AMT

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

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

ISSN 0723-6913
21. Jahrgang · Heft 5
Mai 2003

Herausgegeben von
Prof. Dr. med.
Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Dr. h. c.
Kurt Kochsiek, Würzburg
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 Thews †

Redaktion
Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Alexandra Hennemann
Bettina Polk
Birkenwaldstraße 44
70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61
70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlags-gesellschaft.de
Internet: http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT

Beirat
Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Helmut Helwig, Freiburg
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
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. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Prof. Dr. med. J. Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. G. W. Sybrecht, Homburg
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Botulinumtoxin: Modedroge oder segensreiches Medikament? 129

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Susanne Heinzl, Stuttgart
Orale Thrombin-Inhibitoren 130

Übersicht

Bernd Wiedemann, Antina Barger und Christine Fuhst, Bonn
Pharmakologische Indizes in der Antibiotika-Therapie 134

Consensus

K.-F. Bodmann, J. Lorenz, T. T. Bauer, S. Ewig, M. Trautmann, F. Vogel
Nosokomiale Pneumonie: Prävention, Diagnostik und Therapie 141
Ein Konsensuspapier der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) unter Mitarbeit von Experten der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien 153
Nosokomiale Pneumonie: Linezolid bei schlechter Prognose und MRSA überlegen
Herzinfarkt: Antithrombotische Therapie bei nicht reperfundierten Patienten
Koronare Herzkrankheit: Senkt ASS die Sterblichkeit nach koronarer Bypass-Operation?

Aus Forschung und Entwicklung 155
Paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie: Hohe Erfolgsrate mit Tecadenoson
Hemmung des Komplementsystems: Pexelizumab beeinflusst die Infarktgröße nicht
Fluorchinolone: Nebenwirkungsstudien an humanen Tenozyten

Therapiehinweise 157
Pneumokokken: Makrolid-Resistenz nimmt zu
Antimykotika: Caspofungin wirkt gegen Candida albicans im Biofilm
Metastasiertes Mammakarzinom: Pegyliertes liposomales Doxorubicin
Niedermolekulare Heparine: Certoparin postoperativ gleich wirksam wie UFH
Hypertonie: Kombinationspräparate können die Compliance verbessern

Impressum 160

Beilage
Arzneimitteltherapie express Nr. 64

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Botulinumtoxin: Modedroge oder segensreiches Medikament?

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

Die Einführung von Botulinumtoxin als therapeutische Option in die Medizin hat innerhalb kurzer Zeit ein großes Interesse bei den Medien gefunden mit entsprechenden Auswirkungen auf das psychosoziale und gesellschaftliche Umfeld. Das Spektrum der Schlagzeilen oszilliert zwischen großer Begeisterung einerseits und kritischer Warnung andererseits. Mit anderen Worten, von den einen als Wunderdroge gegen Hautfalten gepriesen, wird es von den anderen als gefährlicher Partyknüller verteufelt.

Zunächst einmal stellt sich natürlich die Frage, wie das Botulinumtoxin vom giftigsten aller Gifte zu einem segenreichen Medikament mutierte; denn der Botulismus – abgeleitet vom lateinischen Wort *botulus* (Wurst) – gilt als eine der gefürchtetsten Lebensmittelvergiftungen, die durch verdorbenes Fleisch oder überalterte Konserven verursacht wird. Sie wurde von dem württembergischen Arzt und Poeten *Justinus B. Kerner* zu Beginn des 19. Jahrhunderts in seinen Schriften akribisch beschrieben. Unter anderem fiel ihm neben einer kompletten Lähmung der Augenmuskeln auch eine trockene Haut bei den betroffenen Patienten auf. Kerner glaubte zunächst, dass sich in der Wurst eine giftige Fettsäure bilde. Erst sehr viel später wurde *Clostridium botulinum* als Erreger, genauer gesagt als Toxinbildner, identifiziert.

Obwohl bereits Kerner als zukunftsweisender Visionär einen möglichen therapeutischen Nutzen bei Erkrankungen mit einer motorischen Übererregbarkeit, zum Beispiel *Chorea minor,* erkannte, dauerte es fast 200 Jahre, bis Botulinumtoxin zur medikamentösen Therapie zur Verfügung stand.

Keine Frage, für die Dermatologen ist Botulinumtoxin ein revolutionärer Fortschritt. Dabei wird jedoch oft vergessen, dass es sich bei den dermatologischen Indikationen keinesfalls ausschließlich um ästhetisch motivierte Eingriffe handelt. Besonders wertvoll ist die Substanz nämlich bei der primären fokalen Hyperhidrose, einer quälenden Erkrankung, die zur sozialen Stigmatisierung führt und vor Einführung von Botulinumtoxin als unbehandelbare Krankheit galt. Bei dieser Erkrankung ist die Hemmung der cholinergen Synapsen an den ekkrinen Schweißdrüsen ein segensreiches Therapiekonzept. Gleiches gilt für Patienten mit Dystonien oder spastischen Symptomen wie Schiefhals, Lidkrampf, Schreib- und Faustkrampf oder laryngealer Dystonie. Bei diesen Erkrankungen wirkt Botulinumtoxin nicht nur muskelrelaxierend, sondern auch analgetisch. Vieles spricht dafür, dass diese schmerzlindernde Wirkung nicht nur über eine direkte Beeinflussung der Muskelspindelaktiviäten vermittelt wird, sondern dass die Substanz nach Aufnahme in das periphere und zentrale Nervensystem auch direkt die Schmerzwahrnehmung und das Schmerzgedächtnis beeinflusst.

Das besondere Interesse der Öffentlichkeit gilt allerdings der ästhetischen Medizin, also der Korrektur von *mimikbedingten Gesichtsfalten.* Auch hier ist Botulinumtoxin in der Hand des erfahrenen Anwenders eine sichere und zufriedenstellende Therapieoption. Dies gilt zum Beispiel für Personen mit ausgeprägten Stirnfalten, die einen abweisenden, verärgerten oder erschöpften Eindruck vermitteln. Es ist deshalb nachvollziehbar, dass zum Teil auch jüngere Patienten eine Botulinumtoxin-Behandlung der Stirnmuskulatur wünschen, „um wieder so freundlich auszusehen, wie man doch eigentlich ist.“ Dadurch kann der emotionale Ausdruck wesentlich verbessert werden, ohne dass die so Behandelten erstarrt oder emotionslos erscheinen.

Gewarnt werden muss allerdings vor einem verantwortungslosen Umgang mit dem Botulinumtoxin außerhalb fachärztlicher Praxen, zum Beispiel im Rahmen so genannter Botox-Parties, damit das segensreiche Medikament nicht als Modedroge missbraucht wird.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Orale Thrombin-Inhibitoren

Bericht von Susanne Heinzl, Stuttgart

Mit den oralen Thrombin-Inhibitoren befindet sich eine neue Gruppe von Antikoagulanzien in klinischer Prüfung, die oral appliziert werden können. Das denkbare Indikationsspektrum reicht von Thrombose-Prophylaxe und -Therapie bis hin zu kardiologischen und neurologischen Indikationen. Melagatran und sein Prodrug Ximelagatran sind die am weitesten entwickelten Substanzen.

Arzneimitteltherapie 2003;21:130-3.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Das Gerinnungssystem hat die Aufgabe, eine ungestörte Durchblutung von Geweben und Organen bei ständig verfügbarer Blutstillungsbereitschaft sicher zu stellen. Dies wird durch ein ausgewogenes Verhältnis von pro- und von antikoagulatorisch wirkenden Mechanismen erreicht. Die Blutstillung (Hämostase) wird in zwei miteinander gekoppelte Prozesse unterteilt, und zwar in die

1. primäre Hämostase und die
2. sekundäre Hämostase (Blutgerinnung)

Die Hämostase wird bei einer Verletzung initial durch den Wegfall der Endothelbarriere ausgelöst. Hierdurch kann Blut direkt mit Komponenten der Gefäßwand in Kontakt treten, insbesondere sind es *Thrombozyten*, die sich an kollagene Bindegewebsfasern anlagern. Thrombozyten wiederum verfügen über zahlreiche Mediatoren und Rezeptoren, beispielsweise über *Glykoprotein-Rezeptoren*, die für die Vernetzung der Blutplättchen und für die Interaktion mit der verletzten Gefäßwand von Bedeutung sind. Mediatoren sind beispielsweise *Plättchenfaktoren* wie Plättchenfaktor IV und *Gerinnungsfaktoren* wie Faktor V oder Faktor VIII. Ferner gehören biogene Amine wie Serotonin und Histamin, Calciumionen und Enzyme, wie Phosphatasen, Cathepsin und Glucuronidasen, dazu. Thrombozyten werden in erster Linie über Membranrezeptoren aktiviert, nach der Aktivierung setzen sie Inhaltsstoffe frei, verändern ihre Form durch Kontraktion, bilden Pseudopodien aus und schnüren Membranpartikel ab.

Aktivierte Thrombozyten lösen eine Gefäßverengung aus, um die Durchblutung im betroffenen Gebiet zu drosseln, bilden durch Aggregation einen Thrombozytenpropf und leiten die Blutgerinnung ein. Ein wichtiger Faktor für die Ausbildung eines engmaschigen Fibrinnetzes, in dem rote Blutkörperchen gefangen werden, ist *Thrombin*. Thrombin ist eine Endopeptidase mit einer relativen Molekülmasse von 36 500 Dalton. Die Serinprotease hat vorwiegend prokoagulatorische Wirkungen, aktiviert aber auch ein antikoagulatorisches System (Tab. 1). Thrombin muss zunächst aus einer inaktiven Vorstufe, dem Prothrombin gebildet werden.

Gerinnungsfaktoren können prinzipiell über zwei Wege aktiviert werden:

- Direkte Aktivierung durch einen anderen, bereits aktivierten Faktor
- Aktivierung unter Bindung an einen Co-Faktor und an Membranpartikel

Bei der Aktivierung der Gerinnung auf dem *extravaskulären Weg* (extrinsisches System) wird die Gerinnung durch den *Gewebsfaktor* ausgelöst. Dies ist ein membranständiges Protein aus Muskel- und Bindegewebszellen der Gefäßwand, das bei Verletzung freigesetzt wird. Dieser Gewebsfaktor (Tissue-Factor, TF, Thromboplastin) aktiviert Faktor VII, der wiederum über Faktor Xa zur Aktivierung von Thrombin und damit zur Einleitung der Gerinnung beiträgt. Der *intravaskuläre Weg* läuft praktisch nur im Labortest vollständig ab oder dann, wenn Blut mit fremden Oberflächen, beispielsweise in einer Herz-Lungen-Maschine, in Kontakt kommt. Auch hier steht am Ende die Aktivierung von Thrombin, das sowohl die Aktivierung von Fibrinogen zu Fibrin fördert

Tab. 1. Wirkungen von Thrombin

- Bildung von Fibrin aus Fibrinogen durch enzymatische Abspaltung von Fibrinopeptid A und B
- Aktivierung von Thrombozyten über den Thrombin-Rezeptor PAR_1
- Aktivierung der Faktoren VIII, XIII und der Carboxypeptidase U
- Aktivierung von Fibroblasten, Monozyten, Granulozyten und Endothelzellen
- Aktivierung des antikoagulatorisch wirksamen Protein C nach Bindung an Thrombomodulin

Dr. Susanne Heinzl, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: sheinzl@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

als auch die Quervernetzung von Fibrin. Außerdem aktiviert es wiederum über Rezeptoren die Thrombozyten und Schritte der exogenen und endogenen Gerinnungskaskade (Abb. 1).
Zur Begrenzung der Gerinnselbildung, zur Beseitigung von spontan entstehenden Mikrokoageln sowie zur Wiedereröffnung von thrombotischen Verschlüssen verfügt das Gerinnungssystem über verschiedene Mechanismen der *Fibrinolyse*. Das fibrinolytische System ist ebenso wichtig wie das Gerinnungssystem. Auch hier erfolgt die Aktivierung über ein extra- und ein intravaskuläres System durch Plasminogen-Aktivatoren. Wichtigster Inhibitor der Gerinnung ist *Antithrombin*, das Thrombin und aktivierten Faktor Xa hemmt. Die Wirkung von Antithrombin wird durch die Bindung an *Heparin* oder *Heparansulfat* vielfach verstärkt.
Außerdem ist *Protein C* als endogener Hemmstoff der Koagulation von hoher Bedeutung. Protein C wird, stimuliert durch Thrombin, in die aktive Form *aktiviertes Protein C* (aPC) überführt. Dies hemmt im Sinne einer negativen Rückkopplung die Gerinnungskaskade auf verschiedenen Ebenen.
Ist dieses hämostatische Gleichgewicht infolge Störungen oder Fehlsteuerungen einzelner Teile gestört, kommt es zu einer *verstärkten Blutungsneigung* bei Verletzungen oder zu einer *erhöhten Thromboseneigung*.

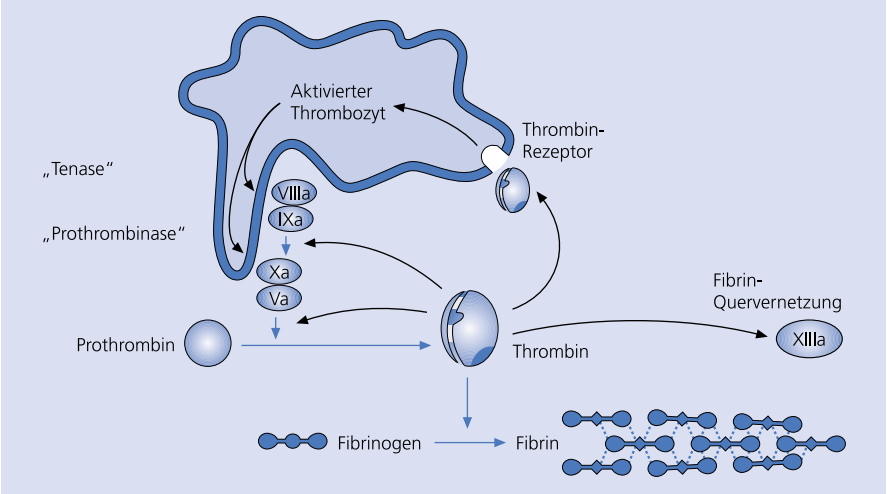

Abb. 1. Hämostatische Thrombin-Wirkungen mit selbstverstärkter Rückkopplung

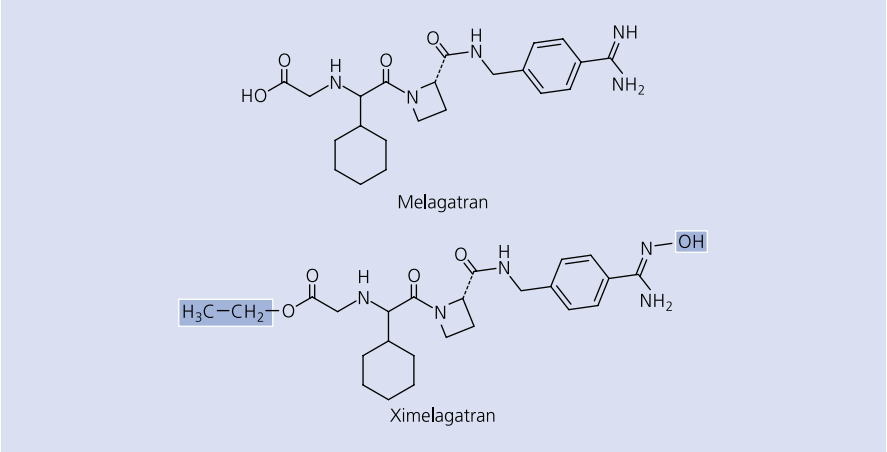

Abb. 2. Melagatran und Ximelagatran

Thrombin-Inhibitoren

Zu den Blutgerinnungs-hemmenden Stoffen (Antikoagulanzien) gehören Heparine, Vitamin-K-Antagonisten (Cumarin-Derivate) sowie Thrombin-Hemmer wie Hirudin, Hirudin-Derivate und orale Thrombin-Inhibitoren.
Thrombin-Hemmer blockieren die katalytischen Wirkungen von Thrombin und hemmen dadurch die Bildung von Fibrin, die Aktivierung anderer Faktoren und die Aktivierung der Thrombin-Rezeptoren. Thrombin-Hemmer wie Hirudin wirken durch Kopplung des Polypeptids an die *Exosite 1,* an der beispielsweise Fibrinogen gebunden wird, um in Fibrin umgewandelt zu werden. Hierdurch wird die Anheftung von Fibrinogen als Substrat verhindert.
Verschiedene weitere Thrombin-Hemmer befinden sich in der Entwicklung, beispielsweise Argatroban, BMS-186282 und Melagatran/Ximelagatran. Ximelagatran ist das Prodrug von Melagatran, das eine orale Gabe der Substanz ermöglicht. Ximelagatran/Melagatran sind die klinisch am weitesten entwickelten oralen Thrombin-Hemmer.
Melagatran (Abb. 2) ist ein modifiziertes Dipeptid, das reversibel an das aktive Zentrum des Thrombin-Moleküls bindet und so dessen biologische Funktionen blockiert, insbesondere verhindert es die katalytische Spaltung von Fibrinogen zu Fibrin. Melagatran wirkt sowohl auf *freies* als auch auf *Fibrin-gebundenes* Thrombin.
Ximelagatran, das Prodrug von Melagatran, ist nach oraler Gabe zu etwa 20 % bioverfügbar. Nach Absorption wird es rasch zu Melagatran metabolisiert. Bisher sind keine Wechselwirkungen von Ximelagatran mit Nahrungsmitteln oder anderen Substanzen bekannt.
Melagatran wird nicht weiter metabolisiert und unverändert zu 80 % über die Nieren und zu 20 % über die Fäzes ausgeschieden.
Maximale Plasmakonzentrationen von Melagatran sind innerhalb von 1,5 bis 1,7 Stunden nach Gabe von Ximelagatran erreicht. Die Halbwertszeit des aktiven Metaboliten liegt bei etwa 3 Stunden.
Verschiedene Interaktionsstudien zeigten, dass es beispielsweise nicht zu Wechselwirkungen mit Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Nifedipin oder Diazepam kommt.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

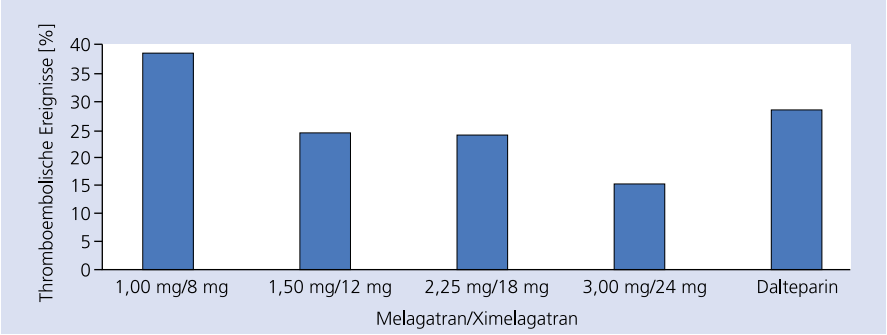

Abb. 3. Wirkung von Ximelagatran/Melagatran in verschiedenen Dosierungen im Vergleich zu Dalteparin bei Patienten, die sich einer Hüftgelenk- oder Kniegelenkersatz-Operation unterziehen mussten (Ergebnisse der METHRO-II-Studie)

Tab. 2. METHRO-II-Studie: Häufigkeit schwerer Blutungen

	Melagatran/Ximelagatran				Dalteparin
	1,00/8 mg	1,50/12 mg	2,25/18 mg	3/24 mg	
Hüftgelenk-Errsatz	2 (0,8 %)	3 (1,2 %)	9 (3,5 %)	14 (5,5 %)	6 (2,3 %)
Kniegelenk-Ersatz	2 (1,7 %)	5 (4,2 %)	2 (1,7 %)	4 (3,2 %)	3 (2,4 %)
Gesamt	4 (1,1 %)	8 (2,1 %)	11 (2,9 %)	18 (5,0 %)	9 (2,4 %)

Bei Patienten mit Funktionseinschränkungen der Niere ist eventuell eine Dosisreduktion erforderlich.

Klinisches Entwicklungsprogramm

Das klinische Entwicklungsprogramm zu Ximelagatran/Melagatran umfasst derzeit drei große Gebiete, und zwar die Thrombose-Prophylaxe, die Thrombose-Therapie sowie den Einsatz in der Kardiologie.

Thrombose-Prophylaxe

Melagatran und Ximelagatran werden im METHRO- und im EXPRESS-Programm in der Indikation Thrombose-Prophylaxe untersucht. In der METHRO-II-Studie wurde die *präoperative* Gabe von Melagatran/Ximelagatran in verschiedenen Dosierungen mit der Wirkung von Dalteparin bei Patienten, die sich einer Hüft- oder Kniegelenk-Operation unterziehen mussten, verglichen. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie). Randomisiert erhielten 1515 Patienten Melagatran/Ximelagatran in vier verschiedenen Dosierungen, 385 Patienten bekamen Dalteparin. Dalteparin wurde erstmalig am Abend vor der Operation verabreicht, gefolgt von einmal täglicher Gabe. Melagatran wurde erstmals unmittelbar vor der Operation gegeben, dann 7 bis 11 Stunden nach der Operation ein zweites Mal. Dann folgte eine zweimal tägliche Injektion bis zum Beginn der oralen Therapie an Tag 1 bis 3 nach der Operation.

Wie Abbildung 3 zeigt, konnte die Thromboserate in den Melagatran-Gruppen dosisabhängig verringert werden, ein Unterschied zu Dalteparin bestand nur mit der höchsten Melagatran/Ximelagatran-Dosis.

Schwere Blutungen waren insgesamt selten, traten aber in der Gruppe mit der höchsten Melagatran-Dosierung am häufigsten auf (Tab. 2). Die Studie wurde in der Dalteparin-Gruppe bei 2,9 % der Patienten, in der Melagatran/Ximelagatran-Gruppe bei 3,4 % der Patienten abgebrochen.

