrhose entwickeln. Durch das Hepatitis-C-Virus (HCV) verursachte Lebererkrankungen sind weltweit gesehen der häufigste Grund für eine Lebertransplantation, und durch HCV hervorgerufene hepatozelluläre Karzinome gehen mit den am schnellsten wachsenden krebsbezogenen Sterblichkeitsraten in den Industrieländern einher. Als Standardmedikation zur Behandlung der HCV-Infektion gilt derzeit eine Kombination aus subkutan verabreichtem pegyliertem Interferon

(PegIntron®, Pegasys®) und oralem Ribavirin (z. B. Rebetol®, Copegus®). In den letzten Jahren wurden viele, über verschiedene Zielstrukturen direkt auf das Virus wirkende antivirale Substanzen entwickelt. In Studien verbesserten HCV-Protease-Inhibitoren in Kombination mit der Standardtherapie sowohl bei vorbehandelten als auch bei nicht vorbehandelten Patienten die Behandlungsergebnisse. Allerdings werden die Vorteile, die die zusätzliche Gabe einer direkt wirkenden antiviralen Substanz hat, durch die mit der Interferon-Therapie einhergehenden Nachteile bezüglich Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit limitiert.

Eine orale, Interferon-freie, direkt wirkende antivirale Wirkstoffkombination könnte die Behandlung der HCV-Infektion möglicherweise verändern und voranbringen. Vorbild ist das aktuelle Vorgehen in der Therapie der HIV-Infektion, wobei viele direkt wirkende antivirale Wirkstoffe, die an verschiedenen Stellen der Virusreplikation angreifen, kombiniert werden. Somit werden die Virussuppression verstärkt und das Auftreten von Resistenzentwicklungen verhindert oder zumindest verzögert.

RG7128 ist ein Nucleosid-Polymerase-Inhibitor. Bei *Danoprevir* (RG7227) handelt es sich um einen makrozyklischen Inhibitor der HCV-NS3/4A-Protease, eines Enzyms, das für die Virusreplikation benötigt wird. Beide Substanzen zeigen sowohl in vitro als auch in vivo eine Aktivität gegen HCV und befinden sich derzeit in Phase II der Entwicklung.

Studienziel und -design

Ziel der vorliegenden INFORM-1-Studie (Interferon-free regimen for the management of HCV) war es, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit einer oral verabreichten Kombination von RG7128 und Danoprevir zu untersuchen. Für die randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Dosisfindungsstudie wurden Patienten an sechs klinischen Zentren in Australien und Neuseeland rekrutiert. Insgesamt wurden 88 Patienten zwischen 18 und 65 Jahren, die alle mit dem HCV-Genotyp 1 infiziert waren und eine HCV-RNS-Konzentration von mindestens 10^5 I.U./ml aufwiesen, nacheinander einer von sieben Behandlungskohorten (A–G) und hier randomisiert entweder der aktiven Therapie oder Plazebo zugeteilt. Einen Überblick über die Kohorten und die zugehörigen Therapie-regime gibt **Tabelle 1**.

Die Dosisfindung wurde mit nicht vorbehandelten Patienten gestartet. Vorbehandelte Patienten und solche, die auf die Standardtherapie nicht angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten hatten, wurden in die höher dosierten Danoprevir-Gruppen aufgenommen.

Tab. 1. Kohorten und Therapieregime in der INFORM-1-Studie

Kohorte	Patienten	Therapieregime*
A1	Behandlungsnaive Patienten, n=9	500 mg RG7128 zweimal täglich Tag 1–7 plus 100 mg Danoprevir alle acht Stunden Tag 4–7
A2	Behandlungsnaive Patienten, n=8	500 mg RG7128 zweimal täglich Tag 4–7 plus 100 mg Danoprevir alle acht Stunden Tag 1–7
B	Behandlungsnaive Patienten, n=8	500 mg RG7128 zweimal täglich plus 100 mg Danoprevir alle acht Stunden Tag 1–13
C1	Behandlungsnaive Patienten, n=8	500 mg RG7128 zweimal täglich plus 200 mg Danoprevir alle acht Stunden Tag 1–13
C2	Behandlungsnaive Patienten, n=8	1 000 mg RG7128 zweimal täglich plus 100 mg Danoprevir alle acht Stunden Tag 1–13
D	Behandlungsnaive Patienten, n=9	1 000 mg RG7128 zweimal täglich plus 200 mg Danoprevir alle acht Stunden Tag 1–13
E	Patienten mit partiellem Ansprechen oder Rückfall, n=8	1 000 mg RG7128 zweimal täglich plus 600 mg Danoprevir zweimal täglich Tag 1–13
F	Non-Responder, n=8	1 000 mg RG7128 zweimal täglich plus 900 mg Danoprevir zweimal täglich Tag 1–13
G	Behandlungsnaive Patienten, n=8	1 000 mg RG7128 zweimal täglich plus 900 mg Danoprevir zweimal täglich Tag 1–13
Plazebo	Behandlungsnaive Patienten, n=14	Plazebo-RG7128 plus Plazebo-Danoprevir Tag 1–13

* Alle Patienten wurden im Anschluss bis Woche 48 mit pegyliertem Interferon alfa-2a und Ribavirin weiterbehandelt

Für Patienten, Forscher und Personal in den Studienzentren war die Zuordnung zu den Therapieregimen (Verum/Plazebo) verblindet, nicht aber für den Pharmazeuten, der die Medikation in den jeweiligen Dosierungen herstellte, die Statistiker sowie die klinischen Pharmakologen, die die Daten auswerten, bevor die Behandlung in der nächsten Kohorte begonnen wurde. Primärer Studienendpunkt war die Veränderung der HCV-RNS-Konzentration von Studienbeginn bis zum Tag 14 bei denjenigen Patienten, die 13 Tage lang mit der Kombination behandelt worden waren.

Ergebnisse

Von den 74 Patienten in den Verumgruppen erhielten 73 mindestens eine Dosis, von den 14 Patienten in der Plazebo-Gruppe erhielten alle mindestens eine Dosis.

Die Viruslast nahm in den Kohorten, die 13 Tage lang mit RG7128 und Danoprevir behandelt wurden, von Studienbeginn bis zum Tag 14 durchschnittlich um 3,7 bis 5,2 \log_{10} I.U./ml

ab. Bei nicht vorbehandelten Patienten wurde mit der höchsten getesteten Dosierung (Kohorte G: 1000 mg RG7128 und 900 mg Danoprevir zweimal täglich) in diesem Zeitraum eine Reduktion der HCV-RNS-Konzentration um durchschnittlich 5,1 \log_{10} I.U./ml (interquartiler Bereich [IQR] -5,6 bis -4,7) erzielt. Auch bei den Patienten, die auf die herkömmliche Standardtherapie nicht angesprochen bzw. die darunter einen Rückfall erlitten hatten (Kohorte F), nahm die Viruslast durchschnittlich um 4,9 \log_{10} I.U./ml (IQR -5,2 bis -4,5) ab. Bei fünf der acht Patienten in Kohorte G und bei zwei der acht Patienten in Kohorte F sank die Viruskonzentration sogar unter die Nachweisgrenze (< 15 I.U./ml). In der Plazebo-Gruppe hingegen stieg die HCV-RNS-Konzentration leicht um 0,1 \log_{10} I.U./ml.

Die Kombination aus RG7128 und Danoprevir war gut verträglich. Schwere Nebenwirkungen, eine aus Sicherheitsgründen abgebrochene Medikation oder Resistenzentwicklungen wurden nicht beobachtet.

Fazit

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie, die mit einer oral verabreichten Kombination aus dem Polymerase-Inhibitor RG7128 und dem Protease-Inhibitor Danoprevir erzielt wurden, lassen hoffen, dass eine wirksame Therapie einer HCV-Infektion auch ohne Interferon erfolgen kann. Für eine abschließende Bewertung sind jedoch noch weitere Studien erforderlich. Darin sollte beispielsweise untersucht werden, wie es um die Wirksamkeit und Sicherheit der oralen Kombination über einen längeren Zeitraum bestellt ist.

Quelle

Gane EJ. Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomised, double blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2010;376:1467-75.

Dr. Barbara Ecker-Schliff,
Holzgerlingen

Therapiehinweise

Thromboseprophylaxe

Niedermolekulares oder unfraktioniertes Heparin?

In der multizentrischen PROTECT-Studie (Prophylaxis for thromboembolism in critical care trial) wurde die Wirksamkeit einer Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin (Dalteparin) mit der von unfraktioniertem Heparin bei kritisch kranken Patienten verglichen. Tiefe Beinvenenthrombosen und schwere unerwünschte Ereignisse wie schwere Blutungen oder Tod traten in beiden Gruppen gleich häufig auf. Unter Behandlung mit niedermolekularem Heparin fanden sich weniger Lungenembolien und Heparin-induzierte Thrombozytopenien, die als sekundäre Endpunkte allerdings nur begrenzt aussagekräftig sind.