In der METHRO-III-Studie wurde die *postoperative* Gabe von Melagatran/Ximelagatran und Enoxaparin bei orthopädischen Patienten verglichen. Hier zeigte sich in den beiden Gruppen *kein Unterschied* in der Wirksamkeit. Möglicherweise war dies auf den relativ späten Therapiebeginn mit vier Stunden nach der Operation zurückzuführen.

Daher wurde in der EXPRESS-Studie (Expanded prophylaxis evaluation surgery study trial) die Wirkung beider Antikoagulanzien auf die Thromboserate bei *präoperativer Gabe* verglichen. In jeder Gruppe wurden über 1300 Patienten doppelblind, randomisiert und kontrolliert behandelt. An der Studie nahmen 77 Zentren in 13 Ländern teil, sie dauerte von April 2001 bis Februar 2002. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit proximaler tiefer Venenthrombosen und von Lungenembolien. Wie Abbildung 4 zeigt, war das Risiko für eine Thrombose in der Melagatran-Gruppe signifikant geringer als in der Enoxaparin-Gruppe.

Zu symptomatischen thromboembolischen Ereignissen kam es in der Melagatran/Ximelagatran-Gruppe bei 8, in der Enoxaparin-Gruppe bei 12 Patienten. Der intraoperative Blutverlust unterschied sich bei den beiden Medikationen nicht, auch der postoperative Blutverlust war ähnlich.

Therapie der Thrombose

Im THRIVE-Programm (Thrombin inhibition in venous embolism) wird die Wirkung von Ximelagatran/Melagatran zur Thrombose-Therapie untersucht.

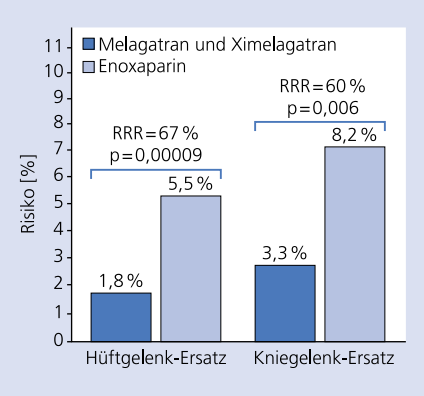

Abb. 4. EXPRESS-Studie: Senkung des Risikos für eine proximale tiefe Venenthrombose und eine Lungenembolie durch Prophylaxe mit Melagatran/Ximelagatran und Enoxaparin

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

In THRIVE II und V werden je 1 200 Patienten mit akuter tiefer Beinvenenthrombose entweder mit Ximelagatran oder mit niedermolekularem Heparin 36 mg s.c. zweimal täglich behandelt. Die Rezidivprophylaxe erfolgt über sechs Monate mit Warfarin (in THRIVE II) und Ximelagatran (in THRIVE V). Die Ergebnisse der THRIVE-II- und -V-Studien werden voraussichtlich bis Mitte 2003 vorliegen.

In der THRIVE-III-Studie wurde die direkte orale Thrombin-Inhibition mit Ximelagatran zur prolongierten Sekundärprävention von venösen Thromboembolien nach einer sechsmonatigen Standardantikoagulation geprüft. *Primärer Endpunkt* war die Reduktion klinisch symptomatischer venöser Thromboembolien, *sekundäre* Endpunkte waren Sterblichkeit und Blutungsereignisse. In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie wurde Ximelagatran (24 mg zweimal täglich) und Plazebo bei über 1 200 Patienten verglichen. Die Patienten waren im Mittel 56 Jahre alt, etwa 5 % hatten ein Malignom. Bisher nur *eine* venöse Thrombose hatten mindestens 90 % der Patienten durchgemacht, nur *eine* Lungenembolie 20 %, nur *eine tiefe* Venenthrombose rund 15 %. Die anderen Patienten hatten proximale Venenthrombosen, ein Patient eine distale Venenthrombose in der Vorgeschichte. Die Therapie dauerte insgesamt 18 Monate.

Erste Daten der THRIVE-III-Studie wurden Ende 2002 vorgestellt. In der Plazebo-Gruppe kam es bei 71 von über 600 Patienten zu einem thromboembolischen Ereignis (TVT) und zu 23 symptomatischen Lungenembolien (LE). In der Ximelagatran-Gruppe waren dies lediglich 12 TVT und 2 LE. Über den gesamten Zeitraum von 18 Monaten hatten 12,6 % der Patienten unter Plazebo ein klinisch manifestes Ereignis, in der Ximelagatran-Gruppe nur 2,8 %. Die Häufigkeit der Ereignisse stieg in der Plazebo-Gruppe während des gesamten Zeitraums, durch die Therapie mit dem oralen Thrombin-Inhibitor wurden sie jedoch deutlich reduziert. Ximelagatran senkte also das Risiko für erneute thromboembolische Ereignisse im Vergleich zu Plazebo um relativ 84 %.

Tab. 3. THRIVE-III-Studie: Häufigkeit von Blutungen

	Ximelagatran (n = 612)	Plazebo (n = 611)
Leichte Blutungen	134	111
Schwere Blutungen	6	5
Intrakranielle Blutungen	0	2

Diese Langzeitergebnisse zeigen den Nutzen des oralen Thrombin-Hemmers in der Sekundärprävention thromboembolischer Ereignisse, denn das Ergebnis wurde *ohne* ein erhöhtes Risiko von Blutungen erzielt (Tab. 3). Die relativ hoch erscheinende Anzahl leichter Blutungen erklärt sich dadurch, dass in beiden Gruppen ein Screening auf gastrointestinale und urogenitale Blutungen erfolgte.

Vorhofflimmern und akutes Koronarsyndrom

Im SPORTIF-Programm (Stroke prophylaxis oral thrombin inhibitor atrial fibrillation program) wird die Wirkung von Ximelagatran/Melagatran bei Vorhofflimmern untersucht. Die Ergebnisse der bisher vorliegenden SPORTIF-II-Studie zeigen, dass Ximelagatran und Warfarin in der Verhinderung von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern gleich gut wirksam sind. Die SPORTIF-III- und -V-Studien sind abgeschlossen, Ergebnisse liegen derzeit noch nicht vor.

Im ESTEEM-Programm (Efficacy and safety of an oral thrombin inhibitor in patients with recent myocardial damage) wird geprüft, wie der Thrombin-Hemmer bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom wirkt. Hier liegen noch keine Daten vor.

Quellen

Prof. Dr. Sylvia Haas, Dr. Stefan Busch, Dr. Patrick Mouret, Medien-Workshop „Ximelagatran – der erste orale direkte Thrombininhibitor“, Wedel, 24. Januar 2003, veranstaltet von AstraZeneca, Wedel.

Prof. Dr. Franz-Job Harenberg, Mannheim, Satellitensymposium „Orale direkte Thrombininhibition – neue Aspekte zur Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen“, veranstaltet von AstraZeneca im Rahmen der 47. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V., Innsbruck/Österreich, 15. Februar 2003.

Hauptmann J. Pharmakokinetics of an emerging new class of anticoagulant/antithrombotic drugs. Eur J Clin Pharmacol 2002;57:751-8.

Van Aken H, Bode C, Darius H, Diehm C, et al. Anticoagulation: The present and future. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 2001;7:195-204.

Eriksson BI, Bergqvist D, Kälebo P, Dahl OE, et al. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. Lancet 2002;360:1441-7.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die Arzneimitteltherapie im Internet:
http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT

Pharmakologische Indizes in der Antibiotika-Therapie

Bernd Wiedemann, Antina Barger und Christine Fuhst, Bonn*

Die Bestrebungen, die Antibiotika-Therapie auf eine rationale Basis zu stellen, haben im Verlauf der letzten sechzig Jahre zu pharmakologischen Indizes geführt, die einerseits zum Vergleich unterschiedlicher Antibiotika-Wirkungen herangezogen werden und andererseits die Therapie von Infektionskrankheiten auf eine sicherere Basis stellen sollen. Pharmakologische Indizes setzen sich aus einem pharmakokinetischen Parameter (z. B. AUC, C_{max}) und einem pharmakodynamischen Parameter (meist MHK) zusammen. Für so genannte konzentrationsabhängige Antibiotika werden die Indizes AUC/MHK und C_{max}/MHK verwendet, während für zeitabhängige Antibiotika der Index $T_{>MHK}$ verwendet wird. Einige Autoren vermuten, dass der pharmakologische Index AUC/MHK universell für alle Antibiotika und alle Erreger anwendbar ist. Diese Verallgemeinerung wird aber nicht von allen Experten getragen, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigen. Da die pharmakologischen Indizes von verschiedenen Autoren unterschiedlich definiert werden, hat die International Society for Antiinfective Pharmacology (ISAP) eine Arbeit zur Terminologie von PK- und PD-Parametern und den pharmakologischen Indizes herausgebracht. Damit sollte gewährleistet sein, dass in der Zukunft die Terminologie einheitlich erfolgt. Um die pharmakologischen Indizes anzuwenden, müssen aber Unterschiede in der Pharmakodynamik der Antibiotika bei unterschiedlichen Erregern (z. B. grampositiven und gramnegativen) und in der Pharmakokinetik (Patientencharakteristika und Ort der Infektion) berücksichtigt werden.

Arzneimitteltherapie 2003;21:134-40.

Geschichtliche Entwicklung der pharmakologischen Indizes

Die kausale antibiotische Therapie von Infektionskrankheiten wurde durch die Einführung von Sulfonamiden (1935) und etwas später von Penicillin (1942) auf eine sichere Basis gestellt. Anfangs wurden die Dosierungen empirisch durch Tierversuche, aber auch durch Erfolg und Misserfolg bei Patienten ermittelt.

Ein Zusammenhang zwischen der Wirkung von Penicillin und der Konzentration im Serum wurde schon 1950 von Eagle et al. beobachtet. Sie stellten mit Untersuchungen an Mäusen und Kaninchen fest, dass die bakterizide Wirkung von Penicillin nachlässt, sobald die Konzentration im Serum unter einen „ineffektiven Level" fällt. Des Weiteren beobachteten sie eine „Parallelität zwischen der Aggregatzeit (= die Zeit, in der die Penicillin-Konzentration einen bakteriziden Level erreicht) und der therapeutischen Wirkung" von Penicillin. Penicillin-Konzentrationen, die höher sind als der „effektive Level", beschleunigen die Heilung nicht [11–13]. Eagle et al. legten mit ihren Arbeiten den Grundstein für den pharmakologischen Index $T_{>MHK}$ und stellten schon damals eine zeitabhängige Wirkung von Penicillin fest.

Zu Beginn der Antibiotika-Therapie waren die Begriffe „empfindlich" und „resistent" noch unscharf. Rodger et al. kritisierten 1956, dass die Resistenz nicht einheitlich definiert ist, da die Methoden zur Resistenzbestimmung nicht standardisiert sind, und somit ein Vergleich der Ergebnisse und der Therapien nicht möglich ist [37].

Der Ausdruck *Pharmakokinetik* wurde erstmalig 1953 von dem Kinderarzt Dost verwendet und beschreibt den Konzentrations-Zeit-Verlauf von Arzneistoffen im Menschen [9]. Erst Ende der 50er und in den 60er Jahren, als die Pharmakokinetik der Antibiotika intensiver studiert wurde, erhielt man Einblicke in die Konzentrations-Zeit-Verläufe der Antibiotika beim Patienten. Die Zusammenhänge zwischen der Applikationsform eines Antibiotikums und der Einfluss von Körpergewicht auf die Serumkonzentrationen wurden in dieser

Nachdruck aus Chemotherapie Journal 2003;12:45-50.

Für die Verfasser:
Prof. Dr. Bernd Wiedemann, Universität Bonn, Pharmazeutische Mikrobiologie, Meckenheimer Allee 168, 53115 Bonn, E-Mail: b.wiedemann@uni-bonn.de

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Zeit von verschiedenen Autoren untersucht [15, 24, 26, 36, 44]. Dabei wurde immer wieder die erreichte Blut- oder Serumkonzentration beim Patienten mit der therapeutischen Wirkung des Antibiotikums in Verbindung gebracht. Goodman et al. stellten fest, dass ein Therapieerfolg zu erwarten ist, wenn die Blutkonzentrationen im Patienten zwei- bis fünfmal höher sind als die in vitro gemessenen minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) des Erregers [19].

Ein Zusammenhang zwischen der beim Patienten erreichten Antibiotika-Konzentration und der Empfindlichkeit des Erregers wurde 1971 von Naumann formuliert [30]. Er forderte eine Wertbemessung chemotherapeutischer Maßnahmen und Substanzen mit dem auftretenden Wirkstoffspiegel in vivo und der antibakteriellen Aktivität einer antibiotischen Substanz als MHK. Der Wirkstoffspiegel wurde anhand des durchschnittlichen Antibiotika-Blutspiegels in der Mitte des Applikationsintervalls ($t = \tau/2$) festgelegt. Nach Naumann sind unter Verwendung dieser Kriterien die Erreger als sensibel zu bewerten, deren MHK bei Normaldosierung gleich oder niedriger als der mittlere $\tau/2$-Blutspiegel ist. Der Grenzwert zwischen intermediär und resistent ist dagegen durch die mittleren $\tau/2$-Spiegel bei hoher Dosierung definiert [31].

1974 untersuchten Klastersky et al. die bakteriostatische und bakterizide Aktivität des Serums von Krebspatienten während der Antibiotika-Therapie und stellten fest: „wenn der Peaktiter der bakteriostatischen Aktivität im Serum $\geq 1 : 8$ war, betrug die Heilung der Infektion ≥ 80 %“ [25]. Aus dem „Peaktiter der bakteriostatischen Aktivität“ entwickelte sich der pharmakologische Index C_{max}/MHK, und noch heute wird von vielen Autoren ein C_{max}/MHK-Verhältnis von ≥ 8 mit einem Therapieerfolg in Verbindung gebracht (siehe Tab. 2).

Jaffe et al. stellten in ihrer Arbeit von 1979 erstmalig einen Zusammenhang zwischen der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und der MHK her. Sie werteten eine Studie von Thayer et al. aus dem Jahre 1964 aus, die die Heilung von gesunden Gefängnisinsassen, die mit *Neisseria gonorrhoeae* infiziert wurden, untersuchten. Dabei ermittelten Jaffe et al. eine gute Korrelation zwischen dem Therapieerfolg und dem Index AUC > MHK/AUC (= die Fläche der AUC oberhalb der MHK dividiert durch die gesamte AUC) [23].

Barriere et al. entwickelten 1985 eine Methode, um die Effektivität einer Kombinationstherapie zweier Antibiotika zu bestimmen, und verwendeten dazu die Fläche unter der Bakterizidie-Kurve (= area under the bactericidal curve: AUBC). Sie verwendeten den reziproken Wert des Serum-Bakterizidietiters, trugen diesen gegen die Zeit auf und berechneten die Fläche unter der Kurve. Barriere selber übertrug diese Methode als erster auf die Antibiotika-Therapie, nachdem Frey et al. 1980 [18] und O'Reilly 1981 [33] diese Methode schon für die Therapie mit Corticosteroiden bzw. Warfarin anwendeten. Basierend auf dem AUBC-Wert von Barriere et al. [3] wurde der AUIC-Wert 1988 von Flaherty et al. definiert als die Fläche unter der Serum-inhibitorischen Kurve, die mit den reziproken Werten des Serum-Hemmtiters berechnet werden kann [16]. Schentag et al. definierten den AUIC-Wert 1991 neu (siehe unten) [41], und Forrest et al. stellten den AUIC-Wert 1993 dem pharmakologischen Index AUC/MHK gleich [17].

Viele Untersuchungen am Tiermodell zur Wirkung von Antibiotika wurden von Craig et al. durchgeführt. Sie verwendeten vor allem Ergebnisse aus dem Mäuse-Hüftmodell, um Korrelationen zwischen den pharmakologischen Indizes und der Heilungsrate der Tiere zu ermitteln [45]. Craig unterteilt die Pharmakologie der Antibiotika in die *Pharmakokinetik* (PK) und die *Pharmakodynamik* (PD), wobei die Pharmakodynamik die Wirkung des Antibiotikums am Wirkungsort beschreibt [6].

Craig war auch der erste Präsident der International Society for Anti-Infective Pharmacology (ISAP), die 1991 in Berlin anlässlich des Internationalen Kongresses für Chemotherapie gegründet wurde. Die ISAP ist eine interdisziplinäre wissenschaftliche Gesellschaft, die sich mit Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Antibiotika beschäftigt, um die Dosierung von Antibiotika zu optimieren [21]. Seit dieser Zeit erlangen pharmakokinetische und pharmakodynamische Gesichtspunkte in der Antibiotika-Therapie eine immer größere Bedeutung, und antibakterielle Substanzen werden aufgrund ihrer „zeitabhängigen“ und „konzentrationsabhängigen“ Wirkung unterteilt.

Um die Verwirrung, die derzeit in der Literatur durch die unterschiedlichen Definitionen von pharmakologischen Indizes herrscht, zu beseitigen, brachte die ISAP eine Arbeit zur Terminologie von PK/PD-Indizes heraus, in der diese definiert werden [28].

PK/PD-Terminologie: Auswahl der Definitionen nach ISAP [28]

Die folgende Liste enthält eine Auswahl der wörtlich übersetzten Definitionen der ISAP (gekennzeichnet durch einen blauen Balken) für die pharmakologischen Indizes und der darin enthaltenen Parameter.

1. AUC [h x mg/l] (Area under the Curve)

Definition: Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve während des Steady States über 24 Stunden
Anmerkung: Wird die AUC in PK/PD-Berechnungen verwendet, sollte angegeben werden, wie die Bestimmung des AUC-Werts erfolgte (z. B. mit der Trapezregel).

2. C_{max} [mg/l] (maximale Plasmakonzentration)

Definition: Die höchste Konzentration, die im Referenz-Kompartiment erreicht oder bestimmt wird
Anmerkung: Die Bestimmungsart des C_{max}-Werts sollte stets angegeben werden. Bei extravasaler Applikation ist C_{max} in den meisten Fällen gleich der maximalen Konzentration im Blutplasma.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

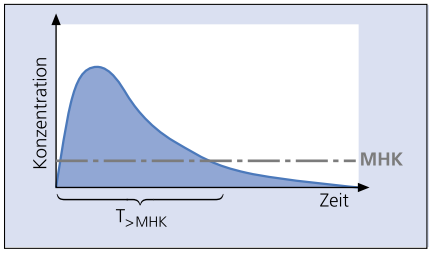

Abb. 1. Pharmakologischer Index $T_{>MHK}$

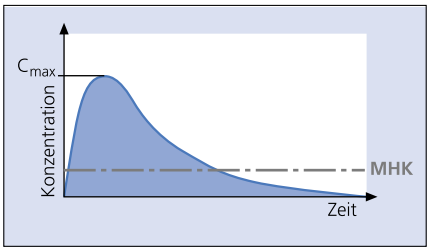

Abb. 2. Pharmakologischer Index C_{max}/MHK

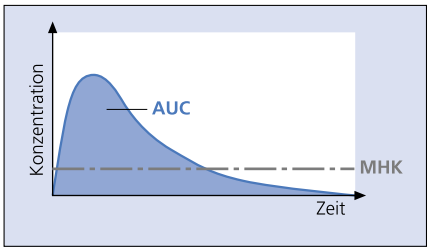

Abb. 3. Pharmakologischer Index AUC/MHK

3. MHK [mg/l] (minimale Hemmkonzentration)

Definition: Minimale inhibitorische Konzentration

Anmerkung: Bei Verwendung der MHK sollte die Methode der MHK-Bestimmung stets angegeben werden, oder es sollte auf eine Referenzmethode (zum Beispiel NCCLS oder BSAC) verwiesen werden.

Die MHK ist der am häufigsten verwendete pharmakodynamische Parameter. Sie ist die niedrigste Konzentration eines Antibiotikums, die das sichtbare Wachstum eines Bakterienstammes nach 18- bis 24-stündiger Inkubation verhindert [7]. Für jedes Antibiotikum gibt es Grenzwerte, die eine Klassifizierung der Erreger in die klinischen Kategorien *sensibel*, *intermediär* und *resistent* ermöglichen [7]. Die Bestimmung der MHK eines Antibiotikums erfolgt anhand einer Konzentrationsreihe in Bouillon in Verdünnungsstufen von jeweils 1 : 2.

4. PK/PD-Index

Definition: Kombination aus einem pharmakokinetischen (z. B. C_{max} oder AUC) und einem pharmakodynamischen Parameter (z. B. MHK)

Anmerkung: Häufig verwendete PK/PD-Indizes, aber keineswegs auf diese limitiert, sind: AUC/MHK, AUIC, C_{max}/MHK, $T_{>MHK}$. In die Berechnung des PK/PD-Index sollte der ungebundene Anteil des Antibiotikums eingehen. Es sollte der Grad der Proteinbindung des jeweiligen Antibiotikums angegeben werden, sodass die freie Konzentration berechnet werden kann.

4.1 $T_{>MHK}$ [%] (Zeit > MHK) (Abb. 1)

Definition: Kumulativer Prozentsatz der Zeit über 24 Stunden, in der die Antibiotikum-Konzentration über der MHK des Erregers liegt während der pharmakokinetischen Steady-State-Bedingungen

Anmerkung: Wird eine andere Zeitspanne als 24 Stunden verwendet, sollte dies ausdrücklich beschrieben werden.

$T_{>MHK}$ (korrekter wäre die Bezeichnung $t_{c>MHK}$) wird häufig zur Vorhersage der Wirkung von zeitabhängig wirkenden Antibiotika wie den Beta-Lactamen, aber auch für Glykopeptide, Makrolide, Clindamycin und die Oxazolidinone verwendet. Substanzen, die zu diesen Antibiotikaklassen gehören, zeigen ab einer bestimmten Antibiotika-Konzentration, die häufig bei dem 2- bis 4fachen der MHK des jeweiligen Erregers liegt, keine Steigerung der Absterberate [1].

4.2 C_{max}/MHK [ohne Dimension] (Abb. 2)

Definition: Maximale Plasmakonzentration C_{max} dividiert durch die MHK des Erregers

In der Literatur wird C_{max}/MHK auch als peak/MHK, als Inhibitorischer Quotient (IQ) oder Inhibitorische Rate (IR) bezeichnet [14, 17, 23]. Der Index wird in vielen Untersuchungen herangezogen, um die antibakterielle Aktivität von konzentrationsabhängig wirkenden Antibiotika zu beschreiben oder vorherzusagen. Die Substanzklassen der Aminoglykoside als auch der Chinolone zeigen eine solche zunehmende antibakterielle Aktivität bei steigender Konzentration.

4.3 AUC/MHK [h] (Abb. 3)

Definition: Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve über 24 Stunden dividiert durch die MHK. Wenn kein Index vorhanden ist, der eine andere Zeitspanne angibt, ist die AUC der 24-Stunden-Wert während der Steady-State-Bedingungen.

Anmerkung: Falls eine andere Zeitperiode als 24 Stunden verwendet wird, sollte dies im AUC-Wert als tiefgestellter Index angegeben werden. Der Index AUC/MHK sollte in Publikationen gegenüber anderen pharmakologischen Indizes, die auch den AUC-Wert beinhalten, favorisiert werden.

Die pharmakologischen Indizes AUC/MHK und AUIC werden häufig zur Vorhersage der Wirkung von konzentrationsabhängigen Antibiotika (s. a. C_{max}/MHK) verwendet. Von einigen Autoren wird der AUIC-Wert auch als universeller Index bezeichnet [41, 42].

Aufgrund der *unterschiedlichen Definitionen* des AUC/MHK- bzw. des AUIC-Werts in der Literatur ist ein objektiver Vergleich zwischen verschiedenen Arbeiten und deren Grenzwerten schwierig. Viele Autoren verwenden aber die AUIC-Definition von Schentag. 1991 beschrieben Schentag et al. den AUIC-Wert als den Quotienten aus der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve für den Bereich, in dem die Konzentration oberhalb der MHK des Erregers liegt, und der MHK des Erregers [41]. Einige Jahre später definierten Forrest et al. den AUIC-Wert als den Quotienten der gesamten AUC nach 24 h durch die MHK des Erregers [17]. Aus diesem Grund sollte laut ISAP nur noch AUC/MHK verwendet werden.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Klinische MHK-Grenzwerte für Amoxicillin

Norm	Klinisch sensibel MHK [mg/l]	Klinisch intermediär MHK [mg/l]	Klinisch resistent MHK [mg/l]
DIN [7]	≤ 2	4–8	≥ 16
NCCLS[1] [32]	≤ 8	16	≥ 32
BSAC (Großbritannien) [4]	≤ 8	–	≥ 16
SFM (Frankreich) [43]	≤ 4	8–16	≥ 32
SIR (Schweden) [34]	≤ 1	2–4	≥ 8

[1]: Grenzwerte von Amoxicillin für Enterobacteriaceae [32]

Der AUIC-Wert wurde zum ersten Mal 1988 von Flaherty et al. beschrieben. Sie bestimmten nach Gabe von Clindamycin bei sechs männlichen Probanden den Serum-Hemmtiter, trugen den reziproken Wert des Serum-Hemmtiters gegenüber der Zeit auf und berechneten die Fläche unter dieser Kurve [16]. Damit keine Verwechslungen mit dem AUC/MHK-Wert entstehen, sollte nach ISAP die AUIC nur nach dieser Definition verwendet werden, wenn also tatsächlich Serum-Hemmtiter bestimmt wurden.

Grenzwerte und Anwendung der pharmakologischen Indizes

Die Beurteilung eines Erregers in der Antibiotika-Therapie wird anhand von MHK-Grenzwerten getroffen, mit Hilfe derer die Erreger in die Kategorien sensibel, intermediär und resistent eingestuft werden. Von Kommissionen einzelner Länder werden diese MHK-Grenzwerte festgelegt, die jedoch in den jeweiligen Ländern auf unterschiedlichen Kriterien basieren und oft nicht identisch sind. Tabelle 1 zeigt dies deutlich anhand der klinischen Grenzwerte für Amoxicillin. Ein Erreger mit einer MHK von 8 mg/l gegenüber Amoxicillin wäre in Schweden klinisch resistent, der gleiche Erreger dagegen in England und den USA nach BSAC bzw. NCCLS klinisch sensibel gegenüber Amoxicillin.

Zur Festlegung der DIN-Grenzwerte (DIN58949 Teil 10) werden im Wesentlichen MHK-Häufigkeitsverteilungen der im Indikationsgebiet des betreffenden Antibiotikums liegenden Erreger, die humane Pharmakokinetik und der Therapieerfolg in klinischen Studien verwendet [8].

Autoren, die sich mit der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik von Antibiotika auseinander setzen, versu-

Tab. 2. Grenzwerte pharmakologischer Indizes (PK/PD-Grenzwerte)

C_{max}/MHK [dimensionslos]	AUC/MHK [h]	$T_{>MHK}$ [%]	Antibiotika-Klasse	Daten ermittelt aus	Autor	Ref.
8–12	125	50–60	Alle	In-vitro-Modell Tiermodell Patienten	Mouton	[27]
> 8–10	125		Alle	Patienten[5]	Schentag	[40]
10–12	25–30[1] 100–125[2]	40–50	Alle	In-vitro-Modell Tiermodell Patienten	Jacobs	[22]
> 8	40[3] 100–125[4]	40–70	Alle	In-vitro-Modell Tiermodell Patienten	Scaglione	[39]
	30–50		Chinolone	In-vitro-Modell Tiermodell Patienten	Ambrose	[1]
> 10	40[3] 100–125[4]		Alle	In-vitro-Modell Tiermodell Patienten	Wright	[47]
		60–70[4] 30–40[3]	Cephalosporine	Mäuse-Hüft- und Lungenmodell	Craig	[6]
	350–500		Alle	Gesunde Probanden	Hyatt	[20]
20			Fluorchinolone	Rattenmodell	Drusano	[10]

[1]: bei leichten Infektionen; [2]: bei schweren Infektionen; [3]: für grampositive Erreger; [4]: für gramnegative Erreger; [5]: Elimination der Bakterien aus dem Bronchialsekret von Patienten

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 3. MHK-Grenzwerte für eine Amoxicillin-Dosierung von 2-mal 1000 mg peroral, berechnet mittels der PK/PD-Grenzwerte

	C_{max}/MHK[1] = 10	AUC/MHK[2] = 125 h	$T_{>MHK}$ = 60 %
MHK-Grenzwert [mg/l]	1,1	0,6	0,6

[1]: C_{max} = 11,4 mg/l; [2]: AUC_{24} = 75,52 h x mg/l

chen, den Erfolg einer Antibiotika-Therapie mit Hilfe der pharmakologischen Indizes vorherzusagen. Grundlage hierfür liefern experimentelle Daten aus In-vitro-Modellen, Tiermodellen oder klinischen Studien. Es wird dabei die Höhe des jeweiligen Index berechnet, bei der ein Absterben der Bakterien erreicht wurde oder, im Fall der klinischen Studien, sich ein Therapieerfolg mit hoher Wahrscheinlichkeit einstellte.

Anhand dieses so gewonnenen PK/PD-Grenzwertes kann bei bekannter Dosierung eines Antibiotikums (und daraus resultierend bekanntem C_{max} und AUC) die MHK berechnet werden, die als Grenzwert für die Empfindlichkeit genutzt werden kann.

Tabelle 2 zeigt von verschiedenen Autoren vorgeschlagene PK/PD-Grenzwerte, die für die Ermittlung von MHK-Grenzwerten herangezogen werden können. Obwohl die grundlegenden Daten, auf denen die Grenzwerte der PK/PD-Indizes beruhen, größtenteils mit Hilfe von In-vitro-Modellen oder Tiermodellen ermittelt wurden, garantieren sie nach Meinung der Autoren mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Therapieerfolg beim Patienten [5, 27, 40]. Die wenigen klinischen Studien, die zur Grenzwertermittlung herangezogen wurden, sind oft retrospektive Studien mit kleiner Patientenanzahl (Tab. 2).

Mit Hilfe der pharmakologischen Indizes ist es nun möglich, einen klinischen MHK-Grenzwert zu berechnen, der die Erreger in die Kategorien klinisch sensibel und klinisch resistent unterteilt. Tabelle 3 zeigt diese MHK-Grenzwerte für das Beispiel Amoxicillin bei einer Dosierung von zweimal 1000 mg peroral. Den MHK-Grenzwerten liegen die PK/PD-Grenzwerte AUC/MHK von 125 h, C_{max}/MHK von 10 und ein $T_{>MHK}$-Wert von 60 % zugrunde. Der Grenzwert für $T_{>MHK}$ wird zeichnerisch aus dem Konzentrations-Zeit-Verlauf des Antibiotikums ermittelt. Die so entwickelten Grenzwerte von 0,6 und 1,1 mg/l entsprechen den in Schweden mit 1 mg/l festgelegten Grenzwert für „sensibel".

Schlussfolgerung

Betrachtet man die Grenzwerte für den pharmakologischen Index AUC/MHK in Tabelle 2, wird deutlich, dass je nach Autor die Werte stark schwanken. Jacobs et al. geben für den Index AUC/MHK einen Grenzwert von 25 bis 30 an, der universell bei leichten Infektionen für jedes Antibiotikum und jeden Erreger verwendet werden kann [33]. Hyatt et al. sind dagegen der Meinung, dass ein AUC/MHK Verhältnis von 350 bis 500 nötig ist, damit ein Therapieerfolg wahrscheinlich ist [36]. Dieses Extrembeispiel zeigt Schwankungen im AUC/MHK-Wert um den Faktor 20 und macht deutlich, wie unterschiedlich die Meinungen bezüglich der PK/PD-Grenzwerte sind.

Verwendet man zur Berechnung von MHK-Grenzwerten mittlere PK/PD-Grenzwerte wie in Tabelle 3, liegen die MHK-Grenzwerte für Amoxicillin bei 0,6 mg/l bzw. bei 1 mg/l. Wird dieser MHK-Wert von dem Infektionserreger nicht überschritten, müsste ein Therapieerfolg wahrscheinlich sein. Hauptindikationsgebiete von Amoxicillin sind Atemwegs- und Harnwegsinfektionen. Die häufigsten Erreger bei diesen Infektionen sind *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* bei den Atemwegsinfektionen bzw. *Escherichia coli* und *Proteus mirabilis* bei Harnwegsinfektionen. Während die MHK-Werte der natürlich sensiblen Population von *S. pneumoniae* und *H. influenzae* deutlich unterhalb des in Tabelle 3 angegebenen MHK-Grenzwerts von 0,6 mg/l liegen, liegen die MHK-Werte der natürlich sensiblen Population von *E. coli* und *P. mirabilis* deutlich oberhalb des MHK-Grenzwertes [46]. Wenn dennoch die Therapie von Harnwegsinfektionen von Amoxicillin erfolgreich ist, wird man dies auf die hohen Urinkonzentrationen zurückführen können. Dieses Beispiel soll zeigen, dass eine direkte Übertragung der PK/PD-Grenzwerte zu Fehlschlüssen führen kann. Bei unterschiedlichen Infektionsorten muss berücksichtigt werden, inwieweit das Antibiotikum zum Ort der Infektion penetrieren kann.

Die Kritik, die Naber et al. schon 1994 an dem Grenzwert τ/2 von Naumann übten, trifft größtenteils auch auf die pharmakologischen Indizes zu [29]. Denn je nach Patient und Infektion kann die Pharmakokinetik stark variieren, sodass es zu ungleichen Konzentrationsverhältnissen kommen kann. Des Weiteren werden die PK-Parameter in den pharmakologischen Indizes mit der Antibiotika-Konzentration im *Plasma* berechnet, besser wäre aber, die PK-Parameter aus den Konzentrationen, die am *Infektionsort* vorherrschen, zu Grunde zu legen. Die Gewebepenetration von verschiedenen Antibiotika ist sehr unterschiedlich und wird durch die Infektion beeinflusst. Somit herrschen am Infektionsort häufig ganz andere Konzentrationen vor als im Plasma des Patienten. Zum Beispiel muss bei der Therapie einer Meningitis das Antibiotikum die Blut-Hirn-Schranke passieren, daher muss es entsprechend hoch dosiert werden, damit eine Wirkung und Heilung eintritt. Allein schon durch diese Gegebenheiten können extreme Unterschiede in den pharmakokinetischen Parametern entstehen.

Aber auch die *minimale Hemmkonzentration* des Erregers, die in allen pharmakologischen Indizes als pharmakodynamischer Parameter enthalten ist, kann stark differieren, je nachdem, ob die Bestimmung im Blutplasma, im Urin oder

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

aber in Bouillon erfolgte. Üblicherweise erfolgt die Bestimmung der MHK in vitro in Bouillon, und die eingesetzten Bakterien sind exponentiell wachsende Zellen. Dabei ist seit langem bekannt, dass die Milieubedingungen wie zum Beispiel das Nährstoffangebot in vitro nicht den In-vivo-Bedingungen entsprechen. Zusätzlich sind die Ergebnisse einer MHK-Bestimmug sehr *methodenabhängig*. Obwohl in der DIN 58940 die wesentlichen methodischen Schritte wie Inokulum, Art des Mediums, Bebrütungstemperatur und -dauer normiert sind, können aber zum Beispiel durch Variation des Kationengehalts im Medium große Schwankungen in der MHK entstehen [2].

Die eingesetzten Medien erlauben ein optimales Wachstum, dagegen ist die Generationszeit von Bakterien in Infektionsherden oder aber in Biofilmen, die bei Infektionen auf Gewebeoberflächen oder auf Kunststoffen wie Kathetern entstehen können, viel geringer. Trotzdem wird vorausgesetzt, dass die Wirkung des Antibiotikums gleich ist. Des Weiteren gibt die MHK nur an, bei welcher Konzentration das Wachstum der Bakterien nach 18- bis 24-stündiger Bebrütung gehemmt wird. Bei gleicher MHK kann aber die Wirkung eines Antibiotikums auch innerhalb einer Substanzklasse sehr unterschiedlich sein. Beispielsweise zeigt Erythromycin eine bakteriostatische und Telithromycin eine bakterizide Wirkung. Somit kann die MHK *keine Auskunft* über den *Wirkungstyp* einer Substanz geben.

Die Erhöhung des PK/PD-Grenzwertes durch eine höhere Dosis suggeriert, dass eine höhere Dosis auch immer eine bessere Wirkung erzielt. Die *Dosiserhöhung* korreliert aber nur innerhalb eines bestimmten Konzentrationsbereiches mit einer *steigenden Wirkung* des Antibiotikums. Bei einigen Antibiotika ist bei hohen Konzentrationen eine reduzierte Aktivität zu beobachten. Dieses Phänomen wurde schon 1948 von Eagle et al. beobachtet und ist heute als *Eagle-Effekt* bekannt [11].

An dieser Stelle fragt man sich, ob die PK/PD-Grenzwerte wirklich zu besseren Dosierungen führen. Die Gefahr der Unter- oder Überdosierung wird deutlich, da allein durch die Variabilität der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter große Schwankungen in den PK/PD-Grenzwerten entstehen können. Auf keinen Fall darf man den Fehler machen, die *komplexen Vorgänge*, die im Körper während einer Infektion ablaufen, mit den PK/PD-Grenzwerten auf *eine Zahl* zu reduzieren. Es ist auch eine Verallgemeinerung der PK/PD-Indizes nicht möglich in dem Sinn, dass für alle Antibiotika und alle Spezies ein universeller PK/PD-Index festgelegt wird, der immer einen Therapieerfolg garantiert.

Die Auseinandersetzung mit pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Gegebenheiten steigert sicherlich die kritische Dosisfindung in der Antibiotika-Therapie. Für die Anwendung der PK/PD-Grenzwerte in der Klinik müssen diese aber zunächst mit Hilfe von *klinischen Studien* verifiziert werden, die prospektiv geplant werden und eine große Patientenzahl einschließen, wie zum Beispiel in der Arbeit von Preston et al. [35]. Retrospektive Studien lassen häufig keine eindeutige Aussage zur Vorhersage des Therapieerfolgs mit pharmakologischen Indizes zu. Beispielsweise zeigt eine retrospektive Analyse von klinischen Studien von Sánchez-Recio et al., dass der Therapieerfolg sich bei 100 % der mit Ciprofloxacin behandelten Patienten einstellte, obwohl zum Beispiel der Index AUC/MHK von 3,6 bis 5 675 schwankte [38].

Des Weiteren ermöglicht die *Monte-Carlo-Simulation* bei der Auswertung von klinischen Studien eine Präzisierung der Parameter, die für die Größe des pharmakologischen Index verantwortlich sind, da zum Beispiel wichtige Details zur Pharmakokinetik mit einfließen können [1].

Aber auch eine Anpassung der Grenzwerte an den Schweregrad der Infektion, an gramnegative und grampositive Bakterien, an konzentrationsabhängige und zeitabhängige Antibiotika-Wirkung und an den Infektionsort scheinen Schritte in die richtige Richtung zu sein.

Literatur

1. Ambrose PGJ, Owens RC, Grasela D. Antimicrobial pharmacodynamics. Med Clin North Am 2000;84:1431–46.
2. Amsterdam D, Lorian V (editors). Antibiotics in laboratory medicine. 2, Susceptibility testing of antimicrobials in liquid media. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins, 1996: 52–111.
3. Barriere SL, Ely E, Kapusnik JE, Gambertoglio JG. Analysis of a new method for assessing activity of combinations of antimicrobials: area under the bactericidal activity curve. J Antimicrob Chemother 1985;16:49–59.
4. BSAC. Standardized Disc Sensitivity Testing Method. The Newsletter of British Society for Antimicrobial Chemotherapy 1998;19.
5. Craig WA. Does the dose matter? Clin Infect Dis 2001;33(Suppl 3):S233–7.
6. Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. Diagn Microbiol Infect Dis 1995;22:89–96.
7. Deutsches Institut für Normung e. V. Methoden zur Empfindlichkeitsprüfung von bakteriellen Krankheitserregern gegen Chemotherapeutika. Deutsche Norm 2000; DIN 58940 (Teil 4):4.
8. Deutsches Institut für Normung e. V. Methoden zur Empfindlichkeitsprüfung von bakteriellen Krankheitserregern gegen Chemotherapeutika. Deutsche Norm 2000; DIN 58940 (Teil 10):1–4.
9. Dost F. Der Blutspiegel: Kinetik der Konzentrationsabläufe in der Kreislaufflüssigkeit. Leipzig: G. Thieme-Verlag, 1953.
10. Drusano GL, Johnson DE, Rosen M, Standiford HC. Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of Pseudomonas sepsis. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:483–90.
11. Eagle H. Speculation as to the therapeutic significance of the penicillin blood level. Ann Intern Med 1948;28:260–78.
12. Eagle H. Experimental approach to the problem of treatment with penicillin. Am J Med 1952;13:389–98.
13. Eagle H, Fleischman R, Musselman AD. The bactericidal action of penicillin in vivo: the participation of the host, and the slow recovery of the surviving organisms. Ann Intern Med 1950;33:544–71.
14. Ellner PD, Neu HC. The inhibitory quotient. A method for interpreting minimum inhibitory concentration data. JAMA 1981;246:1575–8.
15. Finland M, Haight TH. Antibiotic resistance of pathogenic staphylococci. A.M.A: Arch Intern Med 1953;91:143–58.
16. Flaherty JF, Rodondi LC, Guglielmo BJ, Fleishaker JC, et al. Comparative pharmacokinetics and serum inhibitory activity of clindamycin in different dosing regimens. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:1825–9.
17. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, et al. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1073–81.
18. Frey B, Benet L, Crochrum K. Modification of the mixed lymphocyte reaction for pharmaco-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

kinetic assessment of immunosuppressive activity in human plasma. Int J Immunopharmacol 1980;2:129–34.
19. Goodman LS, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. 2 ed. New York: The MacMillian Company, 1956:57.
20. Hyatt JM, Nix DE, Schentag JJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic activities of ciprofloxacin against strains of Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, and Pseudomonas aeruginosa for which MICs are similar. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:2730–7.
21. ISAP. International Society for Anti-Infective Pharmacology. www.isap.org.2002.
22. Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. Clin Microbiol Infect 2001;7:589–96.
23. Jaffe HW, Schroeter AL, Reynolds GH, Zaidi AA, et al. Pharmacokinetic determinants of penicillin cure of gonococcal urethritis. Antimicrob Agents Chemother 1979;15:587–91.
24. Kirschbaum A. Relationship between body weights and antibiotic blood concentration. Antibiotic Med 1957;4:697–9.
25. Klastersky J, Daneau D, Swings G, Weerts D. Antibacterial activity in serum and urine as a therapeutic guide in bacterial infections. J Infect Dis 1974;129:187–93.
26. Krook G, Juhlin I. Problems in diagnosis, treatment and control of gonorrheal infections. Acta Derm Venereol 1965;45:242–53.
27. Mouton JW. Breakpoints: current practice and future perspectives. Int J Antimicrob Agents 2002;19:323–31.
28. Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, et al. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs. Int J Antimicrob Agents 2002;19:355–8.
29. Naber KG, Wiedemann B. Bewertungskriterien für die antibakterielle Chemotherapie. Chemother J 1994;2:47–52.
30. Naumann P. Chemotherapie und ihre mikrobiologischen Grundlagen im Wandel der Zeit. Therapiewoche 1971;21:93–7.
31. Naumann P. Zum gegenwärtigen Stand einer Standardisierung der Resistenzbestimmung in Deutschland. Infection 1974;2:52–5.
32. NCCLS. Methods for susceptibility testing. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing 2002;22(No.1 M7–A5):90.
33. O'Reilly R. Dynamic interaction between disulfiram and separated enantiomorphs of racemic warfarin. Clin Pharmacol Ther 1981;29:332–6.
34. Olsson-Liljequist B, Larsson P, Walder M, Mioerner H. Antimicrobial susceptibility testing in Sweden III. Methodology for susceptibility testing. Scand J Infect Dis Suppl 1997;105:13–23.
35. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. JAMA 1998;279:125–9.
36. Pullen FW. Bacterial resistance to antibiotics. Arch Surg 1960;81:942–52.
37. Rodger KC, Branch A, Power EE, Starkey DH, et al. Antibiotic therapy: Correlation of clinical results with laboratory sensitivity tests. Can Med Assoc J 1956;74:605.
38. Sanchez-Recio MM, Colino CI, Sanchez-Navarro A. A retrospective analysis of pharmacokinetic/pharmacodynamic indices as indicators of the clinical efficacy of ciprofloxacin. J Antimicrob Chemother 2000;45:321–8.
39. Scaglione F. Can PK/PD be used in everyday clinical practice. Int J Antimicrob Agents 2002;19:349–53.
40. Schentag JJ, Gilliland KK, Paladino JA. What have we learned from pharmacokinetic and pharmacodynamic theories? Clin Infect Dis 2001;32(Suppl1):S39–46.
41. Schentag JJ, Nix DE, Adelman MH. Mathematical examination of dual individualization principles (I): Relationships between AUC above MIC and area under the inhibitory curve for cefmenoxime, ciprofloxacin, and tobramycin. DICP 1991;25:1050–7.
42. Schentag JJ, Nix DE, Forrest A, Adelman MH. AUIC – the universal parameter within the constraint of a reasonable dosing interval. Ann Pharmacother 1996;30:1029–31.
43. Société Francaise de Microbiologie. Comité de l'Antibiogramme de la Société Francaise de Microbiologie. Pathol Biol 1998;46:1–16.
44. Spitzy KH, Hitzenberger G. The distribution volume of some antibiotics. Antibiotics Ann 1958;996–1003.
45. Vogelman B, Gudmundsson S, Leggett J, Turnidge J, et al. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. J Infect Dis 1988;158:831–47.
46. Wiedemann B, Grimm H, Lorian V (editors). Antibiotics in laboratory medicine. 19, Susceptibility to antibiotics: species incidence and trends. 4. ed. Baltimore, Maryland: Verlag Williams and Wilkins, 1996:900–1168.
47. Wright DH, Brown GH, Peterson ML, Rotschafer JC. Application of fluoroquinolone pharmacodynamics. J Antimicrob Chemother 2000;46:669–83.