Venöse Thrombosen sind häufige und gefährliche Komplikationen bei kritisch kranken Patienten, da sie potenziell lebensbedrohliche Lungenembolien verursachen können. Auf eine Ablösung thrombotischer Materials aus den tiefen Bein- oder Becken-

venen können bis zu 80% der Lungenembolien zurückgeführt werden. Bei kritisch kranken Patienten liegen meist komplexe akute und oft auch chronische Erkrankungen vor, die an sich schon mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert sind; zusätzlich

wird dieses Risiko durch zahlreiche intensivmedizinische Maßnahmen (z. B. zentrale Venenkatheter, künstliches Koma) erhöht.

Ob niedermolekulare Heparine in der medikamentösen Thromboseprophylaxe besser wirksam sind als unfraktioniertes Heparin, war bisher offen. Gegenüber Plazebo zeigen beide Wirkstoffklassen deutliche Vorteile. Studien, in denen niedermolekulare und unfraktionierte Heparine direkt miteinander verglichen wurden, lassen bislang keine abschließende Beurteilung zu.

Studiendesign

Die PROTECT-Studie (Prophylaxis for thromboembolism in critical care trial) wurde von 2006 an vier Jahre lang auf 67 Intensivstationen in sechs Ländern durchgeführt. Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie voraussichtlich mindestens drei Tage

auf der Intensivstation blieben, mindestens 18 Jahre alt waren und mindestens 45 kg wogen. Ausgeschlossen waren Patienten unter anderem dann, wenn sie eine neurochirurgische oder orthopädische Operation hatten, schwer verletzt waren oder eine therapeutische Antikoagulation benötigten. Die Probanden erhielten doppelblind entweder

- zweimal täglich 5 000 I. E. unfraktioniertes Heparin subkutan oder
- einmal täglich 5 000 I. E. Dalteparin-Natrium (Fragmin® P Forte) subkutan plus einmal täglich Placebo subkutan.

Innerhalb von zwei Tagen nach Aufnahme untersuchten Studienärzte die Patienten mittels Ultraschall auf Beinvenenthrombosen; dies wiederholten sie von da an zweimal wöchentlich. Die Patienten wurden über maximal 100 Tage, bis zu ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus oder bis zu ihrem Tod beobachtet.

Primärer Endpunkt war das Auftreten einer proximalen tiefen Beinvenenthrombose. Als sekundäre Endpunkte wurden Lungenembolien, andere venöse Thromboembolien, schwere Blutungen, Heparin-induzierte Thrombozytopenien und Tod untersucht.

Studienergebnisse

Ausgewertet wurden die Daten von 3746 Patienten, davon erhielten 1873 Patienten Dalteparin und 1873 Patienten unfraktioniertes Heparin. Die Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich der untersuchten Basismerkmale und zusätzlicher Maßnahmen, die die Blutgerinnung beeinflussen könnten. Die meisten Patienten waren aufgrund internistischer Erkrankungen intensivpflichtig geworden. Die Patienten wurden im Median 7 Tage lang heparinisiert.

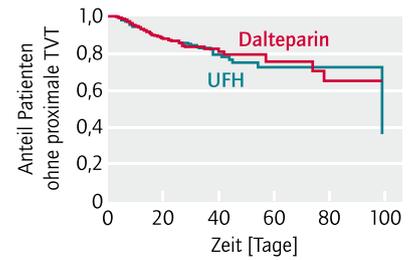
In der Dalteparin-Gruppe entwickelten 5,1% der Patienten eine proximale tiefe

Beinvenenthrombose, in der Gruppe mit unfraktioniertem Heparin war dies bei 5,8% der Patienten der Fall; dieser Unterschied war nicht signifikant (Abb. 1).

Lungenembolien traten dagegen unter Dalteparin signifikant seltener auf als unter unfraktioniertem Heparin (Tab. 1). Keine signifikanten Unterschiede fanden sich bei anderen tiefen Venenthrombosen, allen venösen Thromboembolien, schweren Blutungen sowie anderen schweren unerwünschten Ereignissen. Beim kombinierten sekundären Endpunkt aus allen venösen Thromboembolien oder Tod war ein Trend zugunsten von Dalteparin erkennbar. In der Per-Protocol-Analyse traten in der Dalteparin-Gruppe signifikant weniger Heparin-induzierte Thrombozytopenien auf als in der Gruppe mit unfraktioniertem Heparin (Hazard-Ratio 0,27; 95%-Konfidenzintervall 0,08–0,98; p=0,046).

Diskussion

Im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin verminderte Dalteparin die Inzidenz tiefer Beinvenenthrombosen bei kritisch kranken Patienten nicht. Die Autoren der Studie räumen jedoch ein, dass in einer Studie mit mehr Teilnehmern ein Unterschied festgestellt werden könnte. Weiterhin weisen sie darauf hin, dass Rückschlüsse, die aus signifikanten Ergebnissen sekundärer Endpunkte gezogen werden (hier: Lungenembolien, Heparin-induzierte Thrombozytopenie), grundsätzlich unter Vorbehalt zu interpretieren sind. Trotzdem stellen sie eine Berechnung vor, wonach 100 Patienten mit Dalteparin behandelt werden müssten, um eine Lungenembolie zu verhindern. Betrachtet man alle venösen thromboembolischen Endpunkte zusammen, spricht dies zwar für einen tendenziell positiven Effekt von Dalteparin. Die signifikante Abnahme der Lun-



Patienten mit Risiko						
Dalteparin	1 873	247	64	25	11	2
UFH	1 873	232	58	18	12	1

Abb. 1. Eintreten einer proximalen tiefen Venenthrombose (TVT) unter Dalteparin oder unfraktioniertem Heparin (UFH) in der PROTECT-Studie (Intention-to-treat-Population)

genembolien unter Dalteparin kann aber nicht auf eine Abnahme tiefer Beinvenenthrombosen zurückgeführt werden. Dafür gibt es verschiedene Erklärungen: die Embolien könnten anderen Ursprungs sein, Dalteparin könnte einen Effekt auf die Embolie-neigung von Beinvenenthrombosen haben, Thromben könnten sich direkt in Pulmonalarterien bilden oder die Ultraschalldiagnose der tiefen Beinvenenthrombose war nicht genügend empfindlich und spezifisch. Fraglich ist, ob die Ergebnisse auf andere niedermolekulare Heparine übertragen werden können, oder ob die beobachteten Wirkungen auf besondere Eigenschaften von Dalteparin zurückzuführen sind.

Fazit

Die multizentrische, randomisierte und doppelblinde PROTECT-Studie mit 3746 kritisch kranken Patienten ergab, dass eine Behandlung mit Dalteparin gegenüber unfraktioniertem Heparin keine Vorteile in der Prophylaxe tiefer Beinvenenthrombosen bringt. Da aber ein Trend zugunsten von Dalteparin (weniger tiefe Beinvenenthrombosen) erkennbar war, schlagen die

Tab. 1. Ergebnisse der PROTECT-Studie (Intention-to-treat-Population)

Endpunkt	Dalteparin (N=1 873) [n (%)]	Unfraktioniertes Heparin (N=1 873) [n (%)]	Hazard-Ratio (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Proximale tiefe Beinvenenthrombose (primärer Endpunkt)	96 (5,1)	109 (5,8)	0,92 (0,68–1,23)	0,57
Alle tiefen Venenthrombosen	138 (7,4)	161 (8,6)	0,93 (0,72–1,19)	0,54
Lungenembolie	24 (1,3)	43 (2,3)	0,51 (0,30–0,88)	0,01
Alle venösen Thromboembolien	154 (8,2)	186 (9,9)	0,87 (0,69–1,10)	0,24
Venöse Thromboembolie oder Tod	530 (28,3)	589 (31,4)	0,89 (0,79–1,01)	0,07

Autoren eine Studie mit größerer Teilnehmerzahl vor, um Gewissheit darüber zu bekommen, ob es einen signifikanten und klinisch relevanten Unterschied gibt oder nicht. Nach Analyse der sekundären Endpunkte traten unter Dalteparin

weniger Lungenembolien und weniger Heparin-induzierte Thrombozytopenien auf. Bei den schweren unerwünschten Ereignissen (z. B. schwere Blutungen) fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Quelle

PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med* 2011;364:1305–14.

Dr. Dr. Tanja Neuvians, Ladenburg

Herzkatheter

Zugang über A. femoralis oder A. radialis gleichwertig

Bei der Frage, ob man als Zugang für die Koronarangiographie bzw. perkutane Koronarintervention (PCI) besser die A. femoralis oder die A. radialis nutzen sollte, gehen die Meinungen der Kardiologen auseinander. Die multizentrische RIVAL-Studie, an der über 7 000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom teilnahmen, ergab nun, dass beide Vorgehensweisen gleich sicher und erfolgreich sind. Allerdings traten beim Zugang über die A. radialis weniger lokale Gefäßkomplikationen auf.

Bei etwa 5% der Patienten, die aufgrund eines akuten Koronarsyndroms antikoaguliert werden, treten größere Blutungskomplikationen auf, die wiederum mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie Tod oder erneute ischämische Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall) assoziiert sind. Ein Großteil dieser Blutungen tritt im Bereich des für die Koronarangiographie bzw. perkutane Koronarintervention (PCI) erforderlichen Gefäßzugangs auf.