AMT – Bücherforum

Das Rote Buch

Hämatologie und Internistische Onkologie. Von Dietmar P. Berger, Rupert Engelhardt und Roland Mertelsmann (Hrsg.). 2., überarb. und erw. Aufl. Ecomed, Landsberg 2002. 1012 Seiten. Brosch. € 64,-.

Die zweite Auflage des Roten Buches ist nach vier Jahren erschienen, sie hat ihren ursprünglichen Charakter zum Glück beibehalten. Es ist ein ausgezeichnetes Buch für die „Kitteltasche" für Ärzte, die hämato-onkologische Patienten betreuen. Die Vorschläge zur supportiven Therapie, standardisierter Vorgehensweise und der Behandlung von hämato-onkologischen Notfällen sind erweitert worden und durch die einfachen, oft stichwortartigen Auflistungen schnell zu lesen und somit rasch umzusetzen. Besonders anwenderfreundlich sind die tabellarischen Darstellungen der unterschiedlichen Chemotherapie-Protokolle im Anhang mit genauer Dosierung sowie Prä- und Begleitmedikation.
Eine positive Erweiterung erfuhr die überarbeitete Auflage durch die Nennung klinischer Studien, die bei den einzelnen Krankheitsbildern leider nicht vollständig ist. Die genauen Studienziele werden nur selten genannt,was aber auch den Umfang des Buches sprengen würde. Hilfreich ist die Angabe von Web-Adressen, um schnell nähere Informationen zu erhalten.
Aufgrund des stichwortartigen Schreibstils ist dieses Buch nicht als klassisches Lehrbuch für die Hämatologie und Onkologie geeignet, zumal Grundkenntnisse nur sehr spärlich vermittelt werden und Abbildungen zu den hämatologischen Erkrankungen fehlen. Dieses Ziel verfolgen die Autoren auch nicht. Hingegen ist das „Rote Buch" ganz besonders für Ärzte empfehlenswert, die sich schnell einen Überblick über klinik- und praxisnahe Informationen verschaffen wollen.

Dr. med. Michaela Treusch, Tübingen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Nosokomiale Pneumonie: Prävention, Diagnostik und Therapie

Ein Konsensuspapier der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) unter Mitarbeit von Experten der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

K.-F. Bodmann*, J. Lorenz**, T. T. Bauer, S. Ewig, M. Trautmann, F. Vogel

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Epidemiologie

Die nosokomiale Pneumonie ist die zweithäufigste Hospitalinfektion in den westlichen Industrieländern, wie zum Beispiel die NIDEP-Studie bestätigt. Die Prävalenz nosokomialer Infektionen betrug in dieser repräsentativen Studie aus dem Jahr 1990 etwa 4 %. Die unteren Atemwegsinfektionen lagen wie im angelsächsischen Schrifttum mit 20,6 % an der zweiten Stelle. Darunter entfielen 75 % auf Pneumonien. In der Intensivmedizin wurde die höchste Prävalenz der unteren Atemwegsinfektionen im Krankenhaus ermittelt; ihr Anteil an allen nosokomialen Infektionen betrug 53,4 %. Nosokomiale Pneumonien sind die häufigste Todesursache unter den Krankenhausinfektionen.

Der wichtigste Risikofaktor für nosokomiale Pneumonien ist die maschinelle Beatmung mit endotrachealer Intubation; bei beatmeten Patienten ist das kumulative Risiko vielfach höher als bei anderen Patienten. Unter maschineller Beatmung steigt das kumulative Risiko, an einer Pneumonie zu erkranken, proportional zur Beatmungsdauer. Die kumulative Inzidenz der nosokomialen Pneumonie beim beatmeten Patienten beträgt 10 bis 20 %.

Ergebnisse des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) lassen einen noch höheren Stellenwert der nosokomialen Pneumonie erkennen. Sie stellt hier die häufigste nosokomiale Infektion dar. Der größte Teil aller Infektionen war mit dem Gebrauch von intrakorporalen Fremdkörpern assoziiert. So traten 89 % aller nosokomialen Pneumonien bei intubierten und maschinell beatmeten Patienten auf.

In Deutschland treten jährlich etwa 200 000 Erkrankungsfälle an nosokomialer Pneumonie auf. Die Sterblichkeit kann vor allem bei Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt werden, bis zu 50 % betragen, wobei die direkt auf die Pneumonie zurück zu führende Letalität ebenfalls bis zu 50 % betragen kann. Eine allgemein akzeptierte Standardtherapie der nosokomialen Pneumonie gibt es nicht. Die initiale antimikrobielle Therapie muss in Unkenntnis des zugrunde liegenden Erregers immer als kalkulierte Therapie erfolgen. Dabei soll zwischen spontan atmenden und maschinell beatmeten Patienten unterschieden werden.

Prävention

Zur Vermeidung nosokomialer Pneumonien soll ein schlüssiges Hygienekonzept vorliegen. Das Präventionskonzept sollte von der jeweiligen Hygiene-Kommission für die eigene Institution auf dem Boden aktueller Leitlinien festgelegt werden. Auf den Intensivstationen sollte eine Beauftragte oder ein Beauftragter für die Kontrolle der Einhaltung sowie des Erfolgs der Präventionsmaßnahmen ernannt werden. Von großer Bedeutung ist dabei die Festlegung auf ein diagnostisches Konzept zur Erfassung nosokomialer Pneumonien. Seit dem 1. Januar 2001 ist die fortlaufende Erfassung und Dokumentation nosokomialer Infektionen durch § 23 Infektionsschutzgesetz (IFSG) vorgeschrieben.

*federführend für die PEG, **federführend für die DGP

Priv.-Doz. Dr. med. T. T. Bauer, Abteilung für Pneumologie, Allergologie und Schlafmedizin, Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil – Kliniken der Ruhr-Universität Bochum, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum
Dr. med. K.-F. Bodmann, Medizinische Klinik I, Städtisches Krankenhaus Hildesheim, Weinberg 1, 31134 Hildesheim
Prof. Dr. med. S. Ewig, Klinik für Pneumologie, Beatmungsmedizin und Infektiologie, Augusta-Krankenanstalt Bochum, Bergstr. 26, 44791 Bochum
Prof. Dr. med. J. Lorenz, II. Medizinische Klinik, Klinikum Lüdenscheid, Paulmannshöher Str. 14, 58515 Lüdenscheid
Prof. Dr. med. M. Trautmann, Institut für Krankenhaushygiene, Klinikum Stuttgart, Kriegsbergstr. 60, 70174 Stuttgart
Prof. Dr. med. F. Vogel, Medizinische Klinik III, Kliniken des Main-Taunus-Kreises, Lindenstr. 10, 65719 Hofheim a. T.

Weitere Teilnehmer der Konsensuskonferenz vom 1./2. Februar 2002, Eltville, Deutschland:
J. Barth, Halle; K. Dalhoff, Lübeck; B. Grabein, München; M. Kresken, Bonn; E. Müller, Düsseldorf; T. Schaberg, Rotenburg a. d. W.; B. Wiedemann, Bonn. Außerdem waren an der Entstehung des Konsensus beteiligt: K. Brodt, Frankfurt a. M.; G. Höffken, Dresden; H. Lode, Berlin; J. Meyer, Duisburg; U. Ullmann, Kiel; K. S. Unertl, Tübingen.

Die Konsensuskonferenz und vorbereitende Treffen wurden von folgenden Firmen unterstützt: Aventis Pharma Deutschland GmbH, Frankfurt; Bayer Vital GmbH, Leverkusen; GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München; Wyeth Pharma GmbH, Münster.

Korrespondenzanschriften:
Dr. med. K.-F. Bodmann, Medizinische Klinik I, Städtisches Krankenhaus Hildesheim, Weinberg 1, 31134 Hildesheim, Tel.: (05121) 890, Fax: (05121) 894510, E-Mail: bodmanns_world@t-online.de
Prof. Dr. med. J. Lorenz, Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, Klinikum Lüdenscheid, Postfach, 58505 Lüdenscheid, Tel.: (02351)463360/61, Fax: (02351)463366, E-Mail: innere2@kkh-luedenscheid.de

Nachdruck aus Chemother J 2003;12:33-44. Arzneimitteltherapie 2003;21:141-52.

Methodische Vorbemerkungen

Grundlage dieser Empfehlungen sind die Publikationen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) und der American Thoracic Society (ATS) über die nosokomiale Pneumonie des Erwachsenen. Ziel dieser Neufassung ist es nicht, eine neue Leitlinie zu entwickeln, sondern einen auch für den nicht speziell infektiologisch ausgebildeten Kliniker verständlichen Leitfaden zu formulieren. Die bisher vorliegenden Empfehlungen haben schwerpunktmäßig das Problem der Differentialtherapie dargestellt und wichtige Therapieoptionen publiziert. In der täglichen Praxis erweist es sich jedoch als schwierig, diese auch umzusetzen. Aus diesem Grunde haben wir in dem hier vorliegenden Konsensus der Praktikabilität Priorität eingeräumt.

Wo immer möglich, liegen den Empfehlungen wissenschaftliche Daten zugrunde, die angelehnt an das Leitlinienmanual der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der Ärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung (ÄZQ) hinsichtlich ihrer Evidenz bewertet werden. Die Beurteilung der Aussagekraft erfolgt nach Evidenztypen, die in Evidenzgraden gewichtet werden (Tab. 1). Zusätzlich zu dieser Publikation wird eine ausführliche Fassung mit Literaturangaben im Internet veröffentlicht sowie eine Kurzfassung zum klinischen Gebrauch erarbeitet. Außerdem ist die Publikation dieser Empfehlungen in möglichst vielen wissenschaftlichen Zeitschriften beabsichtigt.

Auf der Grundlage der Empfehlungen der DGP aus dem Jahre 1999 wurden durch eine repräsentative Expertengruppe beider Fachgesellschaften, der PEG und der DGP, die vorliegenden Leitlinien zur Prävention, Diagnostik und Therapie der nosokomialen Pneumonie entwickelt. Als federführend wurden K.-F. Bodmann für die PEG und J. Lorenz für die DPG ernannt. In Vorbereitung der Projektarbeit erhielten alle Beteiligten zeitgerecht einen Ordner mit der relevanten Literatur. Das erste Treffen der Expertengruppe fand am 13. und 14. August 2001 in Eltville-Erbach statt. Teilnehmer waren T. T. Bauer, K.-F. Bodmann, S. Ewig, J. Lorenz, M. Trautmann und F. Vogel. Hier wurden die Grundlagen für den Text der Empfehlung entwickelt. Ein zweites Treffen fand am 31. Oktober 2001 ebenfalls in Eltville-Erbach statt, wo die bisher erarbeiteten Texte detailliert besprochen und diskutiert wurden.

Am 1. und 2. Februar 2002 wurden im erweiterten Expertenkreis, der außer den zuvor genannten noch J. Barth, Halle; K. Dalhoff, Lübeck; B. Grabein, München; M. Kresken, Bonn; E. Müller, Düsseldorf; T. Schaberg, Rotenburg a. d. W. und B. Wiedemann, Bonn, einschloss, die bisher erarbeiteten Texte und Vorschläge vorgestellt und diskutiert. Außerdem waren an der Entstehung des Papiers K. Brodt, Frankfurt a. M.; G. Höffken, Dresden; H. Lode, Berlin; J. Meyer, Duisburg; U. Ullmann, Kiel, sowie K. S. Unertl, Tübingen, beteiligt.

In der Zeit zwischen dem 1. Februar und dem 8. August 2002 wurden die Empfehlungen in den Fachgruppen weiter diskutiert, bis die Endfassung des Konsensuspapiers erstellt werden konnte. Der erarbeitete Text wurde den Vorständen der beiden Gesellschaften zugeleitet.

Es muss betont werden, dass Empfehlungen immer einen Kompromiss darstellen, wobei in der Konsensuskonferenz in den weitaus meisten Aussagen Übereinstimmung bestand.

Allgemeine Aspekte des Baukonzepts und der Raumaufteilung

Die Intensivstation sollte eine Raumaufteilung aufweisen, die eine individuelle Pflege des Patienten ermöglicht. Ideal sind Einzelplätze mit eigenen Pflegevorrichtungen, so dass eine individuelle Pflege ermöglicht und gleichzeitig das Risiko einer Transmission exogener Erreger vermindert wird. Wo dies nicht möglich ist, sind zumindest ausreichende Abstände zwischen den Betten einzuhalten.

Epidemiologisch relevante allgemeine Regeln aus Sicht des Klinikers

Die wichtigste Einzelmaßnahme zur Verhütung der nosokomialen Pneumonie ist die Händedesinfektion. Insbesondere auf Intensivstationen sind darüber hinaus zahlreiche Maßnahmen unterschiedlicher Wertigkeit geeignet, das Auftreten und die Weitergabe von Infektionen zu vermeiden (Tab. 2). Unabhängig davon sind drei Präventionsschwerpunkte zu beachten:

- *Kontrolle der Ausbreitung typischer exogener Erreger:* Hierunter fallen Erreger wie Legionella spp. und Aspergillus spp. Jeder Nachweis eines solchen Erregers bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie kann auf Defekte in der Umgebungshygiene zurück zu führen sein und sollte dann entsprechende Untersuchungen nach sich ziehen. Diese umfassen bei Legionella spp. die Untersuchung der Wasserleitungen und des Wassers, bei Aspergillus spp. die Untersuchung der Umgebung (z. B. Baustellen, offene oder feuchte Wände, Klimaanlagen). Dies gilt mit Einschränkung auch für Pseudomonas aeruginosa und andere Non-Fermenter.

- *Kontrolle der Ausbreitung multiresistenter Erreger:* Nach § 23 Abs. 1 IFSG sind multiresistente Erreger im Krankenhaus kontinuierlich zu erfassen. Multiresistente Bakterienstämme

Tab. 1. Bewertung der publizierten Literatur gemäß Aussagekraft nach Evidenztypen und Gewichtung in Empfehlungsgrade

Grad der Empfehlung	Evidenz	
A	Ia	Evidenz aufgrund von Meta-Analysen randomisierter, kontrollierter Studien
A	Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
B	IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten kontrollierten Studie ohne Randomisierung
B	IIb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten quasi experimentellen Studie
B	III	Evidenz aufgrund gut angelegter nicht experimenteller deskriptiver Studien (z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fall-Kontroll-Studien)
C	IV	Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensus-Konferenzen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Maßnahmen zur Prävention der beatmungsassoziierten Pneumonie
Aufgeführt sind die zusammenfassenden Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert-Koch-Institut. Die Bewertung der Maßnahmen wurde aus den Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts nach Prüfung auf das hier applizierte Bewertungssystem übertragen. Bezüglich zusätzlicher spezifischer Maßnahmen zur Prävention der postoperativen Pneumonie sowie ausführlicherer Begründungen dieser Empfehlungen sei auf den Text der RKI-Empfehlung verwiesen. Mit * gekennzeichnete Empfehlungen wurden von uns zusätzlich eingefügt, da diese in den RKI-Empfehlungen nicht erwähnt sind.

Maßnahme	Empfehlung	Grad der Evidenz
Händedesinfektion	Vor und nach jedem Kontakt mit Tubus, Tracheostoma oder Beatmungszubehör; nach jedem Kontakt mit Schleimhäuten oder respiratorischem Sekret oder Gegenständen, die mit respiratorischem Sekret kontaminiert sind	A
Subglottische Sekretabsaugung	Eine Empfehlung für oder gegen die subglottische Sekretabsaugung kann nicht gegeben werden	B
Intubationsindikationen und -umstände*	Vermeidung einer Intubation wo möglich: Anwendung nichtinvasiver Beatmungsverfahren (primär oder als Entwöhnungsmethode)	A
	Vermeidung einer Reintubation wo möglich: Implementierung von Strategien zur Vermeidung von ungeplanten Extubationen, Kontrolle über Extubationskriterien und Reintubationsraten	A
Intubationsvorgang	Maßnahmen zur Vermeidung einer Aspiration beachten; Händedesinfektion vor und nach Intubation; Tragen Erreger-armer Handschuhe; Anreichung des Tubus unter aseptischen Kautelen	A
Intubationsweg	In der Regel Bevorzugung der oralen Intubation	B
Tracheotomie	Anlage des Tracheostomas und Auswechseln der Kanüle unter aseptischen Bedingungen. Verwendung desinfizierter oder sterilisierter Trachealkanülen	A
Extubation	Absaugung des im Oropharynx angesammelten Sekrets vor Extubation	A
Beatmungsfilter (HME)	Eine Empfehlung für oder gegen Beatmungsfilter kann nicht gegeben werden	C
Beatmungsschläuche	Heizbare Schläuche: nicht obligat	C
	Regelmäßige Entfernung von Kondenswasser	A
	Wechselintervall: 7 Tage (auch ohne Filter)	A
Absaugsysteme	Verwendung geschlossener Systeme: Absaugvorgang kann wiederholt werden; zur Entfernung von Sekret ausschließlich sterilisierte Spüllösung verwenden; maximale Verwendungsdauer kann nicht angegeben werden	A
	Verwendung sterilisierter Spüllösungen zur Entfernung von Sekret	A
	Verwendung offener Systeme: sterilisierte Einmalkatheter verwenden	A
	Bei einem Patienten kann innerhalb eines Absaugvorgangs derselbe Katheter mehrfach verwendet werden; zur Spülung ist dabei sterilisiertes Wasser zu verwenden	A
	Nach Abschluss der Absaugung Durchspülung des Absaugsystems mit Leitungswasser	A
	Aufhängung des Ansatzstücks des Absaugkatheters in senkrechter Position	A
	Tägliche thermische Desinfektion von Absaugschlauch und Sekretauffangbehälter	B
	Patientenbezogene Verwendung von Absaugschlauch und Sekretauffangbehälter	A
Medikamentenvernebler	Entfernung des Kondenswassers aus den Beatmungschläuchen vor dem Befüllen des Verneblers	A
	Verwendung von Medikamenten aus Einzelampullen	B
	Nach Gebrauch der Vernebler thermische oder chemische Desinfektion	A
	Nach chemischer Desinfektion Ausspülung des Verneblers mit sterilisiertem Wasser zur Beseitigung von Desinfektionsmittelrückständen und trockene Lagerung	A
Wiederaufbereitung von Beatmungszubehör	Gründliche Reinigung aller Gegenstände vor Desinfektion	A
	Desinfektion von Gegenständen, die direkt oder indirekt mit den Schleimhäuten des Respirationstrakts in Berührung kommen	A
	Bevorzugung thermischer Desinfektionsverfahren	A
	Nach chemischer Desinfektion Nachspülung mit sterilisiertem Wasser zur Beseitigung von Desinfektionsmittelrückständen	A
	Trockene Lagerung der desinfizierten Gegenstände	A
Muskelrelaxation*	Soweit möglich, Vermeidung von Muskelrelaxanzien	A
Lagerung des Patienten	Hochlagerung des Oberkörpers um 30 bis 45 Grad (falls keine Kontraindikation)	A
	Kinetische Betten können bei Schwerstkranken sinnvoll sein	B

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Fortsetzung

Maßnahme	Empfehlung	Grad der Evidenz
Ernährung	Frühzeitige enterale Ernährung	B
	Platzierung der Ernährungssonden distal des Pylorus: zur Zeit keine Empfehlung möglich	C
	Prüfung der korrekten Lage der Ernährungssonde vor jeder Nahrungszufuhr	A
	Adaptation der Nahrungszufuhr an Darmtätigkeit	A
	Ernährungssonden sind sobald als möglich zu entfernen	A
Stressulkusprophylaxe	Verzicht auf Stressulkusprophylaxe wenn vertretbar	B
	Keine Empfehlung hinsichtlich spezifischer Maßnahmen möglich	B
Orale Dekontamination	Keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung oraler Dekontaminationsstrategien	C
Selektive Darmdekontamination*	Bei Patienten der konservativen Intensivmedizin nicht generell empfohlen, bei Polytrauma und selektierten chirurgischen Patienten (z. B. Apache-II-Score 20–29) kann die selektive Darmdekontamination die Überlebensrate verbessern§	C

§In Kliniken mit hoher Prävalenz multiresistenter Erreger (vor allem MRSA) kann die selektive Darmdekontamination zur Erhöhung des Selektionsdrucks beitragen. Zur endgültigen Bewertung ist die Wirksamkeit der enteralen Antibiotika-Gabe als Komponente der selektiven Darmdekontamination gegenüber der oralen und systemischen Prophylaxe zu klären, mögliche Folgen für die Resistenzentwicklung im Langzeitverlauf sind zu untersuchen.

wie Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) oder mehrfach resistente gramnegative Bakterien sind besonders gefährliche Erreger, ihr Nachweis muss spezielle Hygienemaßnahmen nach sich ziehen. Diese umfassen zum Beispiel bei MRSA die Isolierung der Patienten, das Tragen von Schutzkitteln und Handschuhen sowie spezielle Maßnahmen der Raum- und Oberflächendesinfektion. Die Ausbreitung von multiresistenten Erregern kann auf Mängel in der Krankenhaushygiene zurück zu führen sein. Dies gilt insbesondere für die epidemische Ausbreitung von bestimmten MRSA.