In der Literatur gab es Hinweise darauf, dass Eingriffe über die oberflächlich verlaufende und daher gut komprimierbare A. radialis weniger Blutungen nach sich ziehen als Eingriffe über den femoralen Zugang und mit weniger Todesfällen, Herzinfarkten oder Schlaganfällen einhergehen. Allerdings schien der radiale Zugang auch mit einer etwas geringeren Erfolgsrate der perkutanen Koronarintervention verbunden zu sein als der femorale Zugang. Bisherige Studien wurden jedoch häufig nur in Einzelzentren durchgeführt und hatten zu wenige Studienteilnehmer, um signifikante Ergebnisse zu liefern.

Nun wurde eine große prospektive multizentrische randomisierte Studie durchgeführt, deren Ziel es war, herauszufinden, welcher der beiden Zugänge der bessere ist.

Studiendesign

In die RIVAL (Radial versus femoral access for coronary intervention)-Studie wurden Patienten mit akutem Koronarsyndrom eingeschlossen, für die eine Koronarangiographie vorgesehen war und bei denen keine Kontraindikationen für die eine oder andere Zugangsart vorlagen. Eine weitere Voraussetzung war, dass der behandelnde Kardiologe genügend Erfahrung mit dem radialen Zugang vorweisen konnte (mindestens 50 Katheteruntersuchungen über radiale Zugänge im letzten Jahr). Ein Zufallsgenerator bestimmte die Zugangsart für den jeweiligen Patienten.

Der primäre kombinierte Endpunkt umfasste Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder schwere Blutung innerhalb der ersten 30 Tage. Sekundäre Endpunkte waren ein kombinierter Ereignisparameter von Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall sowie das Auftreten schwerer Blutungen. Weiterhin wurden schwere Komplikationen im Bereich des Zugangs und der Erfolg der Koronarintervention untersucht.

Ergebnisse

Von Juni 2006 bis November 2010 wurden 7 021 Patienten in 32 Ländern eingeschlossen. Bei 66,4% der Patienten wurde eine perkutane Koronarintervention durchgeführt.

Im Verlauf der Studie waren Komplikationen deutlich seltener als erwartet. Das hatte zur Folge, dass wesentlich mehr Studienteilnehmer eingeschlossen werden mussten als die ursprünglich geplanten 4 000. Aber selbst bei über 7 000 Patienten konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Zugangsarten festgestellt werden. Die Autoren vermuten nun, dass für eine eindeutige Beantwortung der Frage mindestens 17 000 Patienten untersucht werden müssten.

Der primäre kombinierte Endpunkt aus Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder größeren Blutungen innerhalb der ersten 30 Tage trat in beiden Gruppen nahezu gleich häufig auf (Tab. 1). Das galt auch für schwere Blutungen sowie den kombinierten Parameter Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall (sekundäre Endpunkte). Demnach ist das Risiko bei keiner der beiden Zugangsarten höher als bei der jeweils anderen.

Auch die Erfolgsrate der perkutanen Koronarintervention war in beiden Gruppen gleich hoch (Tab. 1). Lokale Gefäßkomplikationen wie große Hämatome oder behandlungsbedürftige Pseudoaneurysmen waren nach 30 Tagen beim radialen Zugang signifikant seltener als beim femoralen Zugang. Allerdings musste bei Patienten, bei denen ein radialer Zugang vorgesehen war, häufiger wegen Fehlschlagens auf einen femoralen Zugang gewechselt werden als umgekehrt (Tab. 1).

In Zentren, in denen die Ärzte große Erfahrung mit radialen Zugängen hatten, trat der primäre Endpunkt signifikant seltener ein als in anderen Zentren. Zudem war ein Wechsel der Zugangsart in Zentren mit großer Erfahrung mit radialen Zugängen seltener erforderlich als in Zentren mit weniger Erfahrung. Besonders Patienten mit einem *ST-Hebungsinfarkt* (STEMI) scheinen einen Vorteil vom radialen Zugang zu haben – bei ihnen trat der primäre Endpunkt bei ra-

Tab. 1 Ergebnisse der RIVAL-Studie [Jolly et al.]

Endpunkt	Radialer Zugang [n/N (%)]	Femoraler Zugang [n/N (%)]	Hazard-Ratio (95 %-Konfidenzintervall)	p-Wert
Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder schwere Blutung nach 30 Tagen (primärer Endpunkt)	128/3 507 (3,7)	139/3 514 (4,0)	0,92 (0,72–1,17)	0,50
Erfolg einer perkutanen Koronarintervention	2 204/2 311 (95,4)	2 235/2 349 (95,2)	1,01 (0,95–1,07)	0,83
Schwere Gefäßkomplikationen an der Zugangsstelle	49/3 507 (1,4)	131/3 514 (3,7)	0,37 (0,27–0,52)	<0,0001
Wechsel der Zugangsstelle	265/3 507 (7,6)	70/3 514 (2,0)	3,82 (2,93–4,97)	<0,0001
Eintreten des primären Endpunkts nach Diagnose:				
• Patienten mit ST-Hebungsinfarkt	30/955 (3,1)	52/1 003 (5,2)	0,60 (0,38–0,94)	0,026
• Patienten ohne ST-Strecken-Hebung	98/2 552 (3,8)	87/2 511 (3,5)	1,11 (0,83–1,48)	0,49

dialen Zugang signifikant seltener ein als bei femoralem Zugang (Tab. 1). Bemerkenswert ist, dass zwei Drittel der schweren Blutungen *nicht* im Bereich des Zugangs auftraten, sondern vor allem gastrointestinal, perikardial und intrakraniell und damit unabhängig von der Zugangsart.

Fazit

Die Studie ergab bei beiden Zugängen ähnliche Raten für den kombinierten Endpunkt Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder schwere Blutung. Verglichen mit dem femoralen Zugang traten

beim radialen Zugang seltener lokale Gefäßkomplikationen auf. Die Erfolgsraten der perkutanen Koronarinterventionen waren bei beiden Zugängen gleich. Möglicherweise haben Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt einen größeren Nutzen vom radialen Zugang als andere Patienten. Erfolgsrate und Sicherheit des radialen Zugangs könnten in Zusammenhang stehen mit der Expertise der Ärzte und der Anzahl der in der jeweiligen Klinik durchgeführten derartigen Eingriffe.

Kardiologen sollten sich weder der einen noch der anderen Technik verschließen, um bei jedem Patienten individuell entscheiden zu können.

Literatur

Jolly SS, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409–20.
 Di Mario C, Viceconte N. Radial angioplasty: worthy RIVAL, not undisputed winner. *Lancet* 2011;377:1381–3.

Dr. Dr. Tanja Neuvians,
Ladenburg

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Anaphylaktischer Schock

Die sofortige Therapieeinleitung ist essenziell

Bei einem anaphylaktischen Schock handelt es sich um eine schwere systemische Überempfindlichkeitsreaktion, die meist immunologisch vermittelt wird. Entscheidend für die Prognose ist eine sofortige Therapieeinleitung mit Volumensubstitution, Catecholamin-, Antihistaminika- und Glucocorticoid-Gabe. Die Behandlung des anaphylaktischen Schocks war Thema eines Seminars im Rahmen des Kongresses Interdisziplinäre Intensivmedizin, der vom 6. bis 10. März 2011 in Garmisch-Partenkirchen stattfand.

Der anaphylaktische Schock ist eine schwere systemische, immer lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktion. Meist handelt es sich um eine IgE-vermittelte Typ-I-Reaktion. Es kann jedoch auch eine anaphylaktoide Überempfindlichkeitsreaktion vorliegen, die durch physikalische, chemische oder osmotische Einflüsse provoziert

wird, also IgE-unabhängig ist. Welcher Pathomechanismus zugrunde liegt, lässt sich anhand des klinischen Bildes des anaphylaktischen Schocks jedoch nicht differenzieren und ist deshalb für das therapeutische Management auch nicht relevant. Nahrungsmittel, Medikamente, Latex und Insektenstiche sind die häufigsten

Auslöser einer anaphylaktischen Reaktion. Pathophysiologisch steht eine Mediatorenfreisetzung aus Mastzellen und basophilen Granulozyten im Mittelpunkt. Dabei werden neben Histamin und Heparin auch Proteasen, Zytokine und Chemokine durch Degranulation freigesetzt. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität, einer ausgeprägten Vasodilatation und Bronchospasmus. Folge ist eine Verteilungsstörung des Blutvolumens im Sinne eines distributiven Schocks.