- *Kontrolle der antimikrobiellen Therapie:* Da eine prolongierte antimikrobielle Therapie einen hohen Selektionsdruck auf Krankheitserreger ausübt, stellt das Erregerspektrum einer Intensivstation zusammen mit den entsprechenden Resistenzmustern zu einem wesentlichen Teil eine Konsequenz der in der Vergangenheit zur Anwendung gekommenen antimikrobiellen Therapien dar. Somit kommt einer Kontrolle der antimikrobiellen Therapie höchste Priorität zu. Diese umfasst
  a) die Definition kalkulierter Therapieregime einschließlich Dosierung und Anwendungsdauer für die wichtigsten Indikationen;
  b) eine kontinuierliche Überwachung des Erreger- und Resistenzspektrums, die wiederum als Grundlage zur Überprüfung und gegebenenfalls zur Korrektur der kalkulierten Therapieregime dient.

Diagnostik

Die klinische Diagnostik der nosokomialen Pneumonie erfolgt über den Nachweis eines neuen und persistierenden Infiltrats im Röntgenbild des Thorax, wenn zusätzlich mindestens zwei von drei der folgenden Kriterien Gültigkeit besitzen:

1. Leukozytose ($\geq 12 \times 10^9$/l) oder Leukopenie ($\leq 4 \times 10^9$/l)
2. Fieber über 38,3 °C oder Hypothermie unter 36 °C
3. Purulentes Bronchialsekret

Mit bis zu 20 % falsch positiven Diagnosestellungen mit diesen Kriterien muss gerechnet werden. Alternativ kann auch ein klinischer Score herangezogen werden (z. B. Pugin-Score), der neben den genannten Parametern auch Informationen wie den Grad der Gasaustauschstörung einbezieht (Evidenz-Grad B).

Die Erfüllung der klinischen Kriterien ist Voraussetzung für die Initiierung eines mikrobiologischen Erregernachweises. Der positive prädiktive Wert von *Surveillance-Kulturen* – also Kulturen ohne klinischen Hinweis auf eine Pneumonie – ist deutlich eingeschränkt. Zum mikrobiologischen Erregernachweis sollte die Probengewinnung vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie erfolgen. Eine Erregeridentifizierung bis zur Speziesebene (z. B. Klebsiella pneumoniae statt Klebsiella spp.) ist notwendig. Bei Verdacht auf eine Epidemie ist eine zusätzliche Typisierung der Erreger sinnvoll. Falls eine antimikrobielle Therapie bereits durchgeführt wird, sollte diese 72 Stunden vor der Probengewinnung nicht umgestellt worden sein (Grad B). Eine Therapiepause vor Durchführung der Diagnostik ist grundsätzlich nicht erforderlich.

Transport- und Lagerungszeiten der Materialien dürfen vier Stunden nicht überschreiten, da sich ansonsten das Verhältnis von pathogenen zu nicht-pathogenen Erregern verschiebt. Ist dies nicht gewährleistet, ist die Interpretation der Befunde schwierig. Sofern keine spezielle Fragestellung formu-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

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

liert wird, umfasst der routinemäßige Untersuchungsumfang die mikroskopische Beurteilung der Probe mittels Gram-Färbung sowie die kulturelle Untersuchung auf schnellwachsende aerobe Bakterien und Pilze. Die quantitative Kultur erhebt den Anspruch, durch einen Keimzahl-Trennwert eine Unterscheidung zwischen Kolonisation und Infektion leisten zu können. Der Grenzwert richtet sich nach den angewandten diagnostischen Verfahren (geschützte Bürste 10^3, BAL 10^4, Trachealsekret 10^5 koloniebildende Einheiten [KBE] pro ml Material) (Grad B). Der Nutzen der quantitativen Kultur als unabhängiges Kriterium für die Diagnosestellung einer Pneumonie ist umstritten. Eine hohe Erregerzahl kann zwar zur Bestätigung des verantwortlichen Erregers eingesetzt werden, im Umkehrschluss kann eine Pneumonie aber bei niedriger Erregerzahl nicht ausgeschlossen werden (Grad B). Dies gilt insbesondere für antibiotisch vorbehandelte Patienten. Für die Beatmungs-assoziierte Pneumonie wurde bisher die invasive Diagnostik mit bronchoskopischer Materialentnahme (geschützte Bürste, bronchoalveoläre Lavage) als Standard erachtet und gefordert. Diese Formen der Probenentnahme bieten jedoch im Vergleich zum quantitativ untersuchten Trachealsekret keinen Vorteil im Hinblick auf das Therapieergebnis (Letalität, Beatmungsdauer und Verweildauer auf der Intensivstation) (Grad A).

Nicht-invasive Methoden

Sputum: Zur Gewinnung müssen die Patienten sorgfältig eingewiesen werden. Es sollte nur makroskopisch eitriges Sputum eingesandt werden. Mikroskopisch sollte die Probe mehr als 25 Granulozyten und < 10 Plattenepithelien pro Gesichtsfeld (Vergrößerung 100-fach) enthalten, andernfalls muss von einer nicht validen Probe ausgegangen werden.

Blutkulturen: Trotz niedriger Sensitivität ist eine Blutkultur obligat, da die hohe Spezifität eine gezielte antimikrobielle Therapie ermöglicht und andererseits eine positive Blutkultur eine schlechtere Prognose anzeigt (Grad A). Es sollten mindestens zwei Blutkultursets (jeweils aerob und anaerob), von unterschiedlichen Punktionsstellen, abgenommen werden. Über den optimalen Zeitpunkt für die Abnahme der Blutkulturen liegen keine gesicherten Daten vor (Grad B). Insgesamt kann in etwa 5 bis 15 % der Fälle mit Hilfe der Blutkultur eine Bakteriämie nachgewiesen werden. Im Falle einer positiven Blutkultur müssen andere Infektionsquellen oder eine Kontamination ausgeschlossen werden.
Serologie: Die Serologie spielt für die Akutdiagnostik keine Rolle. Für epidemiologische Fragestellungen können serologische Untersuchungen von Bedeutung sein. Die Bestimmung des Candida-Antigens und -Antikörpers im Serum hat für die Diagnostik pulmonaler Candida-Infektionen keinen klinischen Stellenwert (Grad B).

Antigen-Nachweis: Antigen-Nachweise im Urin sind für Streptococcus pneumoniae und Legionella pneumophila erhältlich. Pneumokokken-Antigennachweise können eine nützliche Zusatzinformation darstellen. Nosokomiale Legionellen-Pneumonien sind selten, daher ist der Nachweis von Legionellen-Antigen im Urin in der Routine nicht indiziert. Sollte jedoch der begründete Verdacht auf diese Ätiologie bestehen oder der Nachweis aus epidemiologischen Gründen sinnvoll sein, so kann der Urintest für die initiale Antibiotika-Therapie oder die Klärung von epidemiologischen Zusammenhängen aufgrund seiner guten operativen Charakteristika indiziert sein (Grad B). Dieser Test hat zwar eine hohe Spezifität, aus Gründen mangelnder Sensitivität sollte aber bei negativem Ergebnis und weiter bestehendem klinischen Verdacht einer Legionellen-Pneumonie eine Kultur angelegt werden und eventuell ein molekularbiologischer Nachweis erfolgen.

Invasive Methoden

Ergusspunktat: Eine Thorakozentese ist bei großem Erguss mit Dyspnoe oder Verdacht auf Empyem indiziert (Grad C). Bei jedem punktionsfähigen Erguss sollte eine Punktion angestrebt werden, wenn keine andere Ursache erkennbar ist. Bei einem radiologisch oder sonographisch nachweisbaren Pleuraerguss kann die Punktion zur Differentialdiagnostik indiziert sein (z. B. Verdacht auf Neoplasie). Im Pleurapunktat werden bestimmt: pH, Eiweiß, Lactatdehydrogenase (LDH), Glucose, Zytologie. Bei einem Protein- oder LDH-Quotienten Serum/Pleuraerguss > 0,6 oder einer LDH im Erguss von > 200 U/l besteht ein Exsudat. Der Punktat-Ausstrich wird zusätzlich nach Gram und gegebenenfalls auf Mykobakterien untersucht. Außerdem müssen Kulturen angelegt werden (Grad C).

Tracheobronchialsekret: Die Kontamination durch kolonisierende Mikroorganismen wird bei intubierten Patienten gering gehalten durch initiale Absaugung des Sekrets im Tubus und danach tiefe Einführung eines neuen Katheters mit angeschlossenem Auffanggefäß (Grad C). Erst dann wird für diagnostische Zwecke abgesaugt. Eine vorherige Instillation von Kochsalz sollte nicht erfolgen.

Geschützte Bürste („protected specimen brush“, PSB): Die geschützte Bürste ist ein Doppellumen-Katheter, der an seinem distalen Ende mit einem Paraffin-Pfropf verschlossen ist. Die PSB wird bis vor das zu untersuchende Bronchialostium platziert, anschließend wird der innere Katheter in das Ostium vorgeschoben und die sterilisierte Bürste ausgefahren. Die Entfernung erfolgt in umgekehrter Reihenfolge. Das distale Ende der Bürste wird anschließend mit einer sterilisierten Schere abgeschnitten und dann in ein sterilisiertes Röhrchen mit 1 ml sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung eingebracht (Grad C).
Der Einmalkatheter verursacht Kosten von etwa 30 €. Komplikationen (Blutungen) sind selten. Eine fortgesetzte Antibiotika-Therapie beeinträchtigt die Sensitivität dieser Methode stärker als bei der BAL.

Bronchoalveoläre Lavage (BAL): Das wichtigste Problem bei der BAL ist

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

die Kontamination des Bronchoskopiearbeitskanals durch Mikroorganismen der Mundhöhle. Grundsätzlich kann die BAL ohne speziellen Katheter ausgeführt werden, wenn

- der Zugang zum Lavage-Gebiet durch Katheterabsaugung gereinigt wurde,
- keine Saugung durch den Arbeitskanal erfolgte und
- Lokalanästhetika vermieden werden (sind in der entnommenen Probe wachstumshemmend).

Nach Positionierung des Bronchoskops im betroffenen Lungenabschnitt erfolgt das fraktionierte Einspülen von Kochsalzlösung, die dann portionsweise aspiriert werden kann. Das Spülvolumen ist so zu wählen, dass 50 ml Flüssigkeit zurück gewonnen, 200 ml aber nicht überschritten werden. Die erste gewonnene Portion wird bei dieser Methode verworfen. Auf die Lavage folgt ein reversibler Abfall des arteriellen Sauerstoff-Partialdrucks, der bei bereits vorliegender Ateminsuffizienz klinisch relevant sein kann. Diese Methode verursacht keine Zusatzkosten.

Einen Algorithmus zum empfohlenen Vorgehen bei der Diagnostik der nosokomialen Pneumonie zeigt Abbildung 1.

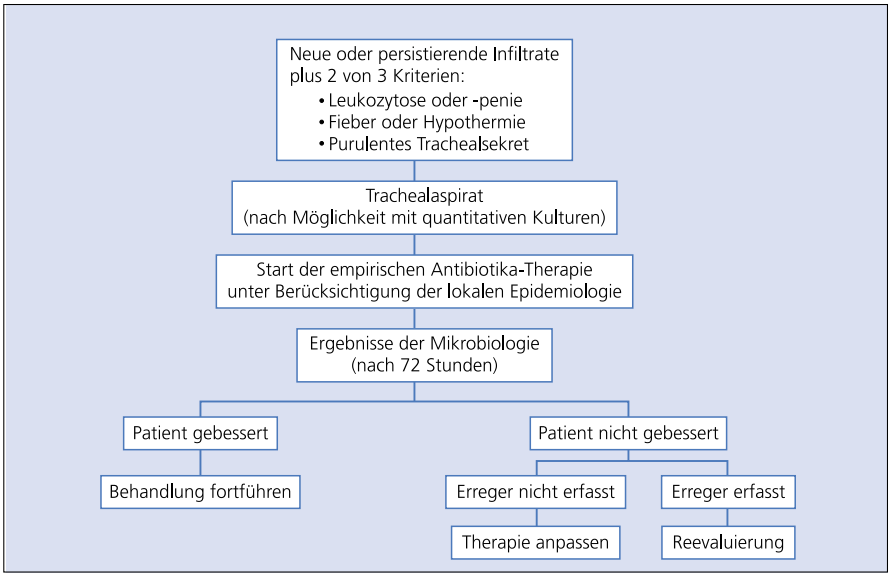

Abb. 1. Algorithmus der Diagnostik der nosokomialen Pneumonie

Antibiotika

Im Folgenden werden die Antibiotika genannt, die zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie geeignet sind und die parenteral verabreicht werden können. Eine tabellarische Übersicht mit Handelsnamen und empfohlenen Dosierungen findet sich in Tabelle 3.

Besonderheiten der Dosierung aufgrund pathologisch veränderter Arzneimittelelimination, zum Beispiel bei Niereninsuffizienz, können im Internet unter der Adresse www.dosing.de abgefragt werden.

Aminopenicilline

Substanzen: Amoxicillin, Ampicillin

Antibakterielles Spektrum: Streptokokken und Pneumokokken, daneben auch Haemophilus influenzae und parainfluenzae, Escherichia coli und Proteus mirabilis. Wegen der Beta-Lactamasen-Instabilität besteht eine unzureichende Wirksamkeit gegen Staphylokokken, Moraxella catarrhalis, Bacteroides fragilis und viele Enterobacteriaceae (bis zu 80 % der Stämme sind resistent). In Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor (Clavulansäure, Sulbactam) sind sie auch gegen die Mehrzahl der genannten Beta-Lactamase-produzierenden Stämme wirksam.

Pharmakologische Eigenschaften: Plasmahalbwertzeit 50 bis 60 Minuten, dreimal tägliche Applikation; renale Elimination (Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz)

Acylaminopenicilline

Substanzen: Piperacillin, Mezlocillin

Antibakterielles Spektrum: Die Acylaminopenicilline wirken im Vergleich zu Aminopenicillinen zusätzlich gegen Enterobakterien und Pseudomonas spp. (nur Piperacillin). Ampicillin-resistente Enterobakterien sind meist auch resistent gegen Piperacillin und Mezlocillin. In Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor sind sie auch gegen die Mehrzahl der Beta-Lactamase-produzierenden Stämme wirksam, nicht jedoch bei Piperacillin-resistenten Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp., Citrobacter freundii, Serratia spp. oder Providencia spp. Zur Verfügung stehen freie Kombinationen mit Sulbactam oder die fixe Kombination von Tazobactam mit Piperacillin.

Pharmakologische Eigenschaften: Plasmahalbwertzeit 50 bis 80 Minuten, dreimalige Dosierung; renale Elimination (Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz).

Besonderheiten: Bei manchen Erregern Synergismus mit Aminoglykosiden.

Isoxazolylpenicilline

Substanzen: Oxacillin, Flucloxacillin

Antibakterielles Spektrum: Schmales Wirkungsspektrum; nur wirksam bei Staphylococcus aureus (nicht MRSA), die Hälfte der Koagulase-negativen Staphylokokken sind heute MRSE. Haupteinsatzgebiet: Infektionen, die durch Staphylokokken verursacht werden.

Pharmakologische Eigenschaften: Plasmahalbwertzeit 45 bis 65 Minuten (dreimalige Dosierung); hohe (95 %) Proteinbindung.

Besonderheiten: Bei nosokomialer Pneumonie ausschließlich in Kombination verwenden.

Cephalosporine

Parenterale Cephalosporine werden entsprechend ihrem Wirkungsspektrum in Gruppen eingeteilt. Die Substanzen sind stabil gegenüber den von Staphylokokken gebildeten Beta-Lactamasen. Auch gegenüber Plasmid-kodierten Beta-Lactamasen von Enterobakterien sind

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 3. Parenterale Antibiotika für die Therapie der nosokomialen Pneumonie (siehe Tabelle 5).
Nicht alle Substanzen sind für Behandlung der nosokomialen Pneumonie zugelassen. In dieser Tabelle sind die Dosierungen für die Therapieoption II und III (Tab. 5) angegeben. In der Therapieoption I sind bei Beta-Lactam-Antibiotika (Penicillinen, Cephalosporinen und Carbapenemen) und bei Fluorchinolonen niedrigere Dosierungen möglich. (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitoren, KG = Körpergewicht)

Gruppe	INN	Handelsnamen® (Beispiele)	Dosierung
Penicilline			
Aminopenicilline/BLI	Amoxicillin/Clavulansäure	Augmentan	3 x 2,2 g
	Ampicillin/Sulbactam	Unacid	3 x 3 g
Acylaminopenicilline	Piperacillin	Pipril	3 x 4 g
	Mezlocillin	Baypen	3 x 5 g
Acylaminopenicillin/BLI	Piperacillin/Tazobactam	Tazobac	3 x 4,5 g
Isoxazolylpenicilline (Staphylokokken-Penicilline)	Flucloxacillin	Staphylex	3–4 x 1–2 g
Cephalosporine			
Gruppe 2	Cefuroxim	Zinacef	3 x 1,5 g
	Cefotiam	Spizef	3 x 2 g
Gruppe 3a	Cefotaxim	Claforan	3 x 2 g
	Ceftriaxon	Rocephin	1 x 2–4 g
Gruppe 3b	Ceftazidim	Fortum	3 x 2 g
	Cefepim	Maxipime	3 x 2 g
	Cefpirom	Cefrom (Österreich)	3 x 2 g
Carbapeneme	Imipenem	Zienam	3 x 1 g
	Meropenem	Meronem	3 x 1 g
Fluorchinolone			
Gruppe 2	Ofloxacin	Tarivid	2 x 400 mg
	Ciprofloxacin	Ciprobay	3 x 400 mg
Gruppe 3	Levofloxacin	Tavanic	2 x 500 mg
Gruppe 4	Moxifloxacin	Avalox	1 x 400 mg
Aminoglykoside	Amikacin	Biklin	1 x 15 mg/kg KG
	Gentamicin	Refobacin	1 x 5–7 mg/kg KG
	Netilmicin	Certomycin	1 x 5–7 mg/kg KG
	Tobramycin	Gernebcin	1 x 5–7 mg/kg KG
Weitere			
Makrolide	Erythromycin	Erythrocin	4 x 1 g
	Clarithromycin	Klacid	2 x 500 mg
	Azithromycin	Zithromax	1 x 500 mg
Lincosamide	Clindamycin	Sobelin	3 x 600 mg
Glykopeptide	Vancomycin	Vancomycin	2 x 1 g
	Teicoplanin	Targocid	Initial 2 x 400 mg alle 12 h, dann 1 x 400 mg
Streptogramine	Quinupristin/ Dalfopristin	Synercid	3 x 7,5 mg/kg KG
Ansamycine	Rifampicin	Eremfat, Rifa	1 x 600 mg
Oxazolidinone	Linezolid	Zyvoxid	2 x 600 mg
Fosfomycine	Fosfomycin	Fosfocin	3 x 3–5 g

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 4. Ergebnisse der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie aus dem Jahr 2001
Prozentualer Anteil empfindlicher und resistenter Stämme von fünf Enterobacteriaceae-Spezies, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus (%-S = Prozentsatz sensibler Stämme; %-R =Prozentsatz resistenter Stämme; – = Konzentration nicht getestet)

	Escherichia coli n=619		Proteus mirabilis n=227		Enterobacter cloacae n=234		Klebsiella pneumoniae n=268		Klebsiella oxytoca n=151	
Substanz	**%-S**	**%-R**	**%-S**	**%-R**	**%-S**	**%-R**	**%-S**	**%-R**	**%-S**	**%-R**
Amikacin	93	< 1	86	0	96	< 1	94	< 1	96	0
Ampicillin	13	49	51	29	< 1	96	1	90	0	93
Cefazolin	81	12	80	13	3	96	78	19	44	45
Cefepim	> 99	< 1	97	2	95	3	92	6	97	2
Cefotaxim	97	2	98	2	65	30	90	8	93	2
Cefoxitin	72	9	87	4	4	94	73	14	85	7
Ceftazidim	98	2	98	2	70	21	90	7	98	1
Cefuroxim	77	6	96	4	18	64	76	17	82	14
Ciprofloxacin	85	15	89	4	90	8	90	6	96	2
Co-trimoxazol	67	32	63	31	91	7	83	16	89	9
Doxycyclin	51	35	< 1	97	23	11	54	21	79	8
Gentamicin	87	6	81	7	95	5	91	5	95	1
Imipenem	> 99	< 1	95	< 1	99	< 1	100	0	100	0
Meropenem	100	0	100	0	> 99	< 1	100	0	100	0
Piperacillin	57	38	82	14	61	26	37	28	33	21
Piperacillin/Tazobactam[a)]	93	4	97	2	67	12	82	10	87	11
Tobramycin	91	2	86	< 1	94	3	90	4	97	3
Trimethoprim	65	34	47	38	79	16	78	20	88	11

[a)]Die Endkonzentration von Tazobactam im Testansatz betrug konstant 4 mg/l

die Cephalosporine der Gruppen 2 und 3 weitgehend stabil, wobei die Stabilität bei Gruppe 3 am höchsten ist. Beta-Lactamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL) können eine Resistenz gegenüber allen Cephalosporinen hervorrufen. Alle Cephalosporine sind unwirksam gegenüber Enterokokken.
Synergismus mit Aminoglykosiden (bei manchen Erregern).