Kardinalsymptome der anaphylaktischen Reaktion sind:

- Hautsymptome (Pruritus, Flush, Erythem, Urtikaria, Angioödem)
- Blutdruckabfall und Tachykardie
- Atemwegsobstruktion mit Stridor, Bronchialobstruktion

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

- Gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, kolikartige Bauchschmerzen, Harn- und Stuhldrang bzw. -abgang)

Entsprechend der Symptomatik der anaphylaktischen Sofortreaktion werden folgende *Stadien* unterschieden:

- 0: Lokal begrenzte kutane Reaktion
- I: Leichte Allgemeinreaktion mit disseminierter kutaner Reaktion; Schleimhautreaktionen
- II: Ausgeprägte Allgemeinreaktionen mit Kreislaufdysregulation (Blutdruckabfall, Tachykardie); beginnender Bronchospasmus mit leichter Dyspnoe
- III: Bedrohliche Allgemeinreaktion bis hin zum Schock; ausgeprägter Bronchospasmus mit starker Dyspnoe; Bewusstseinstörung
- IV: Atem- und Kreislaufstillstand

Insgesamt variiert das klinische Bild in Abhängigkeit von der Eintrittspforte des Antigens, der Absorptionsrate und dem Grad der Sensibilisierung. So können in schweren Fällen bei intravenöser Antigenzufuhr Hauterscheinungen und Atembeschwerden sogar fehlen und unmittelbar ein Schock oder Kreislaufstillstand eintreten. Auch kann das beschwerdefreie Intervall Minuten bis mehrere Stunden betragen.

Multimodales Vorgehen

Bei der *Therapie des anaphylaktischen Schocks* müssen möglichst parallel mehrere Maßnahmen eingeleitet werden:

- Beendigung der Zufuhr des auslösenden Agens
- Offenhalten der Atemwege und Sauerstoffzufuhr
- Volumensubstitution
- Catecholamin-Gabe
- Antihistaminika-Gabe
- Glucocorticoid-Gabe

Primär sollte jeder Patient einen *weilumigen venösen Zugang* erhalten und es sollte *Sauerstoff* entweder über eine Maske oder eine Nasensonde in

einer Dosierung von 5 Litern pro Minute zugeführt werden. Bei schwerer Schocksymptomatik, bei Hypoxie mit Zyanose sowie starker Dyspnoe mit zunehmender Obstruktion der Atemwege oder des Bronchialsystems sind *Intubation und Beatmung* unumgänglich. Allerdings kann die Intubation aufgrund eines Ödems der oberen Atemwege erschwert oder sogar unmöglich sein, so dass als *Ultima Ratio* eine Koniotomie erforderlich werden kann.

Darüber hinaus ist immer eine Erhöhung der Vorlast durch eine forcierte Zufuhr von *Vollelektrolytlösungen* (z. B. Jonosteril[®]) und/oder *Kolloidlösungen* (z. B. HAES-steril[®]) erforderlich. Zur Deckung des Volumenbedarfs werden meist 1000 bis 2000 ml einer kolloidalen Lösung oder 4000 bis 6000 ml einer kristalloiden Lösung benötigt. Um einen raschen Volumeneffekt zu erreichen, scheint die kombinierte Gabe sinnvoll.

Weitere therapeutische Ziele sind eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstands, die Steigerung der kardialen Inotropie und eine Broncholyse. Dies wird durch die intravenöse Zufuhr von *Epinephrin* (Adrenalin; z. B. Suprarenin[®], als Boli von 50 bis 100 µg) erreicht. Bei einer Adrenalin-refraktären Hypotonie sollte zusätzlich *Nor-epinephrin* (Noradrenalin; Arterenol[®]) gegeben werden. Als *Ultima Ratio* gilt die intravenöse Gabe von 1-mal 40 Einheiten *Vasopressin*.

Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts spielen *Glucocorticoide* in der akuten Phase einer anaphylaktischen Reaktion nur eine nachgeordnete Rolle. Die Indikation für die Gabe von Glucocorticoiden (500 bis 1000 mg Prednisolon; z. B. Solu-Decortin[®] H) besteht bei schweren Bronchospasmen sowie verzögert-progredienter Symptomatik. Ergänzend empfiehlt sich die Gabe von *Antihistaminika* (2 mg Clemastin [Tavegil[®]] + 50 mg Raniti-

din i. v.), um die Histamin-vermittelte Vasodilatation und Bronchokonstriktion zu durchbrechen. Bei schwerer Bronchospastik kann zusätzlich noch *Theophyllin* eingesetzt werden.

Grundsätzlich sollten alle Patienten mit einer ausgeprägten anaphylaktischen Reaktion stationär aufgenommen und überwacht werden – auch dann, wenn die Initialtherapie erfolgreich war, denn Spätreaktionen mit Arrhythmien, myokardialer Ischämie oder respiratorischer Insuffizienz können auch noch 12 Stunden nach dem Erstereignis auftreten.

Fazit

Der anaphylaktische Schock ist eine immer lebensbedrohliche systemische Überempfindlichkeitsreaktion, die eine frühzeitige Diagnostik und Therapieeinleitung erfordert. Dazu gehören – neben Sauerstoffzufuhr und eventuell Beatmung – Volumensubstitution sowie Gabe von Catecholaminen, Glucocorticoiden und Antihistaminika.

Quellen

1. Prof. H. A. Adams, Hannover, Seminar „Schock“, Seminarkongress „Interdisziplinäre Intensivmedizin“, Garmisch-Partenkirchen, 10. März 2011.
2. Soar J, et al. European Resuscitation Council. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 7. Cardiac arrest in special circumstances. Resuscitation 2005;67(Suppl 1):135–70.
3. Ellis AK, et al. Diagnosis and management of anaphylaxis. CAMJ 2003;169:307–11.
4. Dewachter P, et al. Anaphylaxis and anesthesia: controversies and new insights. Anesthesiology 2009;111:1141–50.
5. El-Shanawany, et al. Clinical immunology review series: an approach to the patient with anaphylaxis. Clin Exp Immunol 2008;153:1–9.
6. Ring J, et al. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. Lancet 1977;1:466–9.

Dr. med. Peter Stiefelwagen,
Hachenburg

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ jetzt mit Volltextzugriff

Epileptische Anfälle auf der Intensivstation

Die Therapie orientiert sich am Anfallstyp

Voraussetzung für eine adäquate Therapie epileptischer Anfälle bei Intensivpatienten ist die rasche zuverlässige Diagnosestellung, was bei nichtkonvulsiven Anfällen nicht immer einfach ist. Im Mittelpunkt der Therapie steht, soweit möglich, die Behandlung der Grunderkrankung. Dazu kommt – neben der Vermeidung oder Behandlung von Komplikationen – eine spezifische antikonvulsive Therapie, die bei einem epileptischen Status frühzeitig und in ausreichend hoher Dosierung durchgeführt werden sollte. Die Therapie epileptischer Anfälle bei Patienten auf der Intensivstation war Thema eines Seminars im Rahmen des Kongresses Interdisziplinäre Intensivmedizin, der vom 6. bis 10. März 2011 in Garmisch-Partenkirchen stattfand.

Patienten mit Krampfanfall/Status epilepticus sind keine seltene Herausforderung im Bereich der Intensivmedizin. In etwa 25% der Fälle handelt es sich um nichtkonvulsive Anfälle (Absencen oder komplex-fokale Anfälle). Gerade die Diagnostik solcher nichtkonvulsiver Anfälle bereitet bei Patienten mit vorbestehender Bewusstseinstörung oftmals diagnostische Probleme, die nur mit Hilfe einer besseren Verfügbarkeit von EEG und EEG-Monitoring auf Intensivstationen behoben werden können. Grundsätzlich sollte bei jedem Verdacht auf einen Krampfanfall oder bei unklarer Bewusstlosigkeit ein EEG angefertigt werden. Bei komatösen Patienten, beispielsweise infolge eines hypoxischen Hirnschadens, können leichte Myoklonien im Bereich der periokulären Muskulatur, der Hände oder Füße ein klinischer Hinweis auf einen epileptischen Anfall sein.

Vielfältige Ursachen

Tritt bei Patienten auf der Intensivstation ein Krampfanfall/Status epilepticus auf, müssen vielfältige Ursachen diskutiert werden. Dazu gehören neben chronischen und akuten Hirnläsionen wie Enzephalitis, Insult, Trauma, Hypoxie oder Neoplasien auch Elektrolytentgleisungen, Überinfusionen, metabolische Störungen, Intoxikationen und Entzugssyndrome. Neben einer symptomatischen Therapie ist die Abklärung der Ätiologie mittels Bildgebung (vorzugsweise MRT) auch im Hinblick auf die prognostische Beurteilung unverzichtbar. Zur Diagnostik gehören zudem eine umfassende Labordiagnostik einschließlich Toxi-

kologie und eine Liquorpunktion mit Bestimmung von Autoantikörpern.

Differenzialtherapie mit Antikonvulsiva

Die antikonvulsive Therapie sollte sich am Anfalls- bzw. Statusstyp orientieren. Absencen sind – auch im Status – in der Regel mit geringen Dosen eines Benzodiazepins gut behandelbar. Ein Status einfacher fokaler Anfälle kann dagegen oftmals nur schwer medikamentös durchbrochen werden, verläuft bei akuten Hirnschäden wie auch bei einer Hirnblutung jedoch häufig selbstlimitierend, so dass im Einzelfall Risiken und Nutzen einer Therapie abgewogen werden müssen [1].