Cephalosporine der Gruppe 2

Substanzen: Cefuroxim, Cefotiam
Antibakterielles Spektrum: Streptokokken, einschließlich Pneumokokken, Staphylokokken, Haemophilus influenzae und Moraxella catarrhalis sowie Klebsiellen, Proteus-Arten und Escherichia coli.
Pharmakologische Eigenschaften: Halbwertzeit 70 bis 120 Minuten, daher dreimalige Dosierung; überwiegend renale Elimination (Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz).

Cephalosporine der Gruppe 3

Substanzen:
Gruppe 3a: Cefotaxim, Ceftriaxon
Gruppe 3b: Ceftazidim, Cefepim, Cefpirom
Antibakterielles Spektrum: Gegenüber Gruppe 2 verbesserte Aktivität im gramnnegativen Bereich; Gruppe 3a hat keine ausreichende, Gruppe 3b eine gute zusätzliche Pseudomonas-Wirksamkeit.
Pharmakologische Eigenschaften: Plasmahalbwertzeit 50 bis 120 Minuten (dreimalige Dosierung), Ceftriaxon 8 Stunden (einmal tägliche Applikation). Elimination überwiegend renal, Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. Hohe Proteinbindung sowie überwiegend hepatische Elimination bei Ceftriaxon.
Besonderheiten: Ceftazidim und Cefepim gehören zu den aktivsten Pseudomonas-Antibiotika.

Carbapeneme

Substanzen: Imipenem, Meropenem
Antibakterielles Spektrum: Beta-Lactam-Antibiotika mit hoher Beta-Lactamase-Stabilität und einer guten Wirksamkeit auf grampositive und gramnegative Bakterien (einschließlich Pseudomonas und z. T. Acinetobacter) sowie Anaerobier. Methicillin-resistente Staphylococcus aureus und Stenotrophomonas maltophilia weisen eine natürliche Resistenz auf.
Cave: Metallo-Beta-Lactamasen und rasche Resistenzentwicklung bei Pseudomonas aeruginosa.
Pharmakologische Eigenschaften: Plasmahalbwertzeit 60 Minuten (dreimalige Dosierung), überwiegend renale Elimination (Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz).
Besonderheiten: Bei manchen Erregern Synergismus mit Aminoglykosiden.

Fluorchinolone

Einteilung nach Gruppen auf der Grundlage des Wirkungsspektrums, der Pharmakokinetik und der Indikationen. Alle Vertreter besitzen eine gute Gewebepenetration und erreichen hohe intrazelluläre Spiegel. Aufgrund der hohen Bioverfügbarkeit ist bei leichten und mittelschweren Pneumonien eine orale Therapie bei geeigneten Patienten möglich.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 4. Fortsetzung

Substanz	Pseudomonas aeruginosa n = 717 %-S	%-R	Staphylococcus aureus n = 787 %-S	%-R
Amikacin	72	5	76	3
Ampicillin	–	–	–	–
Cefepim	75	3	–	–
Ceftazidim	81	9	–	–
Ciprofloxacin	79	15	77	23
Clindamycin	–	–	84	16
Co-trimoxazol	–	–	98	1
Doxycyclin	–	–	94	< 1
Erythromycin	–	–	69	25
Fusidinsäure	–	–	96	3
Gentamicin	36	16	75	11
Gentamicin (Hochresistenz)	–	–	–	–
Imipenem	84	9	–	–
Meropenem	91	2	–	–
Oxacillin	–	–	79	21
Penicillin G	–	–	23	78
Piperacillin	58	11	–	–
Piperacillin/Tazobactam[a)]	60	9	–	–
Quinupristin/Dalfopristin	–	–	> 99	< 1
Rifampicin	–	–	98	2
Streptomycin (Hochresistenz)	–	–	–	–
Teicoplanin	–	–	100	0
Tobramycin	84	7	82	16
Vancomycin	–	–	100	0

[a)]Die Endkonzentration von Tazobactam im Testansatz betrug konstant 4 mg/l

Fluorchinolone der Gruppe 2

Substanzen: Ciprofloxacin, Ofloxacin
Antibakterielles Spektrum: Gute Wirksamkeit gegen Enterobakterien und Haemophilus influenzae, klinisch nicht ausreichende Wirkung gegen Staphylokokken und Pneumokokken. Wirksamkeit gegen Legionellen und andere atypische Bakterien. Ciprofloxacin ist von allen Fluorchinolonen die Substanz mit der höchsten In-vitro-Aktivität gegenüber Pseudomonas aeruginosa.
Pharmakologische Eigenschaften: Plasmahalbwertzeit etwa 4 bis 6 Stunden (Ofloxacin etwas länger als Ciprofloxacin), zwei- bis dreimalige Dosierung, Überwiegend renale Elimination, daher Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz.

Fluorchinolone der Gruppe 3

Substanzen: Levofloxacin
Antibakterielles Spektrum: Dosisbezogen doppelt so hohe In-vitro-Aktivität wie Ofloxacin, daher zusätzlich ausreichende Wirksamkeit gegenüber grampositiven Erregern
Pharmakologische Eigenschaften: Plasmahalbwertzeit 6 bis 8 Stunden (zweimal tägliche Applikation bei Dosierung über 500 mg), renale Elimination (Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz).

Fluorchinolone der Gruppe 4

Substanzen: Moxifloxacin
Antibakterielles Spektrum: Im Vergleich zu Gruppe 3 weitere Wirkungsverstärkung gegenüber grampositiven Erregern und Aktivität gegen Anaerobier. Gegenüber Pseudomonas spp. keine ausreichende Aktivität.
Pharmakologische Eigenschaften: Plasmahalbwertzeit von Moxifloxacin 8 bis 12 Stunden (einmal tägliche Dosierung), renale und hepatische Elimination (Dosisanpassung bei schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz).

Fosfomycine

Substanz: Fosfomycin
Antibakterielles Spektrum: Staphylococcus aureus (z. T. auch Methicillin-resistente Stämme), Streptokokken, viele gramnegative Bakterien (häufiger resistent: Klebsiella, Enterobacter und Acinetobacter) und Anaerobier.
Pharmakologische Eigenschaften: Plasmahalbwertzeit 2 Stunden, dreimalige Dosierung, renale Elimination (Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz), gute Gewebepenetration.
Besonderheiten: Keine Kreuzresistenz gegen andere Antibiotika, Resistenzbildung unter Therapie ist häufig, daher keine Monotherapie. Hoher Natriumgehalt, der in die Elektrolytbilanz mit einbezogen werden muss.

Glykopeptide

Substanzen: Vancomycin, Teicoplanin
Antibakterielles Spektrum: Wirksam gegen Staphylokokken (einschließlich Methicillin-resistenter Stämme), Streptokokken und andere grampositive Aerobier, gegen gramnegative Erreger unwirksam.
Pharmakologische Eigenschaften: Plasmahalbwertzeit für Vancomycin 6, für Teicoplanin initial 4 Stunden, später erhebliche Verlängerung der Halbwertzeit, daher einmal tägliche Applikation. Elimination nahezu vollständig renal, daher unbedingt Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. Schwache Gewebepenetration.
Besonderheiten: Wegen der Gefahr der Selektion Glykopeptid-resistenter Enterokokken und Staphylokokken restriktive Verwendung. Vancomycin: Nephro- und Ototoxizität beachten; Serumspiegelkontrollen notwendig, insbesondere bei Niereninsuffizienz.

Ansamycine

Substanz: Rifampicin
Antibakterielles Spektrum: Grampositive Bakterien (auch Methicillin-resistente Staphylokokken und Penicillin-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

resistente Pneumokokken), außerdem Haemophilus influenzae, Bacteroides, Legionellen und Chlamydien, sowie Mykobakterien.
Pharmakologische Eigenschaften: Plasmahalbwertzeit 3 Stunden, ein- bis zweimal tägliche Dosierung, nur teilweise renale Elimination, keine Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz. Induktion von Cytochrom-P450-Enzymen, dadurch Absenkung von vielen Medikamentenspiegeln.
Besonderheiten: Nur als Kombinationspartner verwenden bei Verdacht auf Infektionen durch grampositive Erreger oder Legionellose. Schnelle Resistenzentwicklung unter Therapie.

Lincosamide

Substanzen: Clindamycin
Antibakterielles Spektrum: Gute Wirksamkeit gegen grampositive Kokken (Staphylokokken zu 15 bis 20 % resistent) und Anaerobier (Bacteroides fragilis zu 10 bis 20 % resistent). Gegen Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) ist Clindamycin meist nicht wirksam, jedoch große regionale Unterschiede.
Pharmakologische Eigenschaften: Plasmahalbwertzeit 2,5 Stunden, zwei bis dreimalige Dosierung, nur teilweise renale Elimination, Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, gute Gewebegängigkeit.
Besonderheiten: Kombinationspartner bei Verdacht auf Infektionen durch grampositive oder anaerobe Erreger.

Aminoglykoside

Substanzen: Amikacin, Gentamicin, Netilmicin, Tobramycin
Antibakterielles Spektrum: Erfasst werden Staphylokokken, Enterobacteriaceae spp. und (unterschiedlich) Pseudomonas spp.; Amikacin ist teilweise wirksam gegen Gentamicin- und Tobramycin-resistente Stämme.
Pharmakologische Eigenschaften: Plasmahalbwertzeit zwei bis drei Stunden. Wegen konzentrationsabhängiger Bakterizidie und zur Verringerung der Toxizität werden alle Aminoglykoside bei der nosokomialen Pneumonie einmal täglich dosiert. Elimination renal, daher unbedingt Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. Schlechte Gewebepenetration, nur geringe Spiegel in der Lunge, unwirksam im sauren Milieu.
Besonderheiten: Bei manchen Erregern Synergismus mit Beta-Lactam-Antibiotika; Kontrolle der Serumspiegel indiziert. Nur in Kombination verwenden.

Streptogramine

Substanzen: Quinupristin/Dalfopristin (als Mischung mit Anteilen von 30/70 %)
Antibakterielles Spektrum: Wirksam gegen Staphylokokken einschließlich Methicillin-resistenter Stämme, Streptokokken einschließlich Penicillin-resistenter Pneumokokken, keine Wirkung gegen E. faecalis, empfindlich sind E. faecium.
Pharmakologische Eigenschaften: Plasmahalbwertzeit 60 (Quinupristin) und 30 Minuten (Dalfopristin); dreimal tägliche Dosierung, überwiegend nichtrenale Elimination, keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, aber bei Leberinsuffizienz: Medikamenteninteraktionen beachten.
Besonderheiten: Gezielter Einsatz bei resistenten grampositiven Erregern.

Oxazolidinone

Substanz: Linezolid
Antibakterielles Spektrum: Grampositive Kokken, einschließlich Methicillin-resistenter Staphylokokken, Penicillin-resistenter Pneumokokken und Enterokokken (auch Glykopeptid-resistente).
Pharmakologische Eigenschaften: Plasmahalbwertzeit 5 bis 7 Stunden, zweimal tägliche Dosierung; überwiegend nichtrenale Elimination, keine Dosisänderung bei Niereninsuffizienz.
Besonderheiten: Gezielter Einsatz bei Infektionen durch resistente grampositive Erreger.

Makrolide

Substanzen: Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin
Antibakterielles Spektrum: Makrolide besitzen eine gute Wirksamkeit gegenüber Legionellen, hier ist ihre Hauptindikation bei nosokomialer Pneumonie.
Die Resistenzrate von Pneumokokken gegenüber Makroliden liegt in Deutschland bei Blutkulturisolaten bei bis zu 20 %.

Therapie

Die initiale antimikrobielle Therapie muss in Unkenntnis des zugrunde liegenden Erregers als kalkulierte Therapie begonnen werden. Resistenzdaten der PEG-Resistenzstudie aus dem Jahr 2001 sind in Tabelle 4 aufgeführt.
Für die kalkulierte antimikrobielle Therapie ist zunächst die Tatsache entscheidend, ob ein Patient spontan atmet oder maschinell (invasiv oder nichtinvasiv) beatmet wird. Bei spontan atmenden Patienten werden seltener multiresistente Erreger gefunden (typisches frühes Erregerspektrum bei diesen Patienten: Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Enterobacteriaceae). Darüber hinaus ist von großer Bedeutung, ob die Pneumonie innerhalb der ersten 4 Tage nach der Krankenhausaufnahme (Erregerspektrum: Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Enterobacteriaceae) oder später aufgetreten ist (Erregerspektrum: zusätzlich MRSA, Pseudomonas spp., Acinetobacter spp., Enterobacter spp., Proteus vulgaris und Serratia spp.). MRSA spielen in der Regel nur bei spät auftretenden Pneumonien eine Rolle. Erst bei einer örtlichen Häufigkeit von etwa 15 % und mehr der Staphylococcus-aureus-Isolate sollte primär die Gabe eines Glykopeptids, eines Streptogramins oder eines Oxazolidinons erwogen werden. Zusätzliche Faktoren, die das Erregerspektrum beeinflussen, sind: Alter, strukturelle Lungenerkrankungen, eine antibiotische Vorbehandlung sowie der Schweregrad der Pneumonie. Alle Einfluss- und Risikofaktoren unterliegen einer unterschiedlichen Gewichtung (1 bis 4 Punkte), wie in Tabelle 5 dargestellt. Die einzelnen Risikofaktoren haben einen unterschiedlich stark ausgeprägten Einfluss auf den Schweregrad der Erkrankung und das zu erwartende Erre-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 5. Kalkulierte Antibiotika-Therapie der nosokomialen Pneumonie unter Berücksichtigung von Risikofaktoren (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor; DIC = Disseminierte intravasale Gerinnung, ANV = Akutes Nierenversagen; ALV = Akutes Leberversagen)

I (bis 2 Punkte)	II (3 bis 5 Punkte)	III (6 Punkte und mehr)		
Aminopenicillin/BLI Cephalosporin 2/3a Fluorchinolon 3/4	Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin 3b Fluorchinolon 2/3 Carbapenem	Cephalosporin 3b Acylaminopenicillin/BLI Carbapenem	+	Fluorchinolon 2/3 oder Aminoglykosid

Risikofaktoren	Punkte
Alter > 65 Jahre	●
Strukturelle Lungenerkrankung	● ●
Antiinfektive Vorbehandlung	● ●
Late Onset (Erkrankung ab 5. Tag Krankenhausaufenthalt)	● ● ●
Schwere respiratorische Insuffizienz mit oder ohne Beatmung (maschinell oder nicht-invasiv)	● ● ●
Extrapulmonales Organversagen (Schock, DIC, ANV, ALV)	● ● ● ●

gerspektrum. Aus diesem Grund werden sie mit 1 bis 4 Punkten bewertet.

Bei Vorliegen mehrerer Einflussfaktoren werden die Punktwerte der Einzelfaktoren addiert. Aus der errechneten Punktzahl erfolgt eine Zuordnung der Patienten in drei unterschiedliche Therapiekategorien:

- In der *Therapieoption I* (bis maximal 2 Punkte) stehen alternativ Cephalosporine der Gruppe 2/3a, Aminopenicilline in Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor (BLI) sowie Fluorchinolone der Gruppe 3/4 als Monotherapie zur Verfügung.
- In der *Therapieoption II* (3 bis 5 Punkte) stehen Acylaminopenicilline in Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor*, Cephalosporine der Gruppe 3b, Fluorchinolone der Gruppe 2/3 oder Carbapeneme als Monotherapie zur Verfügung.
- In der *Therapieoption III* (6 Punkte und mehr) ist grundsätzlich eine Kombinationstherapie erforderlich. Hier werden Cephalosporine der Gruppe 3b, Acylaminopenicilline in Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor* oder Carbapeneme vorzugsweise mit einem Fluorchinolon der Gruppe 2/3 oder mit einem Aminoglykosid kombiniert.

Diese Therapieempfehlungen gelten ausschließlich für die kalkulierte Antibiotika-Therapie vor oder ohne Erregernachweis. Bei Nachweis von Pseu-

Tab. 6. Wertung der Evidenz für die Wirksamkeit von Antibiotika in der initialen Therapie der nosokomialen Pneumonie

INN	Handelsname® (Beispiel)	Grad der Evidenz
Cefuroxim	Zinacef	A
Cefotiam	Spizef	C
Cefotaxim	Claforan	A
Ceftriaxon	Rocephin	A
Amoxicillin/Clavulansäure	Augmentan	B
Ampicillin/Sulbactam	Unacid	B
Mezlocillin	Baypen	C
Levofloxacin	Tavanic	A
Moxifloxacin	Avalox	C
Piperacillin/Tazobactam	Tazobac	A
Piperacillin/Sulbactam	Pipril + Combactam	B
Ceftazidim	Fortum	A
Cefepim	Maxipime	A
Ofloxacin	Tarivid	B
Ciprofloxacin	Ciprobay	A
Imipenem	Zienam	A
Meropenem	Meronem	A
Ceftazidim + Fluorchinolon Gr. 2/3		C
Ceftazidim + Aminoglykosid		A
Cefepim + Fluorchinolon Gr. 2/3		C
Cefepim + Aminoglykosid		A
Piperacillin/Tazobactam + Fluorchinolon Gr. 2/3		C
Piperacillin/Tazobactam + Aminoglykosid		A
Piperacillin + Sulbactam + Fluorchinolon Gr. 2/3		C
Piperacillin + Sulbactam + Aminoglykosid		C
Imipenem + Fluorchinolon Gr. 2/3		C
Imipenem + Aminoglykosid		A
Meropenem + Fluorchinolon Gr. 2/3		C
Meropenem + Aminoglykosid		A

Nicht alle Substanzen sind für die Behandlung der nosokomialen Pneumonie zugelassen.
Aminoglykosid nur als Bestandteil einer Kombinationstherapie; z. B. Amikacin (Biklin), Gentamicin (Refobacin), Netilmicin (Certomycin), Tobramycin (Gernebcin)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

domonas spp. oder Acinetobacter spp. sollte abweichend von diesem Schema immer eine geeignete Kombinationstherapie durchgeführt werden. Traditionell sind Aminoglykoside die bevorzugten Kombinationspartner für Beta-Lactam-Antibiotika. Die neue Option, Fluorchinolone als bevorzugte Kombinationspartner für Beta-Lactam-Antibiotika einzusetzen, ist durch pharmakokinetische Vorteile, eine geringere Toxizität und die fehlende Notwendigkeit von regelmäßigen Spiegelbestimmungen trotz höherer direkter Therapiekosten begründet. Im Gegensatz zur Therapieoption I müssen in den Therapieoptionen II und III alle Antibiotika parenteral und in hoher Dosierung appliziert werden, da weder die Empfehlung einer Sequenzialtherapie noch die einer Dosisreduktion in dieser Indikation durch Studien belegt sind.

Tabelle 6 gibt die Evidenzgrade der einzelnen Substanzen in der Therapieoption I und II, angelehnt an das Leitlinienmanual der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der ärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung („äzq"), an. Für die in der Therapieoption III empfohlene Kombinationstherapie ist eine derartige Einteilung problematisch, da entsprechende Studien vor allem für Kombinationen eines Pseudomonas-wirksamen Beta-Lactam-Antibiotikums mit einem Fluorchinolon fehlen.

Die Therapiedauer sollte sich am Verlauf der klinischen Symptome orientieren. Bei klinischer Besserung (Entfieberung, Besserung des Allgemeinzustands und des pulmonalen Gasaustauschs sowie extrapulmonaler Manifestationen) kann die Therapie in der Therapieoption I mit oral applizierbaren Medikamenten fortgeführt werden (Sequenzialtherapie). Die Therapie kann 3 bis 5 Tage nach klinischer Besserung, in der Regel nach einer Gesamtdauer von höchstens 10 bis 14 Tagen beendet werden (Grad C). Dies gilt nicht bei Komplikationen (z. B. Abszess) und bei der Legionellose (Therapiedauer 3 Wochen).

*Bei der Kombination Acylaminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor sollte aufgrund der aktuellen Datenlage (nur die fixe Kombination von Piperacillin mit Tazobactam ist in der Indikation nosokomiale Pneumonie durch eine Vielzahl von klinischen Studien dokumentiert) in der Indikation nosokomiale Pneumonie die fixe Kombination von Piperacillin mit Tazobactam bevorzugt werden.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

AMT – Bücherforum

Pharmakokinetik

Einführung in die Theorie und Relevanz für die Arzneimitteltherapie. Von Hartmut Derendorf, Thomas Gramatté, Günther Schäfer. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2002. 2. vollst. überarb. Aufl. 336 Seiten, 191 Abb., 29 Tab. Kart. € 37,–.