Bei den übrigen Anfallstypen sollte nach einem einmaligen Ereignis in Abhängigkeit vom klinischen Befund bis zu 3-mal 1 mg Lorazepam (Tavor®)

appliziert werden. Anschließend empfiehlt sich unter diesem „Benzodiazepin-Schutz“ die rasche Aufsättigung mit einem Antiepileptikum in den therapeutischen Bereich. Zu den i. v. applizierbaren Substanzen gehören Valproinsäure (z. B. Ergenyl®), Levetiracetam (Keppra®), Phenytoin (Phenhydan®) und Lacosamid (Vimpat®), wobei die entsprechenden Kontraindikationen beachtet werden müssen.

Bei beatmeten Patienten sollten auch Midazolam (z. B. Dormicum®) oder Propofol (z. B. Disoprivan®) als Dauerinfusionen erwogen werden. Bei Phenytoin ist eine Dosierung von 18 mg/kg Körpergewicht über 30 Minuten notwendig. Da Phenytoin gewebetoxisch ist, sollte die Applikation keinesfalls über kleine peripher liegende Zugänge erfolgen.

Notfall: Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle

Bei einem Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle sollte initial Lorazepam in einer Dosierung bis 0,1 mg/kg Körpergewicht oder Diazepam (z. B. Diazepam®Lipuro) in einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht i. v. gegeben werden. Lorazepam war Diazepam in vergleichenden Studien tendenziell überlegen, eine statistische Signifikanz wurde jedoch nur in Metaanalysen erreicht [2].

Kann der Status dadurch nicht durchbrochen werden, besteht die Indikation für Phenytoin in einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht bei einer Infusionsgeschwindigkeit von maxi-

Tab. 1. Medikamentöse Therapie generalisierter tonisch-klonischer Anfälle im Status [1]

Arzneistoff/Handelsname (Beispiel)	Dosierung
Initialtherapie:	
Lorazepam (Tavor®)	Bis 0,1 mg/kg KG i. v.
Diazepam (z. B. Diazepam®Lipuro)	0,5 mg/kg KG i. v.
Bei Fortbestehen des Status:	
Phenytoin* (Phenhydan®)	20 mg/kg KG i. v. (max. 50 mg/min)
Valproinsäure (z. B. Ergenyl®)	Initial 10–20 mg/kg KG Natriumvalproinsäure als Bolus i. v. innerhalb von 5–10 min, dann kontinuierlich maximal 6 mg/kg KG/h; die Infusionsdauer sollte mindestens 24 h betragen
Phenobarbital (Luminal®)	20 mg/kg KG i. v. (max. 100 mg/min)
Thiopental (Trapanal®)	100–250 mg über 20 Sekunden i. v., gefolgt von weiteren Boli à 50 mg alle 2–3 Minuten
Midazolam (z. B. Dormicum®)	Initial 0,15–0,2 mg/kg KG i. v. (Bolus), dann 0,1–0,4 mg/kg KG/h
Propofol (z. B. Disoprivan®)	Initial 2 mg/kg KG i. v. (Bolus), dann 6–12 mg/kg KG/h

KG: Körpergewicht; * Mittel der ersten Wahl

mal 50 mg/min, nach Möglichkeit über einen zentralen Zugang. Eine Alternative ist *Fosphenytoin* (in Deutschland nicht im Handel; Dosierung: 15–20 mg/kg; Infusionsgeschwindigkeit: max. 150 mg/min). Der Vorteil liegt in der besseren perivenösen Verträglichkeit und den geringeren kardiovaskulären Nebenwirkungen.

Als Therapie der dritten Wahl bei Patienten mit einem Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle gilt heute *Valproinsäure*, die auch als Medikament der ersten Wahl bei einem Absencen-Status zugelassen ist [3–6]. Kann ein Status durch Benzodiazepine und Phenytoin nicht durchbrochen werden, sind Intubation und Beatmung erforderlich.

Als weitere medikamentöse Therapieoptionen stehen für solche Patienten *Phenobarbital* (Cave: Blutdruckabfälle), *Thiopental* (Cave: gewebetoxisch → Applikation nicht über kleinen peripheren Zugang), *Midazolam* und *Propo-*

fol zur Verfügung (Dosierungsempfehlungen siehe **Tabelle 1**). Letzteres ist bei Kindern wegen der Gefahr eines Propofol-Infusionssyndroms mit dem Risiko einer tödlichen Lactatazidose kontraindiziert.

Fazit

Die Behandlung von Patienten mit einem Krampfanfall oder einem Status epilepticus ist eine besondere Herausforderung in der Intensivmedizin. Vorrangig ist die frühzeitige Diagnosestellung mittels EEG. Bei der Therapie mit Antikonvulsiva sollte der Anfallstyp berücksichtigt werden. Ein Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle ist immer ein intensivmedizinischer Notfall, der eine ausreichend hoch dosierte Therapie mit Antikonvulsiva i. v. erfordert. Bei Therapierefraktärität besteht die Indikation für Intubation und Beatmung.

Quellen

1. Prof. Felix Rosenow, Gießen/Marburg, Seminar „Neurologische Intensivmedizin“, „Seminar Kongress „Interdisziplinäre Intensivmedizin“, Garmisch-Partenkirchen, 10. März 2011.
2. Knake S, et al. Status epilepticus: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009;15:10–4.
3. Treiman DM, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:792–8.
4. Alldredge BK, et al. A comparison of lorazepam, diazepam and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001;345:631–7.
5. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA* 1993;270:854–9.
6. Kellinghaus C, et al. Intravenous lacosamide for treatment of status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2011;123:137–41.
7. Knake S, et al. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:588–9.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Moderne Schmerztherapie

Tapentadol – eine neue Behandlungsoption

Die Behandlung von Schmerzpatienten erfordert ein individuell auf die Bedürfnisse der Betroffenen abgestimmtes Therapiemanagement. Dabei hat die Lebensqualität der Patienten oberste Priorität. Seit Oktober 2010 steht mit retardiertem Tapentadol (*Palexia® retard*) ein neuartiges Analgetikum mit einem dualen Wirkungsmechanismus zur Verfügung. Studien ergaben, dass unter Tapentadol – bei gleicher analgetischer Wirksamkeit – weniger Opioid-typische Nebenwirkungen auftraten als unter Oxycodon. Zudem wirkte es sich positiver auf die Lebensqualität der Betroffenen aus. Die Daten wurden Ende März 2011 in Frankfurt auf einem von der Firma Grünenthal veranstalteten Symposium vorgestellt.

Schmerztherapie muss sich an den Bedürfnissen des Patienten orientieren. In Deutschland ist die Versorgungsrealität bei chronischen Schmerzpatienten diesbezüglich häufig jedoch nicht optimal. Das ergab eine Untersuchung der Deutschen Schmerzliga, bei der im Jahr 2010 über 2.500 Schmerzpatienten zu ihrer Situation befragt wurden [2]. Danach bestanden die Schmerzen bei fast 90% der Befragten schon seit mehr als drei Jahren. Im Durchschnitt hatten die Patienten etwa zehn Ärzte und ande-

re Therapeuten aufgesucht. Bei fast der Hälfte der befragten Schmerzpatienten betrug die Differenz zwischen Behandlungsziel und tatsächlicher Schmerzstärke mehr als drei Punkte auf der numerischen Ratingskala. Gleichzeitig mussten 56% der Patienten mindestens einmal ein gut wirksames Schmerzmittel wegen Nebenwirkungen absetzen. Es gilt daher, das Verhältnis zwischen Wirkung und Nebenwirkung in der medikamentösen Analgesie zu optimieren, um so dem Patienten die für seine Bedürfnisse

jeweils bestmögliche Behandlung anbieten zu können. Hierbei muss die Lebensqualität der Patienten als höchstes Ziel der Schmerztherapie im Vordergrund stehen.

Schmerzmechanismen berücksichtigen

Eine Schmerzbehandlung allein anhand des WHO-Stufenschemas erfolgt unabhängig von den jeweiligen pathophysiologischen Hintergründen des Schmerzes. Allerdings gehen Schmerzexperten heute davon aus, dass für eine individuelle, optimierte Schmerztherapie die zugrunde liegenden Schmerzmechanismen berücksichtigt werden sollten. Entsprechend sollte vor Therapiebeginn geklärt werden, ob es sich um einen nozizeptiven oder um einen neuropathischen Schmerz handelt. Bei vielen Krankheitsbildern sind beide Komponenten vorhanden im Sinne eines gemischten Schmerzsyndroms („Mixed-Pain-Syndrom“). Ein Beispiel hierfür ist der chronische Rückenschmerz: Zu den von Schmerzrezeptoren weitergeleiteten Schmerzempfindungen (nozizeptiver Schmerz) kommt in vielen Fällen eine Nervenschädigung, beispielsweise infolge eines Bandscheibenvorfalles, und

damit eine neuropathische Komponente hinzu.

Um die Diagnostik und damit letztlich auch die Therapie zu vereinfachen und zu optimieren, werden Tools wie der „Pain-Router“ [3] angeboten, mit deren Hilfe sich anhand von Schmerzcharakter und Symptomen mögliche Ursachen diagnostizieren und zugrunde liegende Schmerzmechanismen identifizieren lassen.

Tapentadol – Schmerzmittel mit dualem Wirkungsmechanismus

Mit Tapentadol in Retardform (Palexia® retard) steht der erste Vertreter einer neuen Substanzklasse – der MOR-NRI – zur Verfügung. Das Schmerzmittel weist einen dualen Wirkungsmechanismus auf: Zum einen wirkt es als μ -Opioid-Rezeptoragonist (MOR), hemmt dadurch die Übertragung der Schmerzsignale innerhalb des ZNS und beeinflusst so die Schmerzwahrnehmung. Zum anderen wirkt es als Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NRI), erhöht dadurch die Noradrenalin-Konzentration im ZNS und aktiviert so körpereigene schmerzhemmende Vorgänge. Aus diesem Grund ist Tapentadol sowohl zur Behandlung neuropathischer als auch nozizeptiver Schmerzen sowie zur Therapie von Mischformen geeignet. Bei neuropathischen Schmerzen, bei denen afferente Nervenfasern und damit zahlreiche präsynaptische μ -Rezeptoren degeneriert sind, steht der noradrenerge Mechanismus im Vordergrund, bei nozizeptiven Schmerzen die Wirkung als μ -Opioid-Rezeptoragonist. Zudem ist aufgrund des Synergismus dieser beiden Mechanismen weniger Aktivität am μ -Rezeptor für eine wirksame Analgesie notwendig. Daher ist auch mit weniger Opioid-typischen Nebenwirkungen wie gastrointestinalen Störungen zu rechnen.

Studienergebnisse zu Tapentadol bei chronischen Rücken- und Arthroseschmerzen

In einer doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie wurden 981 Patienten, die unter chronischen Rückenschmerzen litten, mit Tapentadol retard (100 bis 250 mg, zweimal täglich), dem „Standard-Opioid“ Oxycodon CR (20 bis 50 mg, zweimal täglich) oder Placebo behandelt [4]. Auf

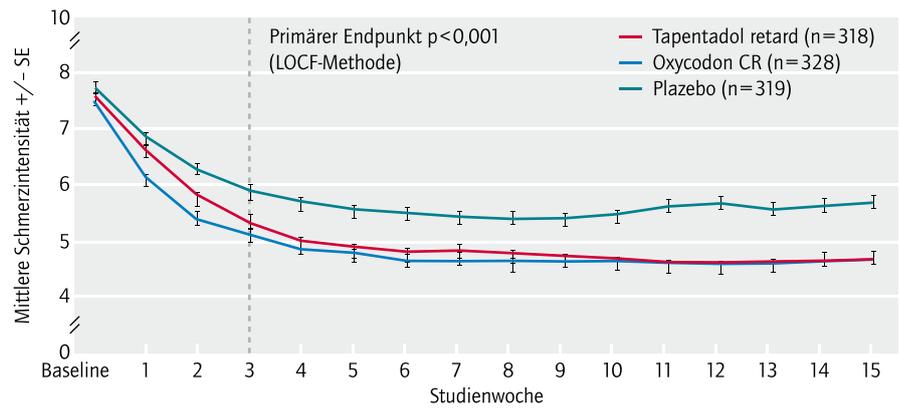


Abb. 1. Schmerzintensität bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen unter Tapentadol und Oxycodon (nach [4])
Auf eine 3-wöchige Titrationsphase folgte eine 12-wöchige Erhaltungsphase mit Tapentadol retard (100 bis 200 mg 2-mal täglich), Oxycodon CR (20–50 mg 2-mal täglich) oder Placebo. Im primären Endpunkt (Veränderung der Schmerzintensität in Woche 15 im Vergleich zur Baseline sowie über die gesamte Erhaltungsphase) waren Tapentadol und Oxycodon Placebo signifikant überlegen.

eine 3-wöchige Titrationsphase folgte eine 12-wöchige Erhaltungsphase. Sowohl unter Tapentadol als auch unter Oxycodon war die durchschnittliche Schmerzintensität in Woche 15 im Vergleich zur Baseline sowie über die gesamte 12-wöchige Erhaltungsphase geringer als unter Placebo (primärer Endpunkt; jeweils $p < 0,001$) (Abb. 1). Unter Tapentadol traten jedoch weniger Opioid-typische Nebenwirkungen auf als unter Oxycodon. So entwickelten unter dem dual wirksamen Analgetikum 43,7% der Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen wie Obstipation, Übelkeit und Erbrechen gegenüber 61,9% unter Oxycodon (Placebo: 26,3%). Auch im Hinblick auf die Lebensqualität können Schmerzpatienten von der Behandlung mit dem dual wirksamen Analgetikum profitieren, wie die Ergebnisse einer Metaanalyse zeigen [5]. Dazu wurden die Daten von insgesamt fast 3000 Patienten mit Rücken- oder Arthroseschmerzen ausgewertet. Diese hatten nach einer 3-wöchigen Titrationsphase über insgesamt 12 Wochen Tapentadol retard (100 bis 250 mg, zweimal täglich), Oxycodon (20 bis 50 mg, zweimal täglich) oder Placebo erhalten. Wie in der Studie von Buynak et al. [4] waren Tapentadol und Oxycodon Placebo im primären Endpunkt (Veränderung der durchschnittlichen Schmerzintensität in Woche 15 im Vergleich zur Baseline sowie über die gesamte 12-wöchige Erhaltungsphase) überlegen (jeweils $p < 0,001$). Bei ähnlicher Wirksamkeit im Vergleich

mit Oxycodon war Tapentadol auch nach den Daten der Metaanalyse mit weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden. Darüber hinaus konnte unter Tapentadol eine bessere Lebensqualität der Patienten festgestellt werden. Bei der Beurteilung der Parameter körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, Vitalität und soziale Funktionsfähigkeit erzielte Tapentadol signifikant bessere Werte als Oxycodon.

Quellen

1. Dr. Gerhard H. H. Schwefe, Göppingen; Dr. Norbert Grieflinger, Erlangen; Dr. Uwe Junker, Remscheid; Symposium „Die Rolle von Tapentadol in der modernen Schmerztherapie: mehr Verträglichkeit = mehr Lebensqualität?“, Frankfurt, 25. März 2011, veranstaltet von Grünenthal GmbH.
2. DSL. Querschnittsbefragung deutscher Schmerzpatienten zur aktuellen Versorgungssituation unter Verwendung standardisierter Dokumentationsinstrumente der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie. Erstellt am 30.06.2010.
3. <http://www.pain-router.com/> (letzter Zugriff am 13.05.2011).
4. Buynak R, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. Expert Opin Pharmacother 2010;11:1787–804.
5. Lange B, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. Adv Ther 2010;27:381–99.

Stefan Oetzel,
Tübingen

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassungsempfehlung für Belatacept (Nulojix, Bristol-Myers Squibb): Das Immunsuppressivum soll in Kombination mit Glucocorticoiden und Mycofenolsäure zur Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen bei Erwachsenen nach Nierentransplantation eingesetzt werden. Die Substanz bindet selektiv an die Oberflächenproteine CD80 und CD86 auf Antigen-präsentierenden Zellen und blockiert in der Folge die CD28-vermittelte Stimulation und Aktivierung von T-Zellen.

Mitteilung der EMA vom 15.04.2011

Zulassungsempfehlung für Exenatid mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Bydureon, Eli Lilly): Das Antidiabetikum Exenatid ist bisher mit einer Formulierung im Handel, die eine zweimal tägliche subkutane Applikation erfordert (Byetta®). Die nun zur Zulassung empfohlene neue Formulierung wird ebenfalls subkutan injiziert, aber es genügt eine Injektion pro Woche. Darin sind 2 mg Exenatid enthalten. Eingesetzt wird das Inkretinmimetikum zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffen und/oder Thiazolidindionen, bei denen mit maximalen Dosierungen dieser oralen Antidiabetika keine befriedigende Blutzuckereinstellung erreicht werden konnte.

Mitteilung der EMA vom 15.04.2011

Zulassungsempfehlung für Informed-consent-Applikation von Rotigotin (Legan-to, Schwarz Pharma): Der Dopamin-agonist soll als transdermales System zur Behandlung des idiopathischen Restless-Legs-Syndroms und der idiopathischen Parkinson-Krankheit bei Erwachsenen eingesetzt werden. Rotigotin aktiviert D₁-, D₂- und D₃-Rezeptoren im Gehirn.

Mitteilung der EMA vom 15.04.2011

Zulassungserweiterung für Bevacizumab (Avastin, Roche) nun doch *empfohlen*: Der Angiogenesehemmer soll in Kombination mit dem Chemotherapeutikum Capecitabin (Xeloda) zur Erstlinientherapie von Frauen mit metastasiertem Brustkrebs eingesetzt

werden, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapien, einschließlich Taxanen und Anthracyclinen, nicht angemessen ist. Zuletzt (Dezember 2010) war diese Erweiterung abgelehnt worden.