Die vorliegende 2. Auflage hat eine beträchtliche Veränderung erfahren. Der Umfang des Werkes hat deutlich zugenommen und die Autoren versuchen die Materie sehr viel praxisnäher als bisher üblich zu präsentieren. Häufig wird die Ansicht vertreten, dass die Pharmakokinetik keine wesentlichen methodischen Fortschritte bieten könne. Dass dem nicht so ist und viele praxisrelevante Daten zur korrekten Anwendung von Arzneimitteln aus pharmakokinetischen Betrachtungen und Überlegungen hergeleitet werden können, zeigt dieses Buch. Insbesondere die gegenüber der 1. Auflage verbesserten Kapitel zur Bioäquivalenz und Bioverfügbarkeit demonstrieren dies. Weiter finden sich erstmalig ausführlichere Darstellungen zur Populationspharmakokinetik und ihren besonderen Anwendungsgebieten. Ferner ist den Verknüpfungen der Pharmakokinetik mit der Pharmakodynamik ein eigenes Kapitel gewidmet.

Das Buch gewinnt besonders durch die einzelnen Kapiteln nachgeschaltete Demonstration des theoretisch Besprochenen anhand von Beispielen aus der Praxis. Damit kann vom Leser nachvollzogen werden wie diese Methoden angewendet werden können.

Besonders nützlich ist das Kapitel, in dem die wichtigsten Arzneistoffe, für die ein therapeutisches Drug-Monitoring durchgeführt wird, einzeln besprochen werden. Hier werden neben einer Betrachtung der Pharmakokinetik des jeweiligen Stoffes oder der Stoffgruppe Praxisbeispiele vorgerechnet. Damit werden auch ohne wesentliche Vorkenntnisse die Auswirkungen pharmakokinetischer Kriterien auf die Dosierung eines Arzneimittels erkennbar.

Das Werk wird abgerundet durch ein Kapitel über systematische Strategien bei der Untersuchung pharmakokinetischer Eigenschaften von Arzneimitteln in der Forschung. Hier sind wichtige, sonst nirgends beschriebene Methoden kurz angegeben.

Insgesamt stellt diese 2. Auflage des Buches gegenüber der 1. Auflage eine deutliche Verbesserung dar, insbesondere weil durch die Beispiele eine größere Praxisnähe gewonnen wurde.

Prof. Dr. Christoph H. Gleiter, Tübingen

Klinische Studien

Nosokomiale Pneumonie

Linezolid bei schlechter Prognose und MRSA überlegen

Das Oxazolidinon Linezolid (Zyvoxid®) war in zwei zusammen ausgewerteten Phase-III-Studien bei Patienten mit MRSA-Infektion und bei Patienten mit Beatmungspneumonie signifikant besser wirksam als Vancomycin.

Die beatmungsassoziierte nosokomiale Pneumonie tritt bei 8 bis 28 % aller Patienten auf, die länger als 48 Stunden künstlich beatmet werden. Sie kann die Liegedauer der Patienten erheblich verlängern, häufig sterben die Patienten an dieser Infektion. Sind an der Infektion Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) beteiligt, beträgt die Letalität 50 %.

In zwei doppelblinden Studien mit vergleichbarem Design wurde intravenöses Linezolid (600 mg alle 12 Stunden) mit intravenösem Vancomycin (1 g alle 12 Stunden) angepasst an die Nierenfunktion verglichen. Die Antibiotika wurden über 7 bis 21 Tage gegeben,

Zusätzlich erhielten die Patienten Aztreonam zur Eradikation gramnegativer Erreger. In den beiden Studien wurden 1 019 Patienten in 134 Zentren in Nord- und Südamerika, Europa, Israel, Südafrika und Australien behandelt. 524 erhielten Linezolid, 495 Vancomycin. Bei 160 Patienten (75 in der Linezolid- und 85 in der Vancomycin-Gruppe) konnten MRSA nachgewiesen werden. 544 Patienten (282 in der Linezolid- und 262 in der Vancomycin-Gruppe) wurden zum Zeitpunkt der Pneumonie-Diagnose künstlich beatmet, davon konnten bei 91 Patienten MRSA nachgewiesen werden.

Die demographischen Daten der beiden Patientengruppen waren vergleichbar. Patienten mit MRSA-Infektion waren jedoch eher älter, hatten höhere APACHE-Scores und insgesamt häufiger komplikationsreiche Verläufe. Die Gesamtheilungsrate war in der Linezolid-Gruppe mit 59 % deutlich höher als in der Vancomycin-Gruppe mit 35,5 %. Auch in der Untergruppe der Patienten mit beatmungsinduzierter Pneumonie war Linezolid signifikant besser wirksam, die Heilungsrate betrug hier 57,1 % vs. 21,2 %.

Als unabhängige Prädiktoren für die Prognose der Patienten mit MRSA-Pneumonie ergaben sich:

- Linezolid-Behandlung
- Lobäre Beteiligung
- Beatmungsstatus
- Nieren- oder Krebserkrankungen

Die retrospektive Auswertung der Daten der Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie zeigte, dass in der Vancomycin-Gruppe 77,1 % (202/262) und in der Linezolid-Gruppe 80,5 % (227/282) der Patienten überlebten. Von mit MRSA infizierten beatmeten Patienten überlebten in der Vancomycin-Gruppe 70,2 % (33/47), in der Linezolid-Gruppe 84,1 % (37/44). Tabelle 1 zeigt, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten, die mit Linezolid behandelt wurden, höher war.

Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass Linezolid insbesondere dann als initiale Therapie bei nosokomialer Pneumonie eingesetzt werden sollte, wenn MRSA als Erreger wahrscheinlich sind und/oder wenn die Patienten andere Risikofaktoren für eine schlechte Prognose aufweisen.

Tab. 1. Odds-Ratios, 95%-Konfidenzintervall und p-Werte verschiedener Ausgangsvariablen bei Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie: Signifikante unabhängige Prädiktoren für Überleben

	Odds-Ratio	95 %-Konfidenzintervall	p-Wert
Linezolid-Therapie	1,6	1,0–2,4	0,04
APACHE < 20	2,0	1,2–3,2	0,006
Alter < 65 Jahre	2,2	1,4–3,5	< 0,001
Normaler Creatinin-Wert	3,8	1,7–8,4	< 0,001
Keine kardiale Begleiterkrankung	1,6	1,2–2,5	0,047
MRSA-Patienten			
Linezolid-Therapie	4,6	1,5–14,8	0,01
APACHE < 20	7,2	2,0–26,3	0,003
Pleurale Effusion	4,9	1,3–18,7	0,022
Keine Bakteriämie	5,3	1,1–24,4	0,034

Quellen

Kollef MH, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG. Linezolid vs. Vancomycin: Predictors of survival in patients with ventilator-associated pneumonia. IDSA, Chicago, 24.–27. Oktober 2002.

Wunderink RG, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs. Vancomycin: Predictors of outcome in methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia. IDSA, Chicago, 24.–27. Oktober 2002.

sh

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Herzinfarkt

Antithrombotische Therapie bei nicht reperfundierten Patienten

In der TETAMI-Studie wurden verschiedene antithrombotische Strategien bei nicht reperfundierten Infarkt-Patienten verglichen: Enoxaparin, unfraktioniertes Heparin, Enoxaparin plus Tirofiban und unfraktioniertes Heparin plus Tirofiban. Zwischen den Behandlungsgruppen fand sich kein signifikanter Unterschied.

Ziel bei der Behandlung des frischen ST-Hebungsinfarkts ist die möglichst *rasche Reperfusion* mit einem Fibrinolytikum oder interventionell. Bei einem Teil der Patienten ist eine solche Behandlung nicht mehr möglich, weil sie erst nach mehr als 12 Stunden das Krankenhaus erreichen. Unverzichtbar ist aber auch bei solchen nicht reperfundierten Patienten eine effektive antithrombotische Therapie.

In der TETAMI-Studie (Treatment with enoxaparin and tirofiban in acute myocardial infarction) wurden bei 1 224 nicht reperfundierten Infarkt-Patienten verschiedene antithrombotische Therapieregime randomisiert verglichen. 299 Patienten erhielten das niedermolekulare Heparin Enoxaparin (Clexane®) in einer Dosierung von initial 30 mg i. v. als Bolus und anschließend 1 mg/kg zweimal täglich subkutan. Bei 306 Patienten wurde die antithrombotische Therapie mit unfraktioniertem Heparin (UFH) in einer Dosierung von 70 I. E./kg i. v. als Bolus begonnen, gefolgt von 15 I. E./kg/h als Infusion angepasst an die aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit). Bei 305 Patienten wurde Enoxaparin mit Tirofiban (Aggrastat®) und bei 314 Patienten das unfraktionierte Heparin mit Tirofiban kombiniert. Dabei wurde der Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonist in einer Dosierung von 10 µg/kg i. v. initial gefolgt von einer Infusion mit 0,1 µg/kg/min gegeben. Primärer kombinierter Endpunkt waren Tod, Reinfarkt oder wiederauftretende Angina pectoris innerhalb von 30 Tagen.

Dieser primäre Endpunkt trat ein bei:

- 15,4 % der Patienten in der nur mit Enoxaparin behandelten Gruppe,
- 17,3 % der Patienten in der Gruppe mit dem unfraktionierten Heparin
- 16,1 % der Patienten mit der Kombination Enoxaparin plus Tirofiban und
- 17,2 % der Patienten mit der Kombination unfraktioniertes Heparin plus Tirofiban.

Die Unterschiede sind nicht signifikant. Wurden alle Patienten, die Enoxaparin als Monotherapie oder in Kombination mit Tirofiban erhielten, mit der Gruppe, die das unfraktionierte Heparin mit oder ohne Tirofiban erhielten, verglichen, so wurde in der Enoxaparin-Gruppe der primäre Endpunkt bei 15,7 %, in der Gruppe mit dem unfraktionierten Heparin dagegen bei 17,3 % dokumentiert ($p = 0{,}471$). Bei allen Patienten, die Tirofiban erhielten, wurde der Endpunkt bei 16,6 %, bei solchen ohne Tirofiban bei 16,4 % ($p = 0{,}896$) erreicht.

Auch bei den *Blutungskomplikationen* fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Größere Blutungen fanden sich sowohl in der Enoxaparin- als auch in der UFH-Gruppe bei 1,0 %. In der Enoxaparin-plus-Tirofiban-Gruppe bei 2,0 % und in der UFH-plus-Tirofiban-Gruppe bei 1,6 %.

> Nach diesen Ergebnissen sind Enoxaparin und unfraktioniertes Heparin bei Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt ohne Revaskularisationsmaßnahme gleich wirksam und sicher. Durch die zusätzliche Gabe von Tirofiban kann unabhängig vom gewählten Heparin-Präparat die Ereignisrate nicht reduziert werden.

Quelle

Cohen M. TETAMI: Treatment of enoxaparin and tirofiban in acute myocardial infarction. 75. Jahrestagung der American Heart Association Chicago, 19. November 2002.

Dr. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Koronare Herzkrankheit

Senkt ASS die Sterblichkeit nach koronarer Bypass-Operation?

In einer Beobachtungsstudie an über 5 000 KHK-Patienten, die sich einer koronaren Bypass-Operation unterzogen, wurde der Einfluss einer frühen postoperativen Gabe von Acetylsalicylsäure auf Sterblichkeit und ischämische Organkomplikationen untersucht. Die Behandlung wirkte sich auf beide Endpunkte günstig aus, ohne dass vermehrt Blutungskomplikationen auftraten.

Die koronare Bypass-Operation weist eine beträchtliche Rate tödlicher und nicht tödlicher Komplikationen auf. Da Thrombozyten eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Reperfusionsschäden spielen, kommen Thrombozytenfunktionshemmer, wie Acetylsalicylsäure, als Schutz vor den ischämischen Komplikationen in Betracht. Thrombozytenfunktionshemmer werden jedoch in der Regel vor einer Bypass-Operation abgesetzt – einerseits wegen des möglicherweise erhöhten Blutungsrisikos, andererseits aufgrund der Beobachtung, dass unmittelbar nach dem Eingriff Thrombozyten fehlen oder in ihrer Funktion gestört sind.

Jetzt wurde in einer prospektiven Longitudinalstudie untersucht, ob die frühe

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Gabe von Acetylsalicylsäure nach koronarer Bypass-Operation die Überlebensrate der Patienten verbessert.

An der multizentrischen Studie nahmen 5438 Patienten mit koronarer Herzkrankheit teil, die auf medikamentöse Therapien unzureichend ansprachen. Für alle war eine koronare Bypass-Operation geplant. Die Daten von 5065 Patienten konnten ausgewertet werden. 3001 Patienten hatten innerhalb von 48 Stunden nach der Operation zwischen 80 und 650 mg Acetylsalicylsäure erhalten. Diese Patienten mit früher postoperativer Acetylsalicylsäure-Gabe wurden mit den Patienten ohne frühe postoperative Acetylsalicylsäure-Gabe verglichen. Primärer Endpunkt war die Sterblichkeit der Patienten im Krankenhaus mehr als 48 Stunden nach dem Eingriff. Sekundärer Endpunkt war die Rate ischämischer Komplikationen in einzelnen Organen (Herz, Gehirn, Nieren und Gastrointestinaltrakt) im selben Zeitraum.

Während des Krankenhausaufenthalts starben 164 der 5065 Patienten (3,2 %). Alle Todesfälle waren auf ischämische Ereignisse zurückzuführen. Ein Viertel dieser Patienten starb bereits in den ersten 48 Stunden postoperativ: zwei Patienten mit und 41 ohne frühe Acetylsalicylsäure-Behandlung. Drei Viertel starben erst später: 40 Patienten mit früher (1,3 %) und 81 ohne frühe Acetylsalicylsäure-Gabe (4,0 %). Die Sterblichkeit ab 48 Stunden postoperativ (= primärer Endpunkt) war mit früher Acetylsalicylsäure-Therapie um 68 % gesenkt. Der Unterschied war signifikant.

Nicht tödliche ischämische Komplikationen an Herz, Gehirn, Nieren oder Gastrointestinaltrakt waren bei Patienten mit früher postoperativer Behandlung um rund 40 % seltener als bei Patienten ohne frühe Behandlung: Sie betrafen 9,4 % gegenüber 15,4 % der Patienten.

Insgesamt traten mit früher Acetylsalicylsäure-Gabe 43 % weniger tödliche oder nicht tödliche ischämische Ereignisse auf.

Insbesonders waren

- Herzinfarkte um 48 % (2,8 % gegenüber 5,4 %),
- Schlaganfälle um 50 % (1,3 % gegenüber 2,6 %),
- Nierenversagen um 74 % (0,9 % gegenüber 3,4 %) und
- Gastrointestinalinfarkte um 62 % (0,3 % gegenüber 0,8 %) reduziert.

Eine Acetylsalicylsäure-Gabe mehr als 48 Stunden nach der Operation verringerte dagegen die Sterblichkeit nicht signifikant.

Eine multivariate Analyse zeigte, dass die frühe Acetylsalicylsäure-Behandlung nicht mit einem erhöhten, sondern sogar mit einem erniedrigten Risiko für Blutungen, Gastritiden, Infektionen oder Beeinträchtigungen der Wundheilung einherging (relatives Risiko 0,63).

In dieser Studie führte die frühe postoperative Gabe von Acetylsalicylsäure nicht zu vermehrten Blutungen. Sie senkte die Sterblichkeit in überraschendem Ausmaß und verringerte ischämische Komplikationen auf breiter Front in verschiedenen Organen. Allerdings war die Studie nicht randomisiert und keine kontrollierte klinische Studie. Dennoch schlagen die Autoren aufgrund der Ergebnisse vor, eine frühe Acetylsalicylsäure-Therapie bei allen Patienten, die sich einer koronaren Bypass-Operation unterziehen und bei denen Acetylsalicylsäure nicht kontraindiziert ist, zu überlegen.

Quellen

Mangano DT for the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. N Engl J Med 2002;347:1309-17.

Topol EJ. Aspirin with bypass surgery – from taboo to new standard of care. N Engl J Med 2002;347:1359-60.

Susanne Wasielewski, Münster

Aus Forschung & Entwicklung

Proxysmale supraventrikuläre Tachykardie

Hohe Erfolgsrate mit Tecadenoson

Paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien, induziert bei elektrophysiologischen Untersuchungen, konnten mit dem Adenosin-Rezeptoragonisten Tecadenoson bei etwa 90 % der Patienten durchbrochen werden.

Das Arzneimittel der Wahl bei der Behandlung der paraoxysmalen supraventrikulären Tachykardie ist *Adenosin* (z. B. Adrekar®). Die Substanz wirkt über eine kurz anhaltende totale AV-Blockierung, wodurch der Reentry-Mechanismus durchbrochen wird. Adenosin wirkt aber *nicht selektiv* an A_1-Adenosin-Rezeptoren. Durch Aktivierung von A_2-Adenosin-Rezeptoren kann es zu einem Blutdruckabfall kommen, die Aktivierung von A_3-Adenosin-Rezeptoren kann einen Bronchospasmus auslösen.

Tecadenoson (CVT-510, CV Therapeutics) ist ein selektiver Agonist am A_1-Adenosin-Rezeptor. Im Rahmen der TEMPEST-Studie (Trial to evaluate the management of PSVT during electrophysiologic study with tecadenoson) wurde Tecadenoson in einer Plazebo-kontrollierten klinischen Studie bei 181 Patienten untersucht, bei denen nach einer dokumentierten paroxysmalen supraventrikulären Tachykardie

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

eine elektrophysiologische Untersuchung zum Zweck der Katheterablation durchgeführt wurde. Nach Provokation einer paroxysmalen supraventrikulären Tachykardie wurde Tecadenoson in fünf verschiedenen Dosierungen verabreicht, wobei die Initialdosis, wenn sie keinen Therapieerfolg zeigte, verdoppelt wurde.
Die Patienten erhielten folgende Dosierungen:

- 75 µg/150µg (A)
- 150 µg/300 µg (B)
- 300 µg/600 µg (C)
- 450 µg/900 µg (D)
- 900 µg/900µg (E)

Während durch Plazebo bei 7 % der Patienten die Rhythmusstörung durchbrochen werden konnte, fanden sich für die verschiedenen Dosisregime folgende Erfolgsraten:

- A: 50 %
- B: 59 %
- C: 90 %
- D: 83 %
- E: 87 %

In den Behandlungsgruppen C, D und E konnte die Rhythmusstörung sogar meist innerhalb einer Minute durchbrochen werden. *Blutdruckabfall* oder *Bronchospasmus* wurden nicht beobachtet, obwohl zehn Patienten mit Asthma bronchiale oder COPD (chronisch obstruktiver Lungenerkrankung) mit Tecadenoson behandelt wurden. Neun Patienten der Tecadenoson- und drei der Plazebo-Gruppe berichteten von Parästhesien, weitere Nebenwirkungen waren Flush, Tachykardie, Kopfschmerzen und Dyspnoe.

Quelle

Ellenbogen K. TEMPEST: Trial to evaluate the management of PSCT during electrophysiologic study with Tecadenoson. 75. Jahrestagung der American Heart Association, Chicago, 20. November 2002.

Dr. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Hemmung des Komplementsystems

Pexelizumab beeinflusst die Infarktgröße nicht

Bei der Schädigung des Herzmuskelgewebes durch einen frischen Myokardinfarkt spielen Entzündungsvorgänge und somit auch die Aktivierung des Komplementsystems eine Rolle. Die Gabe des Komplement-Inhibitors Pexelizumab bei Infarkt-Patienten, die medikamentös oder interventionell revaskularisiert wurden, verringert jedoch die Infarktgröße nicht.

Pexelizumab (Alexion Pharmaceuticals) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der das Komplementsystem hemmt, indem er an den Plasmafaktor C5 bindet und dessen Aktivierung verhindert. Mit einer Bolusinjektion kann die hämolytische Aktivität des Komplementsystems vier Stunden gehemmt werden.
In der CARDINAL-Studie (Complement and reduction of infarct size after angioplasty or lytics) wurde die Wirkung von Pexelizumab auf die Infarktgröße bei Patienten mit einem frischen Myokardinfarkt untersucht. Eingeschlossen in die Studie wurden 1 734 Infarkt-Patienten, von denen 920 fibrinolytisch und 814 interventionell revaskularisiert wurden.
Sie erhielten Pexelizumab beginnend mit einer Bolusdosis von 2,0 mg/kg über 10 Minuten. Bei einem Teil der Patienten wurde die Therapie mit 1,0 mg/kg als Infusion über 20 Stunden fortgeführt. Die Wirkung des Komplement-Inhibitors auf die Infarktgröße wurde anhand der CK-MB-Freisetzung über 72 Stunden ermittelt. Sekundäre Endpunkte der Studie waren klinische Ereignisse wie Tod, Herzinsuffizienz, kardiogener Schock oder Schlaganfall nach 3 Monaten.
In der fibrinolytisch behandelten Gruppe konnte für Pexelizumab keine signifikante Wirkung auf die Infarktgröße oder die klinischen Ereignisse dokumentiert werden. Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch bei den interventionell behandelten Patienten. Hier ergab sich jedoch eine signfikante Abnahme der Gesamtmortalität unter Pexelizumab, allerdings nur dann, wenn die Therapie nach der Bolusgabe als Infusion fortgeführt wurde.
Die Therapie mit dem Komplement-Inhibitor erwies sich insgesamt als sicher, insbesondere fand sich kein ehöhtes Infektionsrisiko.

Quelle

Granger CB, CARDINAL: Complement and reduction of infarct size after angioplasty or lytics. 75. Jahrestagung der American Heart Association, Chicago, 18. November 2002.

Dr. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Fluorchinolone

Nebenwirkungsstudien an humanen Tenozyten

Menschliche Tenozyten eignen sich für Untersuchungen zu Nebenwirkungen von Arzneimitteln, beispielsweise von Fluorchinolonen. Die Zellen reagierten in vitro hoch empfindlich auf niedrige Konzentrationen von Ciprofloxacin. In Konzentrationen, die therapeutischen Spiegeln entsprechen, zeigten die Zellen charakteristische Veränderungen bei der Synthese verschiedener Proteine. Die Ergebnisse der In-vitro-Untersuchungen korrespondierten gut mit Wirkungen, die an Sehnen von Hunden nach Ciprofloxacin-Behandlung beobachtet wurden. Weitere Untersuchungen mit Chinolonen und Glucocorticoiden sind im Gang.