Mitteilung der EMA vom 15.04.2011

Zulassungserweiterung für Carglumsäure (Carbaglu, Orphan Europe) *empfohlen*: Bisher zugelassen war das Präparat zur Behandlung einer Hyperammonämie aufgrund eines N-Acetylglutaminsynthase-Mangels. Nun sollen auch Patienten, bei denen die Hyperammonämie auf zu hohen Konzentrationen von Isovaleriansäure, Methylmalonsäure oder Propionsäure im Blut beruht, behandelt werden.

Mitteilung der EMA vom 15.04.2011

Zulassungserweiterung für Dabigatran (Pradaxa, Boehringer Ingelheim) *empfohlen*: Der orale direkte Thrombinhemmer Dabigatran ist bisher zugelassen zur Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz. In Zukunft soll auch die Anwendung zur Prävention von Schlaganfall und Embolien bei erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern erfolgen.

Mitteilung der EMA vom 15.04.2011

Zulassungserweiterung für Dexamethason (Ozurdex, Allergan Pharmaceuticals) *empfohlen*: Das intravitreale Implantat war bisher zur Behandlung des Makulaödems zugelassen. Nun soll die Anwendung auch bei erwachsenen Patienten mit Entzündungen im posterioren Segment des Auges, die sich als nichtinfektiöse Uveitis zeigen, erfolgen.

Mitteilung der EMA vom 15.04.2011

Zulassungserweiterung für Golimumab (Simponi, Janssen) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper soll in Zukunft zur Reduktion der Progression peripherer röntgenologisch nachgewiesener Gelenkschäden bei Patienten mit polyartikulärer symmetrischer Psoriasisarthritis eingesetzt werden. Daneben wird Golimumab bei rheumatoider Arthritis und ankylosierender Spondylitis eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 15.04.2011

In dieser Rubrik werden wichtige aktuelle Meldungen nationaler und internationaler Arzneimittelbehörden zusammengefasst, die bis Redaktionsschluss vorliegen. Berücksichtigt werden Meldungen folgender Institutionen:

EMA www.ema.europa.eu

Die European Medicines Agency (EMA) ist für die zentrale Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in Europa zuständig. Die vorbereitende wissenschaftliche Evaluation erfolgt für Humanarzneimittel durch das **CHMP** (Committee for Medicinal Products for Human Use), bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch das **COMP** (Committee for Orphan Medicinal Products).

FDA www.fda.gov

Die US Food & Drug Administration (FDA) ist die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde.

BfArM www.bfarm.de

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit und u. a. zuständig für Zulassung und Pharmakovigilanz in Deutschland.

AkdÄ www.akdae.de

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bietet unter anderem unabhängige aktuelle neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B. Risikobekanntgaben, Rote-Hand-Briefe)

Ruhen der Zulassung aufgehoben für humanes normales Immunglobulin (Octagam, Baxter): Die EMA empfiehlt, das Ruhen der Zulassung für Octagam aufzuheben, nachdem Änderungen im Herstellungsprozess erfolgt sind.

Mitteilung der EMA vom 15.04.2011

Zulassungsantrag zurückgezogen für Lumiracoxib (Joicea, Novartis): Der COX-2-Hemmer war vorgesehen zur Behandlung von Patienten mit Knie- und Hüftgelenksarthrose, die keine Träger des DQA1*0102-Allels sind. Die Firma begründet die Rücknahme damit, dass sie die von den Behörden zusätzlich geforderten Daten im vorgegebenen Zeitrahmen nicht liefern kann.

Mitteilung der EMA vom 15.04.2011

Zulassungsantrag zurückgezogen für Naproxinod (Beprana, NicOx S. A.): Vorgesehen war das Präparat für die Behandlung der Symptome einer Knie- oder Hüftgelenksarthrose bei erwachsenen Patienten. Grund für die Rücknahme des Zulassungsantrags ist die Auffassung des CHMP, dass die vor-

gelegten Daten keine positive Nutzen-Risiko-Bewertung erlauben.

Mitteilung der EMA vom 20.04.2011

Klasseneffekt bei Bisphosphonaten: Nachdem in den Fachinformationen Alendronsäure-haltiger Arzneimittel schon länger ein Hinweis auf das Risiko für seltene atypische Stressfrakturen des proximalen Femurs enthalten ist, wurde nun der Beschluss gefasst, dass es sich dabei um einen für alle Bisphosphonate geltenden Klasseneffekt handelt. Entsprechende Hinweise müssen nun in alle Fach- und Gebrauchsinformationen aufgenommen werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis wird weiterhin positiv beurteilt.

Mitteilung der EMA vom 15.04.2011

Zwischenbericht zum Zusammenhang von Narkolepsien und der Anwendung des (Schweine-) **Grippeimpfstoffs Pandemrix** bei Kindern und Jugendlichen (GlaxoSmithKline): Nachdem die Aufsichtsbehörden in Finnland, Schweden und Frankreich eine erhöhte Rate von Narkolepsie-Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen nach Impfungen mit dem Schweinegrippe-Impfstoff festgestellt haben, empfiehlt die EMA, einen entsprechenden Hinweis in die Fachinformationen aufzunehmen. Die neurologische Erkrankung ist bei Kindern normalerweise äußerst selten. In ganz Finnland erkrankten 2009/10 insgesamt 60 Kinder und Jugendliche. Davon waren 52 mit Pandemrix geimpft worden. Dem Hersteller sind bis zum 5. April 2011 insgesamt 247 Erkrankungsfälle gemeldet worden, bei mehr als 31 Millionen verimpfter Dosierungen. Die EMA hält den Zusammenhang bisher nicht für bewiesen und fordert eine weitere Überprüfung des Risikos.

Mitteilung der EMA vom 15.04.2011

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Abirateronacetat (Zytiga, Ortho Biotech): Bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom steht nun der oral applizierbare irreversible Hemmer des Cytochrom-P450-Isoenzym 17A1 (CYP17A1) zur Verfügung. Dieser senkt die Produktion von Testosteron. Eingesetzt

wird Abirateron in Kombination mit Prednison. Bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom im Spätstadium, die zuvor mit Docetaxel behandelt worden waren, kann damit das Gesamtüberleben signifikant verlängert werden.

Mitteilung der FDA vom 28.04.2011

Zulassung für Vandetanib (Astra Zeneca): Der Tyrosinkinasehemmer wurde zur Behandlung des metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms zugelassen. Zu dieser seltenen Entität gehören drei bis fünf Prozent aller Schilddrüsenkarzinome. Vandetanib ist bislang die einzige Therapieoption bei diesem Karzinom im metastasierten Stadium. Wegen schwerer Nebenwirkungen darf die Substanz nur unter Beachtung strenger Sicherheitsmaßnahmen eingesetzt werden.

Mitteilung der FDA vom 06.04.2011

Zulassungserweiterung für Meningokokken-Impfstoff (Menactra, Sanofi Pasteur): Der gegen die Serogruppen A, C, Y und W-135 von Neisseria meningitidis gerichtete Impfstoff darf nun auch bei Kleinkindern ab neun Monaten angewendet werden. Bisher war die Anwendung erst ab einem Alter von zwei Jahren möglich. Die Bakterien können eine schwere Meningitis verursachen.

Mitteilung der FDA vom 26.04.2011

Zulassungserweiterung für Rituximab (MabThera, Roche): Der monoklonale Antikörper ist in Deutschland zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen, der chronischen lymphatischen Leukämie und der rheumatoiden Arthritis zugelassen. In den USA wurde nun die Zulassung in Kombination mit Glucocorticoiden zur Behandlung von Patienten mit Wegenerscher Granulomatose und mikroskopischer Polyangiitis erteilt. Für die beiden seltenen Erkrankungen aus der Gruppe der Vaskulitiden ist es die erste zugelassene medikamentöse Therapie.

Mitteilung der FDA vom 19.04.2011

Zulassungserweiterung von Tocilizumab (Actemra, in Deutschland Roactemra, Roche): Der Interleukin-6-Rezeptorantagonist ist nun auch zur Behandlung von Kindern ab 2 Jahren mit systemischer juveniler Arthritis zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 15.04.2011

Sicherheitshinweis zu Benzocain in OTC-Präparaten und Sprays: Die FDA warnt die Öffentlichkeit vor dem Gebrauch von Benzocain-haltigen OTC-Präparaten zur Anwendung im Mund und am Zahnfleisch aufgrund einer seltenen, aber potenziell schwerwiegenden unerwünschten Wirkung, nämlich einer Methämoglobinämie, die auch tödlich verlaufen kann. Auch bei niedrigen Konzentrationen von 7,5% wurde die unerwünschte Wirkung beobachtet. Insbesondere waren Kinder unter zwei Jahren betroffen. In den USA gibt es viele Handelspräparate mit Benzocain, unter anderem auch zur Linderung von Zahnungsbeschwerden bei Babies und Kleinkindern. Die FDA empfiehlt, diese Produkte bei Kleinkindern nicht anzuwenden. Die gleiche Warnung gilt auch für Benzocain-haltige Sprays, die in der Mundhöhle bei medizinischen Eingriffen angewendet werden.

Mitteilung der FDA vom 07.04.2011

Sicherheits- und Lagerungshinweis zu Dabigatran (Pradaxa, Boehringer Ingelheim): Der Wirkstoff Dabigatranetexilat kann durch Feuchtigkeit zerfallen und an Wirksamkeit verlieren. Deshalb weist die FDA ausdrücklich darauf hin, dass die Kapseln nur im Originalbehälter verkauft und aufbewahrt werden dürfen und nicht in Pillenboxen oder andere Behältnisse umzufüllen sind.

Mitteilung der FDA vom 30.03.2011

Sicherheitshinweis zu Natalizumab (Tysabri, Biogen Idec): Die FDA veröffentlicht weitere Erkenntnisse zum Risiko für die Entstehung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) unter der Anwendung von Natalizumab bei multipler Sklerose oder Morbus Crohn. Das Risiko wird schon länger beobachtet. Es steigt mit der Zahl der Infusionen; außerdem haben Patienten, die bereits andere Immunsuppressiva eingenommen haben, ein erhöhtes Risiko. Bisher dachte man, dass dies nur bei gleichzeitiger Einnahme gegeben ist.

Mitteilung der FDA vom 22.04.2011

Sicherheitshinweis zu TNF-alpha-Blockern, Azathioprin und Mercaptopurin: Die Behandlung mit Immunsuppressiva kann bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen vermutlich ein hepato-splenales T-Zell-Lymphom (HSTCL)

auslösen, eine seltene und aggressive Variante des Non-Hodgkin-Lymphoms mit einer ungünstigen Prognose.

Anfangs wurde das HSTCL nur bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa/Morbus Crohn) unter der Behandlung mit TNF-alpha-Blockern beobachtet (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab). Nun erwähnt die FDA einen Patienten mit Psoriasis und zwei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Außerdem sei ein HSTCL auch unter einer Monotherapie mit Azathioprin oder Mercaptopurin beobachtet worden. Die US-Fachinformationen zu diesen Wirkstoffen werden derzeit überarbeitet.

Die meisten Fälle traten unter einer Kombinationstherapie mit mehreren Immunsuppressiva auf. Ein Zusammenhang mit der Medikation liegt nahe, da die Erkrankung normalerweise sehr selten ist. Allerdings haben Patienten mit rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn, ankylosierender Spondylitis oder Psoriasis möglicherweise bereits ein erhöhtes Risiko, an einem Lymphom zu erkranken.

Mitteilung der FDA vom 14.04.2011, Mitteilung bei ärzteblatt.de vom 15.04.2011

Klinische Studien gefordert zu langwirksamen Betasympathomimetika: Um die Sicherheit langwirksamer Betasympathomimetika in Kombination mit Glucocorticoiden bei Asthma bronchiale weiter zu evaluieren, fordert die FDA von den Herstellern fünf randomisierte kontrollierte Doppelblindstudien. In vier Studien soll die Kombinationstherapie versus alleinige Glucocorticoid-Therapie bei Erwachsenen und Jugendlichen und in einer Studie bei Kindern auf den Prüfstand kommen. Insgesamt sollen über 50 000 Patienten für mindestens sechs Monate therapiert werden, primärer Endpunkt der Studien ist eine Kombination aus Asthma-bedingten Komplikationen, wie Todesfällen, Intubationen und Krankenhausaufnahmen.

Mitteilung der FDA vom 15.04.2011

Wichtige Mitteilungen des BfArM

Änderung der Produktinformationen für CSE-Hemmer: Zukünftig müssen die

Produktinformationen der CSE-Hemmer Hinweise auf Schlafstörungen, Gedächtnisverlust, sexuelle Störungen, Depression und interstitielle Pneumopathie enthalten. Die unerwünschten Wirkungen werden als Klasseneffekte von CSE-Hemmern angesehen und gelten für folgende Wirkstoffe: Atorvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Simvastatin, Lovastatin und Rosuvastatin. Die Anordnung basiert auf einer EU-Empfehlung.

Mitteilung des BfArM vom 30.03.2011

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Freiwillige Marktrücknahme von Celecoxib (Onsenal, Pfizer) bei familiärer adenomatöser Polyposis: Das Celecoxib-Präparat wurde zugelassen zur Reduzierung der Anzahl adenomatöser Darmpolypen bei familiärer adenomatöser Polyposis als Ergänzung zu chirurgischen Maßnahmen und endoskopischen Kontrollen. Die Zulassung erfolgte 2003 auf der Grundlage der Wirkung auf den Surrogatendpunkt Reduzierung der Anzahl kolorektaler Polypen. Der Zusammenhang zwischen Verminderung der Anzahl der Polypen und Darmkrebsrisiko wurde nicht untersucht. Da es bislang nicht gelungen ist, die geforderten Daten zur Bestätigung der klinischen Wirksamkeit vorzuweisen, erfolgte nun die freiwillige Marktrücknahme. Grund sei, dass bisher nicht genügend Patienten in die entsprechenden Studien eingeschlossen werden konnten. Celecoxib-haltige Produkte mit Zulassung zur Behandlung anderer Indikationen sind weiterhin verfügbar.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 152 vom 12.04.2011, Mitteilung der EMA vom 15.04.2011

Einstellung der Produktion von Dolasetron (Anemet, Sanofi-Aventis) wegen Verlängerung des QT-Intervalls: Bereits im Februar dieses Jahres hat der Hersteller über den Verzicht auf die Zulassung der intravenösen Formulierung von Dolasetron aufgrund des Risikos von Arrhythmien informiert. Der selektive Serotonin-(5-HT₃)-Rezeptorantagonist war bislang aber noch als 200-mg-Tabletten zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei zytostatischer Chemo-

therapie einschließlich hochdosierten Cisplatinen zugelassen. Auch nach Einnahme als Tablette sind höhergradige Verlängerungen des QT-Intervalls nicht auszuschließen, daher stellt der Hersteller die Produktion aller Wirkstärken und Darreichungsformen von Dolasetron ein.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 154 vom 26.04.2011

Rote-Hand-Brief zu normalem Immunglobulin-Präparat (Vivaglobin, CSL Behring): Berichtet wird über seltene Fälle arterieller und venöser thromboembolischer Ereignisse nach Anwendung des Immunglobulin-Präparats. Vorsicht sollte bei der Verschreibung für Patienten mit bekannten Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse geboten sein. Eine intravenöse Anwendung ist nicht indiziert; bei subkutaner Gabe ist sicherzustellen, dass keine Applikation in ein Gefäß erfolgt.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 149 vom 29.03.2011

Rote-Hand-Brief zu Temozolomid (TemoDal, SP Europe/Essex Pharma) wegen Lebersversagen mit Todesfolge: Das alkylierende Zytostatikum Temozolomid ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastom und bei Patienten mit einem malignen Gliom (z. B. einem anaplastischen Astrozytom). Der AkdÄ wurde der Fall eines 67-jährigen Patienten gemeldet, der unter Behandlung mit Temozolomid eine schwere Leberschädigung entwickelte und schließlich verstarb. Den Kausalzusammenhang stufte die AkdÄ als „möglich“ ein. In den Fachinformationen sind Erhöhungen der Leberwerte als häufige (ALT) bzw. gelegentliche (γGT, AST) unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgeführt. Die spontan gemeldeten Fälle sowie der publizierte Fall können als Signal gewertet werden, dass Temozolomid in sehr seltenen Fällen auch zu schweren Leberschäden führen kann. Eine Kontrolle der Leberwerte beispielsweise vier Wochen nach Therapieeinleitung und alle drei Monate während der Therapie ist angezeigt.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 151 vom 08.04.2011

Rote-Hand-Brief zu Thalidomid (Thalidomide Celgene) wegen erhöhtem Risiko für arterielle thromboembolische Ereignisse: Der Hersteller informiert über ein erhöhtes Risiko für das Auf-

treten arterieller thromboembolischer Ereignisse (einschließlich Myokardinfarkte und zerebrovaskulärer Ereignisse) zusätzlich zu dem bekannten Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse. Bei den meisten Patienten lagen erkennbare Risikofaktoren für Thromboembolien vor. Ärzten wird

geraten, bei ihrer Entscheidung das individuelle Thromboserisiko und die Notwendigkeit einer Thromboseprophylaxe zu berücksichtigen. Thalidomid ist in Kombination mit Melphalan und Prednison zugelassen für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom

ab einem Alter von 65 Jahren bzw. von Patienten, für die eine hoch dosierte Chemotherapie nicht infrage kommt.
Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 153 vom 26.04.2011

Bettina Christine Martini,
Legau

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. med. Mirjam Tessmer, Dr. Tanja Liebing und
Birgit Hecht
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252
Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -294
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erfstadt
Tel.: (02235) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 29 vom 1. 10. 2010

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -3 90
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 74,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 48,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 18,90 Ausland € 36,-); Einzelheft € 10,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahrs erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahrs beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Re-

daktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2011 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft Facharzt-Studie 2010

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg
Straße 722, 70329 Stuttgart