Quelle

Shakibaei M, de Souza P, Stahlmann R. Effects of ciprofloxacin on human tenocytes in vitro depend on serum concentration in culture medium. 42. ICAAC, San Diego, 30. September 2002.

sh

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapiehinweise

Pneumokokken

Makrolid-Resistenz nimmt zu

Die Makrolid-Resistenz bei Pneumokokken hat in den letzten zehn Jahren von unter 3 % auf nunmehr 15 bis 20 % zugenommen.

Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) sind die häufigsten bakteriellen Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie. Außerdem verursachen sie akute Exazerbationen bei chronischer Bronchitis, Otitis media, Sinusitis und Meningitis. Schwere Pneumokokken-Infektionen gehen häufig mit einer Sepsis einher. Makrolide werden seit mehr als 40 Jahren in der Therapie eingesetzt. Zum Wirkungsspektrum gehören auch Pneumokokken. Seit Beginn der 90er Jahre ist in vielen Regionen ein Anstieg der Makrolid-Resistenz der Pneumokokken zu beobachten. Zur Beurteilung der zeitlichen Entwicklung der Resistenzlage wurden Daten von zehn Studien, die zwischen 1992 und 2002 durchgeführt wurden, analysiert. Von neun Studien wurden die MHK-Werte für Erythromycin und von einer Studie die für Clarithromycin ausgewertet.

Die Ergebnisse dieser Auswertung zeigen, dass die Makrolid-Resistenz von etwa 3 % im Jahr 1992 auf 15 bis 20 % in den Jahren 2000 bis 2002 gestiegen ist. Bei Kindern finden sich häufiger Makrolid-resistente Stämme als bei Erwachsenen. So betrug der Anteil Makrolid-resistenter Pneumokokken bei Patienten im Alter unter 16 Jahren 17,4 %. In einer weiteren Studie betrug der Anteil resistenter Stämme bei Säuglingen 22 %, bei Kindern im Alter von 2 bis 9 Jahren 13,2 %, bei Jugendlichen im Alter von 10 bis 19 Jahren 12,1 % und bei Erwachsenen über 20 Jahren 11,4 %. Erheblich sind auch die regionalen Unterschiede. In einer Studie mit 17 Zentren wurden Makrolid-resistente Stämme im Norden, Osten und Süden Deutschlands gefunden mit einer lokalen Resistenzrate zwischen 2 und 45 %. In sieben Zentren in der Mitte Deutschlands fanden sich dagegen keine resistenten Stämme.

Quelle

Kresken M, Braus J, Bagel S, Henrichfreise B. Was wissen wir über die Makrolidresistenz bei Streptococcus pneumoniae in Deutschland? Poster beim 7. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Berlin, 27. Februar bis 1. März 2003.

sh

Antimykotika

Caspofungin wirkt gegen Candida albicans im Biofilm

Das Echinocandin Caspofungin wirkt gut gegen Candida albicans in Biofilmen, während das Azolderivat Fluconazol keine Wirkung zeigte. In-vitro-Studien ergaben darüber hinaus einen additiven Effekt von Caspofungin und Amphotericin B.

Bei vielen Candida-albicans-Infektionen entstehen Biofilme, die nur sehr schwer zu behandeln sind. In verschiedenen In-vitro-Untersuchungen wurden die Wirkungen von Caspofungin, Amphotericin B und Fluconazol auf Candida-albicans-Biofilme untersucht. *Caspofungin* war in den In-vitro-Studien hoch aktiv gegen festsitzende Candida-albicans-Zellen innerhalb des Biofilms. Die zelluläre Morphologie und die Struktur des Biofilms wurden durch die Caspofungin-Behandlung deutlich verändert. Eine Vorbehandlung von Biomaterialien mit Caspofungin hemmte konzentrationsabhängig die Entwicklung eines Biofilms.

Amphotericin B wirkte in vitro gegen Candida albicans in Biofilmen vergleichbar gut wie Caspofungin, während *Fluconazol* keine Wirkung zeigte. Eine Kombination von Caspofungin mit Amphotericin B wirkte gegen die Pilze im Biofilm additiv, während die Zugabe von Fluconazol zu Amphotericin B die Amphotericin-B-Aktivität nicht veränderte. Dagegen *verringerte* Fluconazol die Aktivität von Caspofungin gegenüber Candida albicans in Biofilmen, während diese inhibitorische Fluconazol-Wirkung auf die Caspofungin-Aktivität nicht gesehen wurde, wenn Candida albicans frei in Lösung vorlag (also unter planktonischen Bedingungen). Dies deutet darauf hin, dass unter den verschiedenen Wachstumsbedingungen verschiedene Resistenzmechanismen der Pilze gegenüber den Antimykotika wirksam sind.

Quellen

Priv.-Doz. Dr. Georg Maschmeyer, 11. Post-ICAAC-Workshop, veranstaltet von Glaxo Smith Kline, San Diego, 1. Oktober 2002.

Bachmann SP, Vandewalle K, Ramage G, Patterson TF, et al. In vitro interactions between caspofungin and Candida albicans biofilms. 42. ICAAC, San Diego, 27. bis 30. September 2002.

Bachmann SP, Ramage G, Fothergill AW, Rinaldi MG, et al. Combination of antifungal agents against Candida albicans biofilms in vitro. 42. ICAAC, San Diego, 27. bis 30. September 2002.

sh

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Metastasiertes Mammakarzinom

Pegyliertes liposomales Doxorubicin

Das Anthracyclin Doxorubicin ist Bestandteil vieler Chemotherapie-Schemata zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms. Problematisch bei den Anthracyclinen ist insbesondere die Kardiotoxizität. Die pegylierte liposomale Darreichungsform des Anthracyclins Doxorubicin (Caelyx) zeigte in einer großen Phase-III-Studie gleiche Wirksamkeit wie konventionelles Doxorubixin bei geringerer Kardiotoxizität. In einer weiteren Studie war die liposomale Doxorubicin-Formulierung ebenso wirksam wie Vinorelbin. Im Januar 2003 wurde Caelyx zur Monotherapie des metastasierten Mammakarzinoms bei Patientinnen mit erhöhtem kardialem Risiko zugelassen.

Pegyliertes liposomales Doxorubicin versus konventionelles Doxorubicin

509 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die im metastasierten Stadium noch nicht chemotherapeutisch behandelt waren, bekamen randomisiert pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx) 50 mg/m^2 alle 4 Wochen oder konventionelles Doxorubicin in einer Dosierung von 60 mg/m^2 alle 3 Wochen. Primäre Endpunkte der Studie waren das progressionsfreie Überleben und die Kardiotoxizität.

Das progressionsfreie Überleben war in beiden Gruppen gleich: 6,9 Monate bei den Patientinnen, die die liposomale Darreichungsform bekamen, und 7,8 Monate in der Vergleichsgruppe (p = 0,99). Dabei war pegyliertes liposomales Doxorubicin signifikant weniger kardiotoxisch: Unter konventionellem Doxorubicin nahm bei 48 Patientinnen die linksventrikuläre Auswurffraktion ab (davon zeigten 10 sichtbare Symptome einer Herzinsuffizienz), unter der liposomalen Formulierung nahm die Auswurffraktion nur bei 10 Patientinnen ab, wobei sich bei keiner dieser Patientinnen Symptome einer Herzinsuffizienz äußerten.

Noch deutlichere Unterschiede zeigten sich bei einem Vergleich der Kardiotoxizität bei Patientinnen mit *erhöhtem kardialem Risiko* (Tab. 1). Ab einer kumulativen Dosis von 450 mg/m^2 stieg das Kardiotoxizitätsrisiko bei der Gabe von konventionellem Doxorubicin deutlich, während unter der pegylierten liposomalen Formulierung bis zu einer kumulativen Dosis von 1000 mg/m^2 keine Zunahme der Toxizität beobachtet wurde.

Folgende Nebenwirkungen waren unter konventionellem Doxorubicin ebenfalls häufiger:

- Alopezie (66 % vs. 20 %)
- Übelkeit (53 % vs. 37 %)
- Erbrechen (31 % vs. 19 %)

Unter pegyliertem liposomalem Doxorubicin waren unter anderem *Hautreaktionen* (48 % vs. 2 %) und *Stomatitis* (22 % vs. 15 %) häufiger. Unter den Hautreaktionen ist auch das Auftreten des *Hand-Fuß-Syndroms* (palmar-plantare Erythrodysästhesie, PPE) subsumiert. Je nach Schweregrad äußert sich dieses in einem leichten Erythem an Fußsohlen und Handinnenflächen bis hin zu Blasenbildung und Ulzerationen, die zu infektiösen Komplikationen führen können. Die Vorgehensweise beim Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms wird in der Fachinformation beschrieben, meist ist eine Verzögerung der nächsten Infusion nötig. Aber auch die Patienten müssen über Vorsichtsmaßnahmen informiert sein, zum Beispiel Kontakt mit heißem Wasser und enge Kleidung vermeiden oder bei ersten Anzeichen wie Rötung kühlen und den Arzt informieren.

Liposomales pegyliertes Doxorubicin bei Taxan-refraktären Patientinnen

In einer weiteren Phase-III-Studie wurde liposomales pegyliertes Doxorubicin mit anderen zytotoxischen Substanzen bei Patientinnen mit sehr weit fortgeschrittenem Mammakarzinom verglichen. 301 Patientinnen, die nicht auf eine Therapie mit Taxanen angesprochen hatten, bekamen randomisiert pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx) alle vier Wochen oder wahlweise Vinorelbin 30 mg/m^2 wöchentlich beziehungsweise Mitomycin C 10 mg/m^2 an Tag 1, Vinblastin 5 mg/m^2 an den Tagen 1 und 21 alle 6 bis 8 Wochen, wobei 87 % der Patientinnen im Vergleichsarm schließlich Vinorelbin bekamen, sodass man eigentlich von einem Vergleich pegyliertes liposomales Doxorubicin mit Vinorelbin sprechen kann.

Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben unterschieden sich nicht zwischen beiden Gruppen.

Bei einer retrospektiven Subgruppenanalyse ergab sich, dass Patientinnen, die *nicht mit Anthracyclinen vorbehandelt* waren, signifikant länger progressionsfrei unter Doxorubicin (4,96 vs.

Tab. 1. Kardiotoxizität unter Doxorubicin und pegyliertem liposomalem Doxorubicin bei Patientinnen mit erhöhtem kardialem Risiko

	Patientinnen [n]	Kardiale Ereignisse	Hazard-Ratio (HR)
Alter > 55 Jahre			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	159	6	
„Normales" Doxorubicin	152	18	2,04
Mit Anthracyclinen vorbehandelt			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	38	1	
„Normales" Doxorubicin	40	11	7,27
Anderen kardiale Risikofaktoren			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	122	5	
„Normales" Doxorubicin	121	21	2,7

Pharmakokinetik – Imitation einer Dauerinfusion

Durch die Verpackung von Doxorubicin in einen Phospholipid-haltigen Carrier (Liposomen) und die zusätzliche Pegylierung ergibt sich eine Pharmakokinetik wie bei einer Dauerinfusion von Doxorubicin, sprich keine Plasmaspiegelspitzen und eine lange Verweildauer im Plasma. Für Doxorubicin als Dauerinfusion verabreicht ist eine verringerte Kardiotoxizität bekannt, die Schwellendosis (maximal applizierbare Gesamtdosis mit akzeptablem kardialem Risiko) liegt für die Dauerinfusion bei etwa 700 mg/m^2 gegenüber 450 bis 500 mg/m^2 bei normaler Infusionsdauer/Bolusgabe. Bei einer Dauerinfusion besteht aber eine erhöhte Gefahr für Paravasationen, welche insbesondere bei Doxorubicin zu massiven Nekrosen führen.

1,91 Monate) überlebten. Diese Überlegenheit sollte allerdings weiter durch *prospektive Studien* belegt werden.

Die Verträglichkeit der zytotoxischen Therapien war akzeptabel, unter Vinorelbin traten häufiger Neutropenien, Übelkeit und Erbrechen auf, unter Doxorubicin häufiger Haut- und Schleimhauttoxizität. Als bemerkenswert wurde aufgenommen, dass keine Alopezie auftrat. Keine Patientin musste wegen kardialer Toxizität die Behandlung abbrechen.

Für zukünftige Strategien sind möglicherweise Hinweise interessant, dass eine Dosierung von Doxorubicin 40 mg/m^2 anstatt 50 mg/m^2 alle 4 Wochen bei gleicher Wirksamkeit deutlich besser verträglich ist.

Caelyx hat nun die Zulassung für die *Monotherapie* des metastasierten Mammakarzinoms erhalten. In diesem Brustkrebs-Stadium sind aber häufig auch Kombinationstherapien nötig. Durch den Einsatz verschiedener Chemotherapie-Schemata konnte die Überlebenszeit beim Mammakarzinom nach Auftreten des ersten Rezidivs in den letzten 25 Jahren deutlich verlängert werden. Trotzdem sollte bedacht werden, dass die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms einen *palliativen* Ansatz hat. Die Belastung durch die Zytostatika sollte also die Belastung durch die Erkrankungssymptome nicht übersteigen.

Quelle

Prof. Dr. Carsten Bokemeyer, Tübingen, Prof. Dr. Manfred Kaufmann, Frankfurt, Priv.-Doz. Dr. Hans-Joachim Lück, Hannover, Priv.-Doz. Dr. Gunter von Minckwitz, Frankfurt, Prof. Dr. Siegfried Seeber, Essen. Einführungspressekonferenz „Die neue nebenwirkungsarme Alternative – Caelyx beim metastasierten Mammakarzinom“, München, 24. Januar 2003, veranstaltet von Essex Pharma GmbH.

Bettina Polk, Stuttgart

Niedermolekulare Heparine

Certoparin postoperativ gleich wirksam wie UFH

Das niedermolekulare Heparin Certoparin ist mindestens gleich gut wirksam wie unfraktioniertes Heparin (UFH) zur Prophylaxe der tödlichen Lungenembolie nach Operationen. Krebspatienten und Traumapatienten haben bei Operationen ein stark erhöhtes Risiko für Lungenembolien und Tod.

Die Wirksamkeit von Certoparin (Mono-Embolex®; 1 x tgl. 3000 I. E.) zur *Prophylaxe von tödlichen Lungenembolien* nach verschiedenen Operationen mit einer Dauer länger als 30 min wurde in einer großen Studie mit etwa 23000 Patienten mit unfraktioniertem Heparin (UFH) verglichen (5000 I. E. 3 x tgl.). Die Studienteilnehmer waren alle über 40 Jahre alt. Der Endpunkt tödliche Lungenembolie wurde jeweils durch Autopsie bestätigt, weiterer Endpunkt war die Gesamtmortalität.

Die Anzahl tödlicher Lungenembolien lag bei 0,15 % mit Certoparin und 0,17 % mit UFH. Nicht tödliche Lungenembolien traten zu 0,06 % beziehungsweise 0,03 % auf. Insgesamt starben unter Certoparin-Therapie 1,44 % der Patienten und mit unfraktioniertem Heparin 1,29 %. Certoparin einmal täglich subkutan zeigte damit eine gleichwertige antithrombotische Wirksamkeit und Verträglichkeit wie dreimal täglich unfraktioniertes Heparin.

Aus einer Subgruppenanalyse ging hervor, dass die über 6000 Patienten mit *malignen Erkrankungen* bei einem operativen Eingriff ein signifikant erhöhtes Risiko für eine tödliche Lungenembolie oder Tod hatten. Tödliche und nicht tödliche Lungenembolien waren bei Krebspatienten etwa viermal häufiger. Möglicherweise profitieren diese Patienten von einer intensivierten, verlängerten Prophylaxe.

In der Untergruppe der *Traumapatienten* (n = 1580) traten bis 14 Tage nach der Prophylaxe mit Certoparin in 0,63 % tödliche Lungenembolien auf, mit UFH in 0,51 %. Es starben insgesamt 4,81 % im Vergleich zu 3,09 % der Patienten. Auch Traumapatienten hatten damit ein wesentlich erhöhtes Risiko für Komplikationen.

Empfohlen wird eine *verlängerte Thromboseprophylaxe* für Hochrisikogruppen. In einer Studie mit Certoparin (1 x tgl. 3000 I. E. s. c.) bei 310 Patienten mit Gelenkersatz oder Operationen nach Knochenbrüchen wurde eine 14-tägige Behandlung gefolgt von Plazebo mit einer Certoparin-Behandlung über 42 Tage verglichen. Dabei traten mit Plazebo 17 tiefe Venenthrombosen auf (11,4 %) und mit Certoparin 7 (4,3 %). In der Langzeit-Certoparin-Gruppe trat zusätzlich eine Lungenembolie auf, in der 14-Tage-Gruppe eine Lungenembolie mit tiefer Venenthrombose. Insgesamt wurde das Risiko für tiefe Venenthrombosen durch die verlängerte Prophylaxe wesentlich reduziert.

Quelle

Prof. Dr. Sylvia Haas, München, Prof. Dr. Dr. Gerhard Kolb, Lingen, Prof. Dr. Job Harenberg, Mannheim, Satellitensymposium „Modernes Thrombosemanagement“, veranstaltet von Novartis im Rahmen der 47. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V., Innsbruck, 17. Februar 2003.

Alexandra Hennemann, Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Hypertonie

Kombinationspräparate können die Compliance verbessern

Nach wie vor gelingt bei vielen Patienten mit Hypertonie keine befriedigende Senkung der Blutdruckwerte zumindest auf unter 140/90 mm Hg. Sinnvolle Kombinationstherapien, ausreichende Dosierungen sowie die Unterstützung der Patienten-Compliance unter anderem durch einfache Einnahme sind für die erfolgreiche Therapie des Bluthochdrucks wichtig.

Zurzeit werden nur bei weniger als einem Viertel der Patienten mit Hypertonie durch die medikamentöse antihypertensive Therapie die Zielwerte für den Blutdruck von 140/90 mm Hg oder darunter erreicht. Bei zusätzlichen Risikofaktoren sind jedoch noch niedrigere Zielwerte sinnvoll. Einige Gründe sind mangelhafte Therapieregime, Unterdosierung – zum Beispiel von Diuretika – und Non-Compliance der Patienten aus verschiedenen Gründen.

Bei unzureichender Blutdruckeinstellung soll statt einer starken Dosiserhöhung des Basistherapeutikums eine Kombinationstherapie bevorzugt werden. Kombinationspräparate mit einmal täglicher Einnahme können die Compliance steigern, vor allem bei Hochrisiko-Patienten, die mehrere weitere Arzneimittel (z. B. Lipidsenker, Antidiabetika) einnehmen müssen.

Die Deutsche Hochdruckliga empfiehlt in ihren aktuellen Leitlinien für die Therapie der Hypertonie seit November 2002 neben Betablockern, Diuretika, Calciumantagonisten und ACE-Hemmern auch Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor-(AT_1-)Blocker zur Mono- und Kombinationstherapie der Hypertonie. Besonders Patienten mit Nephropathie, Herzinsuffizienz oder ausgeprägter Linksherzhypertrophie oder mit metabolischem Syndrom profitieren von der Therapie mit ACE-Hemmern und AT_1-Antagonisten.

Zur antihypertensiven Therapie ist zum Beispiel der AT_1-Blocker Valsartan (Diovan®) zugelassen. Die zunächst empfohlene Dosierung liegt bei 80 mg pro Tag. Bei unzureichender Wirkung kann bei einigen Patienten mit einmal täglich 160 mg Valsartan eine weitere Blutdrucksenkung erreicht werden. Zugelassen ist auch eine fixe Kombination aus 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid (CoDiovan®). Zur Zulassung eingereicht ist außerdem die Kombination von 160 mg Valsartan mit 25 mg Hydrochlorothiazid.

In noch laufenden Studien werden weitere Aspekte der antihypertensiven Therapie mit Valsartan untersucht:

- ABCD-2V-Studie (Appropriate blood pressure control in diabetes trial – part 2 with valsartan), zur Verminderung von Organschäden durch Diabetes mellitus mit Valsartan. Mit Ergebnissen wird im Jahr 2003 gerechnet.
- VALIANT (Valsartan in acute myocardial infarction), zur Reduktion der Mortalität bei essentieller Hypertonie mit Valsartan im Vergleich zu Amlodipin, Ergebnisse werden im Jahr 2004 erwartet.
- VALUE (Valsartan antihypertensive longterm use evaluation) zum Nutzen von Valsartan, ACE-Hemmern oder einer Kombination aus beidem nach einem Herzinfarkt. Ergebnisse werden ebenfalls 2004 erwartet.

Quellen

Dr. Peter Buehlmeyer, Basel, Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Ernst Mutschler, Mainz, Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld, „Pressegespräch CoDiovan® 160 mg/12,5 mg“, veranstaltet von Novartis, Nürnberg, 19. Dezember 2002.

Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. http://www.awmf-online.de oder http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/index.html

Fachinformation CoDiovan®. Novartis Pharma, April 2002.

Alexandra Hennemann, Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber
Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz
Prof. Dr. Dr. Gerhard Thews †

Redaktion
Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich),
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Alexandra Hennemann, Bettina Polk

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen
Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-2 42

Anzeigenvertretung
Bayern, Baden-Württemberg: Presse- und Verlagsbüro Sagemüller, Dipl.-Ing. Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (0 83 95) 9 28-28, Fax (0 83 95) 76 44. Alle anderen Bundesländer: Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (0 52 41) 23 46 88-1, Fax (0 52 41) 23 46 88-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 21 vom 1. 1. 2003

Abonnenten-Service
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 10 61, D-70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-3 53/3 52/3 57, Telefax (07 11) 25 82-2 90

Bezugsbedingungen
Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“ jährlich € 39,60, sFr 63,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 26,40, sFr 42,20. Einzelheft 7 €,–, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Textteil: Dr. Susanne Heinzl, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Anzeigenteil:
N.N., Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden.
Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

© 2003 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung
Karl Weinbrenner & Söhne GmbH & Co, Druckerei und Verlag, Fasanenweg 18, 70771 Leinfelden-Echterdingen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart