

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von  
H. C. Diener  
K. Kochsiek  
E. Mutschler  
J. Schölmerich  
C. Unger

-  Icatibant
-  Nichtalkoholische Fettlebererkrankungen
-  Leitlinien der Antibiotikatherapie der Infektionen an Kopf und Hals
-  Langwirksames oder schnellwirksames Opioid als postoperative Bedarfsmedikation?
-  Antipsychotika der ersten und zweiten Generation im Vergleich



# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913  
27. Jahrgang · Heft 4  
April 2009

## Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Essen  
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg  
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt  
Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich, Regensburg  
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

## Gründungs-Herausgeber

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

## Redaktion

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

## Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München  
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln  
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt  
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg  
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen  
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München  
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz  
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. Markus M. Lerch, Greifswald  
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz  
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin  
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg  
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim  
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg  
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen  
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg  
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin  
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg  
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

## Gelistet in:

Chemical Abstracts  
LA-Med geprüft 2008  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

## Editorial

Kurt Kochsiek, Würzburg

**Therapie der Herzinsuffizienz nur medikamentös?** 107

**Die „Arzneimitteltherapie“ online – jetzt auch im Volltext** 108

## Neue Arzneimittel in der Diskussion

Markus Magerl, Birgit Keßler, Marcus Maurer, Berlin, und Annemarie Musch, Stuttgart

**Icatibant** 109

Behandlung akuter Schwellungsanfälle des hereditären Angioödems (HAE)

## Übersicht

Henryk Dancygier, Offenbach

**Nichtalkoholische Fettlebererkrankungen** 115

**Zertifizierte Fortbildung** 123



## Consensus

Pierre Federspil (Hrsg.)

**Leitlinien der Antibiotikatherapie der Infektionen an Kopf und Hals** 125

Konsensusbericht, im Auftrag des Präsidiums der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

## Fragen aus der Praxis

**Langwirksam oder schnellwirksam?** 143

## Referiert & kommentiert

**Therapiehinweise** 146

**Kongresse, Symposien, Konferenzen** 152

**Impressum** 154

## Therapie der Herzinsuffizienz nur medikamentös?

Die Herzinsuffizienz ist die häufigste „Herzkrankheit“. Ihre Ursache ist die nachlassende Kontraktionskraft des Herzmuskels, in der Regel vor allem des linken Ventrikels, mit weitreichenden Rückwirkungen auf den gesamten Organismus, so dass die Herzinsuffizienz zu Recht zu den systemischen Allgemeinerkrankungen gezählt wird. Diese Zusammenhänge sind jedoch erst seit Mitte des vergangenen Jahrhunderts nach und nach bekannt geworden.

Schon der Erstbeschreiber der Digitalispflanze, der Tübinger Botaniker und Arzt *Leonhard Fuchs*, wies bereits 1582 auf die – vermeintliche – diuretische Wirkung der Digitalisblätter hin. Auch für *William Withering*, dem wir als Resultat seiner beispielhaft gründlichen und sorgfältigen klinischen Beobachtungen die erste umfangreiche Beschreibung der Wirkung von Digitalis verdanken, stand die diuretische Wirkung im Vordergrund, obwohl er die kardialen Nebenwirkungen der Glykosidtherapie, wie Bradykardie und Extrasystolie, genau beschrieben hat. Erst Mitte des 19. Jahrhunderts wies der Berliner Kliniker *Ludwig Taube* erstmals auf eine kontraktionssteigernde Wirkung von Digitalis hin. Diese Beobachtung wurde in der Folgezeit tierexperimentell bestätigt. Seitdem standen für nahezu ein Jahrhundert positiv-inotrop wirkende Medikamente, vor allem Digitalis und Strophanthin, im Zentrum der Therapie der Herzinsuffizienz. Da sich die Symptome der Herzinsuffizienz, vor allem die Dyspnoe, zuerst bei Belastung bemerkbar machten, gehörte ferner die körperliche Schonung bis zur strengen Bettruhe zum festen Bestandteil der Therapie. In einem weit verbreiteten Lehrbuch der Inneren Medizin wird noch Anfang der 80er Jahre strenge körperliche Schonung bis zur Bettruhe zur Therapie empfohlen.

In klinischen Beobachtungen war nun aber schon seit längerem aufgefallen, dass jugendliche Patienten mit Herzinsuffizienz, beispielsweise im Rahmen einer dilatativen Kardiomyopathie, körperliche Belastungen deutlich symptomärmer leisten können als alte Patienten mit vergleichbarem hämodynamischem Schweregrad. Als Ursache fand sich eine altersabhängige gestörte Endothelfunktion, deren Grundlage inzwischen molekularbiologisch geklärt werden konnte. Auch in der Skelettmuskulatur konnten altersabhängige Veränderungen nachgewiesen werden. Damit treffen die peripheren Kompensationsmechanismen der Herzinsuffizienz wie Vasokonstriktion, Hypervolämie, neurohumorale Stimulation usw. bei jungen und alten Patienten auf unterschiedlich reagierende Gefäße und Skelettmuskeln, was die abweichende klinische Symptomatik erklärt.

In jüngster Zeit konnte dann in einzelnen, allerdings noch kleinen klinischen Studien gezeigt werden, dass gerade bei älteren Patienten, neben der medikamentösen Therapie und den allgemeinen Maßnahmen, durch ein adaptiertes körperliches Training eine deutliche Besserung der Leistungsfähigkeit, der Pumpfunktion und der Sauerstoffaufnahme erreicht werden kann. Es scheint, dass die körperliche Belastung Gefäßendothel und Skelettmuskulatur „verjüngt“. Als ein Nebeneffekt fand sich eine günstige Beeinflussung der Thromboseneigung und eine Verbesserung der motorischen Koordination mit günstigen Auswirkungen auf die häusliche Autonomie der alten Patienten. Die neuen Befunde sprechen schon jetzt dafür, dass die in den vergangenen Jahrzehnten schon gelockerte Empfehlung für körperliche Schonung bei der Therapie der Herzinsuffizienz durch ein dosisadaptiertes körperliches Training noch weiter gelockert werden kann.

Prof. em. Dr. Dr. h.c. mult. Kurt Kochsiek,  
Würzburg

# Die „Arzneimitteltherapie“ online – jetzt auch im Volltext

Bei den renommierten internationalen Fachzeitschriften ist sie schon länger Standard und auch wir wurden von unseren Lesern immer wieder danach gefragt und haben sie uns selbst gewünscht: eine Website mit der Möglichkeit, die Volltexte der Zeitschrift online zu lesen. Denn nicht immer ist das Heft, aus dem man gerade eine Information benötigt, greifbar, während Online-Arbeitsplätze inzwischen fast allgegenwärtig sind.

Zunächst mussten wir uns aus technischen Gründen darauf beschränken, die Inhaltsverzeichnisse der Hefte im Internet zu veröffentlichen. Seit kurzem ist sie nun online: die modernisierte Website der „Arzneimitteltherapie“ (AMT). Unter [www.arzneimitteltherapie.de](http://www.arzneimitteltherapie.de) finden Sie wie bisher eine heftweise Inhaltsübersicht. Als Abonnent(in) haben Sie nun aber auch die Möglichkeit, die Inhalte der Hefte online abzurufen und nach Wunsch im HTML- oder im PDF-Format zu lesen – und zwar bereits zum Erscheinungstermin der Druckversion. Das Archiv reicht bis Anfang 2003 zurück.

Um die Möglichkeit des Volltextzugriffs nutzen zu können, ist eine einmalige Registrierung erforderlich. Falls Sie bereits online an unserer zertifizierten Fortbildung teilgenommen haben, können Sie sich mit diesen Zugangsdaten anmelden. Sonst melden Sie sich mit Ihrer E-Mail-Adresse und einem selbst gewählten Kennwort an. Kurz darauf erhalten Sie eine Bestätigungs-E-Mail; durch Anklicken des dort genannten Links wird die Anmeldung abgeschlossen, und schon können Sie die Beiträge des aktuellen Hefts online lesen oder über die Volltext-, Titel- oder Autorensuche nach speziellen Artikeln suchen. Vielleicht möchten Sie auch einfach im Archiv stöbern. Eine Anregung dazu bieten unter anderem die Serien zur

evidenzbasierten Medizin, mit Fragen aus der Praxis und zur Pharmakovigilanz, deren Beiträge wir in eigenen Verzeichnissen für Sie zusammengestellt haben. Nach der Anmeldung haben Sie auch unmittelbaren Zugang zur „zertifizierten Fortbildung“. Hier können Sie den Fragebogen zum aktuellen Fortbildungsartikel ausfüllen, die Lösungen früherer Fragebögen ansehen und sich einen Überblick über Ihre bereits mit der „Arzneimitteltherapie“ erworbenen Zertifikate verschaffen.

Ergänzt wird unser Online-Angebot durch einen Kongresskalender und eine Linksammlung, die allen Besuchern der Website offen stehen.

Wir würden uns freuen, wenn Sie das erweiterte Online-Angebot der „Arzneimitteltherapie“ (AMT) rege nutzen. Teilen Sie uns mit, was Ihnen besonders gefällt (oder was wir vielleicht noch besser machen können). Unabhängig davon, ob Sie die „Arzneimitteltherapie“ nun lieber im Print oder online lesen – unser Anliegen ist auch weiterhin, Ihnen umfassende und objektive Informationen über Arzneimittel und deren rationalen Einsatz zur Verfügung zu stellen.

Die Redaktion der „Arzneimitteltherapie“



# Icatibant

## Behandlung akuter Schwellungsanfälle des hereditären Angioödems (HAE)

Markus Magerl, Birgit Keßler, Marcus Maurer, Berlin, und Annemarie Musch, Stuttgart

Icatibant ist ein selektiver kompetitiver Bradykinin-B<sub>2</sub>-Rezeptorantagonist. Der Arzneistoff ist seit dem 11. Juli 2008 zugelassen für die symptomatische Behandlung akuter Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel. In zwei Phase-III-Studien wurde die Wirksamkeit von Icatibant in der Therapie mäßig schwerer bis schwerer kutaner abdominaler Attacken bei Patienten mit HAE untersucht, und zwar im Vergleich zu Tranexamsäure bzw. Placebo. Die Zeit bis zur Symptombesserung, primärer Studienendpunkt, war für Icatibant im Vergleich zu Tranexamsäure signifikant verkürzt.

Die Substanz besitzt ein günstiges Sicherheitsprofil. Die Applikation erfolgt subkutan.

*Arzneimitteltherapie 2009;27:109–13.*

Das hereditäre Angioödem (HAE) ist eine seltene, autosomal-dominant vererbte Erkrankung [1]. In Deutschland gibt es nach Schätzungen etwa 1 000 Patienten mit hereditärem Angioödem, wobei das Krankheitsbild vermutlich noch zu selten diagnostiziert wird und die Dunkelziffer dementsprechend hoch ist. Die Betroffenen leiden an wiederkehrenden Attacken subkutaner oder submuköser Schwellungen. Die Schwellungen entwickeln sich meist allmählich über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden und gehen unbehandelt in den folgenden 48 bis 72 Stunden zurück. Besonders häufig betroffen sind das Gesicht und die Extremitäten sowie der Gastrointestinaltrakt und der Genitalbereich. Wesentlich seltener kommt es zu Schwellungen im Oropharynx und im Kehlkopfbereich; diese Attacken sind jedoch lebensbedrohlich. Die lebenslange Erkrankung manifestiert sich meist bereits im Kindesalter. Die Attackenfrequenz und Symptomstärke variieren individuell sehr stark, bei unbehandelten Patienten können die Attacken alle 7 bis 14 Tage auftreten. In der Pubertät und im jungen Erwachsenenalter wird häufig eine Verschlechterung des Krankheitsbilds beobachtet.

Die Attacken treten meist ohne erkennbaren Grund auf. Auslöser können jedoch mechanische Belastung, Traumen, psychischer Stress, Infektionskrankheiten und bei Frauen Estrogene (z. B. Schwangerschaft, Einnahme oraler Kontrazeptiva) sein.

Die Ursache des hereditären Angioödems ist ein angeborener C1-Esterase-Inhibitor(C1-INH)-Mangel aufgrund von Mutationen im C1-INH-Gen auf dem Chromosom 11. Es werden klassischerweise zwei Typen des hereditären C1-INH-Mangels unterschieden:

■ Typ I (klassische Form, 85% der Fälle) ist auf einen Defekt der C1-INH-Synthese zurückzuführen. Die C1-INH-Serumkonzentration ist deutlich erniedrigt.

■ Typ II (variante Form, 15% der Fälle) beruht auf einem C1-INH-Funktionsdefekt. Die C1-INH-Serumkonzentration ist normal oder teilweise erhöht, die Aktivität des C1-INH ist deutlich erniedrigt.

Hinzu kommt inzwischen eine oft als Typ III bezeichnete Form der Erkrankung. Hier weisen die Patienten normale Serumkonzentrationen und eine normale C1-INH-Aktivität auf. Bei einem Teil der Patienten kann eine Mutation im Faktor-XII-Gen nachgewiesen werden. Häufig betroffen sind Frauen; es wird ein Zusammenhang mit Estrogenen vermutet [2].

C1-INH ist ein Serin-Protease-Inhibitor, der die Aktivierung des Komplementsystems sowie die Startphase des Kallikrein-Kinin- und des fibrinolytischen Systems hemmt (Abb. 1).

In Studien wurde gezeigt, dass im Rahmen der Schwellungsattacken bei Patienten mit hereditärem Angioödem diese Systeme aktiviert sind; es entstehen verschiedene vasoaktive Mediatoren. Als entscheidender Mediator für die gesteigerte Gefäßpermeabilität und die Symptome des hereditären Angioödems kristallisierte sich hierbei Bradykinin heraus [3].

Bradykinin ist ein Nonapeptid, dessen Effekte überwiegend über den konstitutiv exprimierten Bradykinin-Rezeptor B<sub>2</sub> vermittelt werden. Dieser G-Protein-gekoppelte Oberflächenrezeptor kommt in den meisten Geweben vor. Nach Liganden-Bindung und Rezeptor-Aktivierung kommt es in Endothelzellen über eine Phospholipase-C-abhängige Freisetzung von Inositolphosphat, einen Anstieg von intrazel-

Dr. med. Markus Magerl, Dr. med. Birgit Keßler, Prof. Dr. med. Marcus Maurer, Klinik für Dermatologie, Allergie-Centrum-Charité, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, E-Mail: Marcus.Maurer@charite.de

Dr. rer. nat. Annemarie Musch, Bebelstr. 104, 70193 Stuttgart

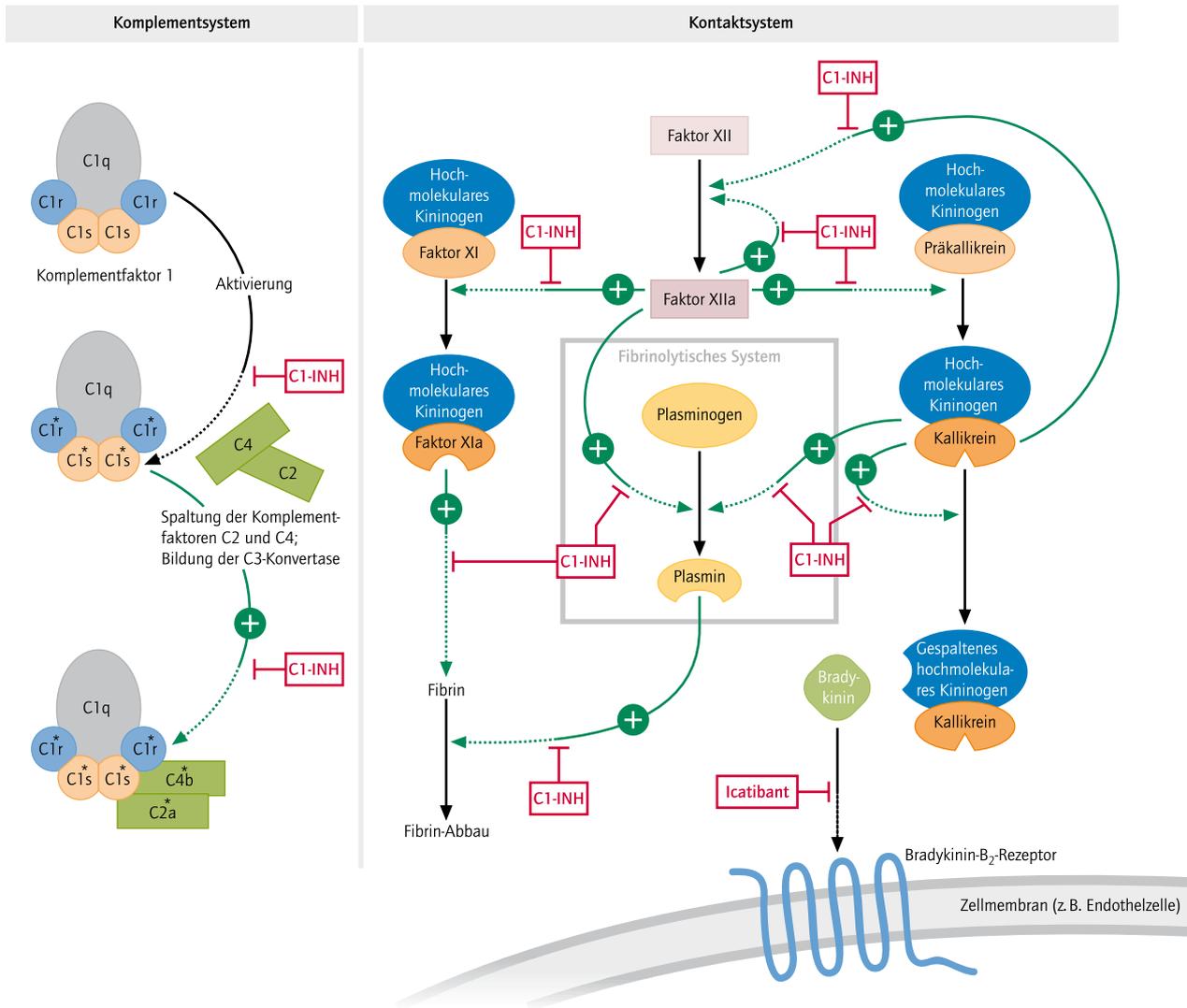


Abb. 1. Physiologische Wirkung des C1-Esterase-Inhibitors (C1INH) auf das Komplement- und das Kontaktsystem [nach 1]

C1-INH hemmt die Aktivierung des Komplementsystems, er verhindert die Aktivierung des Komplementfaktors 1 (C1), der am Beginn des klassischen Wegs der Komplementaktivierung steht. Über den aktivierten Komplementfaktor 1 werden im Fall der Aktivierung (gekennzeichnet durch Sternchen an den einzelnen Molekülen) die Faktoren C2 und C4 gespalten; die Spaltprodukte C2b und C4a lagern sich zusammen und bilden die C3-Konvertase, die wiederum den Faktor C3 spaltet. Komplementfragmente wie C3a können dann beispielsweise über die Bindung an Endothelzellen zur Vasodilatation und zu gesteigerter Gefäßpermeabilität führen.

C1-INH hemmt weiterhin die Startphase des Kallikrein-Kinin- und des fibrinolytischen Systems. Von entscheidender Bedeutung für die Pathogenese des hereditären Angioödems ist im Rahmen der Aktivierung des Kontaktsystems die Freisetzung von Bradykinin durch die Spaltung von hochmolekularem Kininogen: Bradykinin führt über die Bindung an seinen Rezeptor (Bradykinin-B<sub>2</sub>-Rezeptor) auf Endothelzellen zu Vasodilatation und gesteigerter Gefäßpermeabilität.

lulärem Ca<sup>2+</sup> und eine Stimulation der Phospholipase A<sub>2</sub> zur Aktivierung des Arachidonsäure-Metabolismus und zur Freisetzung vasoaktiver Substanzen (z. B. NO, Prostaglandine): Die Folgen sind Vasodilatation, gesteigerte Gefäßpermeabilität und Schmerzen.

Die Therapie von Patienten mit hereditärem Angioödem umfasst die Behandlung akuter Attacken und die Prophylaxe neuer Attacken (Tab. 1).

Die Therapie der Wahl bei behandlungsbedürftigen akuten Attacken – insbesondere im Bereich des Pharynx und Larynx oder im Gastrointestinaltrakt – war bislang die i. v. Substitution des C1-INHs (Berinert® P). Zur Komponenten-Substitution kann notfalls auch Fresh-frozen Plasma (FFP) eingesetzt werden, allerdings werden mit dem C1-INH auch Substrate des Komplement- und Kininsystems infundiert, die via Aktivierung vasoaktiver Peptide zu einer Exazerba-

tion der Attacke führen können. Am 11. Juli 2008 wurde in den EU-Ländern der Bradykinin-B<sub>2</sub>-Rezeptorantagonist Icatibant (Firazyr®) zur symptomatischen Behandlung akuter Attacken eines hereditären Angioödems bei Erwachsenen (mit C1-INH-Mangel) zugelassen. Icatibant ist seit dem 24. September 2008 in Deutschland im Handel verfügbar.

## Pharmakologie

### Pharmakodynamik

Das synthetisch hergestellte Dekapeptid Icatibant ist ein selektiver kompetitiver Bradykinin-B<sub>2</sub>-Rezeptorantagonist mit einer ähnlichen Tertiärstruktur wie Bradykinin (Abb. 1) [4]. Icatibant antagonisiert damit bei Patienten mit einer akuten Attacke eines HAE die Bradykinin-vermittelte

Tab. 1. Akuttherapie und Prophylaxe von Schwellungsattacken bei Patienten mit hereditärem Angioödem (HAE)

Substanz	Wirkungsmechanismus
<b>Akuttherapie</b>	
C1-INH-Konzentrat (Berinert® P)	C1-INH-Substitution
Icatibant (Firazyr®)	Bradykinin-B <sub>2</sub> -Rezeptor-antagonist
Fresh-frozen Plasma	Komponenten-Substitution
<b>Prophylaxe</b>	
<b>Kurzzeittherapie (meist vor operativen Eingriffen oder zahnärztlichen Behandlungen)</b>	
C1-INH-Konzentrat (Berinert® P, keine Zulassung für diese Indikation) *	C1-INH-Substitution
Androgene wie Danazol (Danatrol®, in Deutschland nicht mehr im Handel)	Stimulation der C1-INH-Synthese
Fresh-frozen Plasma	Komponenten-Substitution
<b>Langzeittherapie</b>	
Androgene wie Danazol (Danatrol®, in Deutschland nicht mehr im Handel) **	Stimulation der C1-INH-Synthese
Tranexamsäure (z. B. Cyklokapron®) §	Antifibrinolytikum: Hemmung der Bindung von Plasminogen an Fibrin oder Fibrinogen, die fibrinspaltende Wirkung von Plasmin wird gehemmt

\*Die Gabe von C1-INH-Konzentrat als Kurzzeitprophylaxe wird im aktuellen Consensus-Algorithmus [Bowen T, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008 Jan;100(1 Suppl 2):S30–40. Review. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema] empfohlen, eine Zulassung für diese Indikation liegt laut Fachinformation vom Juni 2008 nicht (mehr) vor

\*\*Bei der Behandlung können erhebliche Nebenwirkungen auftreten (z. B. Gewichtszunahme, Depressionen, Virilisierung bei Frauen, Hypertonie, Erhöhung des LDL-Cholesterol-Werts, Leberschäden)

§Zurückhaltende Empfehlung durch den aktuellen Consensus-Algorithmus vor allem vor und während der Pubertät

Vasodilatation, die gesteigerte Gefäßpermeabilität und die Schmerzentstehung.

## Pharmakokinetik

Die Daten zur Pharmakokinetik von Icatibant stammen aus Studien mit Gesunden und Patienten, die Icatibant intravenös oder subkutan erhielten [4].

Tab. 2. Pharmakokinetik von Icatibant [nach 4]

Absolute Bioverfügbarkeit	97 % nach subkutaner Injektion
Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{max}$ )	Etwa 0,5 h
Verteilungsvolumen (Steady State)	20 bis 25 l
Plasmaproteinbindung	44 %
Clearance	Etwa 15 bis 20 l/h*
Plasmahalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ), terminale	Etwa 1 bis 2 h

\*Es gibt Hinweise auf einen altersbezogenen Rückgang der Clearance: bei älteren Patienten (75–80 Jahre) ergibt sich demnach eine um 50 bis 60 % höhere Exposition verglichen mit Patienten im Alter von 40 Jahren

Wichtige pharmakokinetische Daten von Icatibant sind in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Das Dekapeptid wird überwiegend proteolytisch zu inaktiven Metaboliten abgebaut, die größtenteils mit dem Urin ausgeschieden werden.

Zur Anwendung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung liegen nur begrenzt Daten vor, eine Dosisanpassung scheint jedoch nicht erforderlich zu sein. Pharmakokinetische Daten bei Kindern liegen nicht vor, ebenso keine Untersuchungen zum Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik. Die Daten deuten darauf hin, dass das Geschlecht und das Gewicht keinen erheblichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Icatibant haben.

## Wirksamkeit

In zwei internationalen, doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studien wurde die Wirksamkeit von Icatibant in der Behandlung mäßig schwerer bis sehr schwerer kutaner und abdominaler Attacken bei Patienten mit hereditärem Angioödem untersucht [4, 5].

In den Studien (FAST-1 und FAST-2, For angioedema subcutaneous treatment) wurde Icatibant (30 mg s. c., n=63) mit Placebo (n=29) bzw. Tranexamsäure (3x2 Tabletten à 500 mg über 2 Tage, n=38) verglichen. Die europäische Arzneimittelagentur hatte Tranexamsäure als Vergleichssubstanz empfohlen, da sie in manchen europäischen Ländern standardmäßig in dieser Indikation eingesetzt wird.

Die Behandlung weiterer Attacken erfolgte mit Icatibant in einer sich anschließenden offenen Studienphase. In beiden Studien wurden Patienten mit Larynxattacken von Beginn an offen mit Icatibant behandelt.

Primärer Endpunkt war in beiden Studien die Zeit bis zur ersten Symptombesserung der ersten Attacke nach Gabe der Studienmedikation, gemessen mithilfe einer visuellen Analogskala (0=keine Symptome; 100=maximal ausgeprägte Symptome). Für den primären Endpunkt wurde hierbei jeweils nur die Besserung eines Symptoms, das heißt die Besserung des Hauptsymptoms eines Patienten, berücksichtigt (Hautschwellung, Bauchschmerzen oder Hautschmerzen). Symptombesserung war definiert als die Zeit zwischen der Gabe der Studienmedikation und der ersten dokumentierten Besserung der Symptome um einen Wert zwischen 21 (für Patienten mit einem Ausgangswert von 30 mm) und 30 mm (für Patienten mit einem Ausgangswert von 100 mm).

In beiden Studien war die Zeit bis zur Symptombesserung der ersten Attacke bei der Gabe von Icatibant kürzer als bei der Gabe von Tranexamsäure oder Placebo (Tab. 3). Der Unterschied im primären Endpunkt war für den Vergleich Icatibant versus Tranexamsäure signifikant, gegenüber Placebo wurde kein signifikanter Unterschied gezeigt.

Zu den Zeitpunkten 4 und 12 Stunden nach der Gabe der Studienmedikation wurden sowohl für den Vergleich Icatibant versus Tranexamsäure als auch für den Vergleich gegenüber Placebo signifikante Unterschiede ermittelt (Tab. 3).

In beiden Studien wurden insgesamt 36 Patienten mit insgesamt 61 Larynxattacken mit Icatibant behandelt. Die Ergebnisse waren ähnlich wie die bei Patienten mit kutanen

Tab. 3. Wirksamkeit von Icatibant in der Behandlung mäßig schwerer bis sehr schwerer Attacken bei Patienten mit hereditärem Angioödem, Ergebnisse von zwei randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studien (Plazebo, Tranexamsäure; Auswahl) [nach 4, 5]

	FAST-2			FAST-1		
	Icatibant	Tranexamsäure	p-Wert	Icatibant	Plazebo	p-Wert
Patienten der ITT-Gruppe [n]	36	38		27	29	
Basiswert auf der visuellen Analogskala zur Bewertung der Symptomschwere [mm]	63,7	61,5		69,3	67,7	
Primärer Endpunkt: mediane Zeit bis zum Einsetzen der Symptombesserung [Stunden]	2,0	12,0	< 0,001	2,5	4,6	0,142
Mediane Änderung zwischen Basiswert und 4 Stunden [mm]*	-41,6	-14,6	Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: -27,8 (95%-KI -39,4; -16,2) < 0,001	-44,6	-23,5	Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: -22,3 (95%-KI -36,1; -9,3) 0,002
Mediane Änderung zwischen Basiswert und 12 Stunden [mm]	-54,0	-30,3	Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: -24,1 (95%-KI -33,6; -14,8) < 0,001	-53,9	-41,0	Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: -14,0 (95%-KI -27,7; -0,3) 0,046
Mediane Zeit bis zum Einsetzen der Symptombesserung, alle Symptome [h]* <sup>§</sup>						
Bauchschmerzen	1,6	3,5	0,026	2,0	3,3	0,056
Hautschwellung	2,6	18,1	0,001	3,1	10,2	0,039
Hautschmerzen	1,5	12,0	0,003	1,6	9,0	0,007
Mediane Zeit bis zur Regression der Symptome, nach Angabe des Patient [h]*	0,8	7,9	< 0,001	0,8	16,9	< 0,001
Mediane Zeit bis zum fast vollständigen Abklingen der Symptome [h]*	10,0	51,0	< 0,001	8,5	23,3	0,069

95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat; \*Sekundärer Endpunkt; <sup>§</sup> im primären Endpunkt wurde jeweils nur ein Hauptsymptom berücksichtigt

oder abdominalen Attacken. Die erste Symptombesserung trat bei den meisten Patienten nach weniger als einer Stunde ein.

Die Wirksamkeitsdaten, die in der offenen Studienphase erhoben wurden, waren denen der doppelblinden Phase ähnlich. Insgesamt wurden 118 Patienten mit insgesamt 597 Attacken in der offenen Studienphase mit Icatibant behandelt. Zur Behandlung der meisten Attacken reichte auch in dieser Studienphase eine einmalige Applikation von Icatibant aus (FAST-1: 89,3%; FAST-2: 90,9%). Im Unterschied zur doppelblinden Studienphase war hier die Mehrfachgabe von Icatibant erlaubt: bis zu 3 Injektionen zu je 30 mg/Tag oder bis zu 8 Injektionen zu je 30 mg innerhalb von 4 Wochen.

### Verträglichkeit

Die meisten Patienten, die Icatibant in klinischen Studien erhielten, zeigten Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Erythem, Schwellung, Wärmegefühl, Brennen, Jucken und/oder Hautschmerzen). Die Reaktionen waren meist leicht und vorübergehend und klangen ohne weitere Maßnahmen ab. Weitere häufige unerwünschte Wirkungen ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ) umfassten:

- Übelkeit, Bauchschmerzen
- Schwächegefühl
- Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
- Ausschlag
- Verstopfte Nase
- Erhöhter Creatinphosphokinase-Wert im Blut, anomale Leberfunktionswerte

### Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Icatibant mit anderen Arzneistoffen sind unwahrscheinlich.

In In-vitro-Studien wurde gezeigt, dass Icatibant nicht über das Cytochrom-P450(CYP)-Enzymsystem abgebaut wird und kein Inhibitor wichtiger CYP-P450-Isoenzyme wie CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4 ist und CYP1A2 und 3A4 nicht induziert.

### Indikation, Dosierung, Einsatz und Handhabung

Den Angaben der europäischen Arzneimittelagentur zufolge ist Icatibant zugelassen zur symptomatischen Behandlung akuter Attacken eines hereditären Angioödems bei

Erwachsenen mit C1-INH-Mangel. Die empfohlene Dosis von 30 mg Icatibant muss von medizinischem Fachpersonal subkutan, vorzugsweise im Abdominalbereich, injiziert werden. Bei ungenügender Wirksamkeit der ersten Dosis ist nach 6 Stunden eine erneute Injektion möglich. Sollte auch diese nicht ausreichend wirksam sein, kann nach weiteren 6 Stunden eine dritte Injektion erfolgen. Zu beachten ist, dass maximal 3 Injektionen innerhalb von 24 Stunden gegeben werden dürfen.

Vorsicht ist geboten

- bei Patienten mit akuter ischämischer Herzkrankheit oder instabiler Angina pectoris (möglicherweise Verschlechterung der Herzfunktion und Verminderung der Durchblutung der Herzkranzgefäße) sowie
- bei Patienten in den Wochen nach einem Schlaganfall (möglicherweise Antagonisierung der neuroprotektiven Spätphasenwirkung von Bradykinin durch den Bradykinin-B<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten Icatibant).

Ein geringfügiger bis mäßiger Einfluss von Icatibant auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ist möglich.

### Kosten der Therapie oder eines Therapiezyklus

Die reinen Arzneimittelkosten für Icatibant betragen pro Behandlung mit der empfohlenen Dosis von 30 mg Icatibant 2017,05 Euro (Klinikpreis inkl. Mehrwertsteuer).

Die Kosten für das C1-INH-Konzentrat Berinert® P betragen für eine Person mit 75 kg Körpergewicht 2005,63 Euro (Klinikpreis inkl. Mehrwertsteuer; Dosierung von 20 E/kg KG).

### Zusammenfassung, Bewertung, Fazit

Die Therapie der Wahl bei behandlungsbedürftigen akuten HAE-Attacken war in den letzten 30 Jahren die i. v. Substitution des C1-INH (Berinert® P). Mit der Zulassung des Bradykinin-B<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten Icatibant (Firazyr®) eröffnet sich erstmals eine Behandlungsalternative, die sich in einigen Punkten von der bisherigen Therapie unterscheidet:

- Icatibant greift am Endpunkt der Kallikrein-Kinin-Kaskade an und hemmt die Wirkung des Hauptmediators der Symptome, Bradykinin
- Icatibant ist die erste subkutane Behandlungsform von HAE-Attacken (keine i. v. Applikation mehr notwendig)
- Icatibant ist kein Blutprodukt, daher entfällt die Dokumentationspflicht gemäß dem Transfusionsgesetz

Weitere Charakteristika von Icatibant sind:

- Icatibant kann bei allen Formen von HAE-Attacken eingesetzt werden (kutan, abdominal, laryngeal)
- Schneller Wirkungseintritt
- Verkürzung der Dauer von HAE-Attacken
- Icatibant ist auch bei wiederholten Attacken wirksam
- Günstiges Sicherheitsprofil
- Lagerung bei Raumtemperatur möglich

Icatibant ist – trotz der subkutanen Applikation und der Abgabe als Fertigspritze – ausdrücklich nicht zur Selbstverabreichung bestimmt. Wie Ärzte und Patienten mit dieser Einschränkung umgehen, wird sich mit der Zeit zeigen.

In den klinischen Studien hat sich Icatibant als gut wirksam erwiesen. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Symptombesserung ist in der FAST-2 Studie von 12 Stunden (aktive Kontrolle Tranexamsäure) auf 2 Stunden (Icatibant) hochsignifikant verkürzt. In der FAST-1 Studie zeigt sich unter Icatibant eine vergleichbare Zeit bis zum Einsetzen der Symptombesserung (2,5 Stunden), allerdings erreichte dieser primäre Endpunkt wegen des günstigen Placebo-Wertes keine statistische Signifikanz. Die übrigen Daten beider Phase-III-Studien zeigen gute Übereinstimmung bezüglich der Werte für Icatibant.

In der Fachinformation heißt es unter Anwendungsgebiete wörtlich: „Firazyr® ist für die symptomatische Behandlung akuter Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen (mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel) indiziert.“ Icatibant wurde bei HAE Typ I und II geprüft. Es ist also daher davon auszugehen, dass sich der Einschub in Klammern „mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel“ auf den quantitativen (Typ 1) wie auch auf den qualitativen (Typ 2) Mangel bezieht. Diese Formulierung schließt streng genommen den bisher noch etwas unscharf definierten HAE-Typ 3 aus, dessen Pathomechanismus nicht auf einem C1-INH-Defekt beruht, ebenso weitere Formen des Angioödems, die nicht mit einem C1-INH-Defekt einhergehen (z. B. ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme).

Ebenso wie Berinert® P sollte Icatibant nur bei gesicherter Diagnose angewandt werden. Bei Patienten, die erstmalig mit Angioödem (ohne positive Familienanamnese) vorgestellt werden, sollte zunächst mit Antihistaminika und gegebenenfalls mit Glucocorticoiden behandelt werden, da histaminvermittelte Angioödeme (oft mit juckenden Quaddeln einhergehend) eine ausgesprochen häufige Erkrankung sind. Sollte es auch nach wiederholter Gabe zu einer Progredienz der Schwellung und keinem eindeutigen Stagnieren oder Rückgang unter dieser Therapie kommen, kann ein Therapieversuch mit C1-INH oder Icatibant durchgeführt werden.

### Icatibant – treatment of acute attacks of hereditary angioedema

Skin swellings are the most frequent symptoms in hereditary angioedema arising out of C1-inhibitor deficiency. This protein regulates the complement and coagulation cascade as well as the fibrinolytic and kinin pathways. Although other angioedemas respond to antihistamines, glucocorticoids, and epinephrine, these agents are ineffective in angioedema caused by C1-INH deficiency.

Icatibant (Firazyr®) is a specific and selective inhibitor of the bradykinin B<sub>2</sub> receptor. The novel synthetic decapeptide (that is structurally similar to bradykinin) is used in the treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE). The safety and efficacy of Icatibant were demonstrated in two independent phase III clinical trials. Icatibant is available in a ready-to-use pre-filled syringe for subcutaneous administration.

Keywords: Hereditary angioedema, HAE, bradykinin, Icatibant, C1-esterase-inhibitor

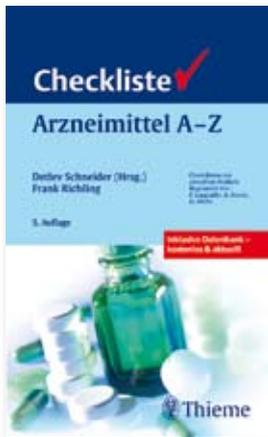
### Literatur

1. Zuraw BL. Hereditary Angioedema. N Engl J Med 2008;359:1027–36.
2. Bork K, Gül D, Hardt J, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. Am J Med 2007;120:987–92.
3. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, et al. Plasma bradykinin in angio-oedema. Lancet. 1998;351:1693–7.
4. Fachinformation Firazyr®; Stand Juli 2008.
5. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/firazyr/H-899-en6.pdf>

**Checkliste Arzneimittel A-Z**

Herausgegeben von Detlev Schneider und Frank Richling. 5., überarbeitete und erweiterte Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart 2008. XII, 754 Seiten. Kunststoff. 34,95 Euro.

Das vorliegende Buch erscheint seit 2002 bereits in der 5. Auflage, die nun komplett überarbeitet wurde. Zusätzlich zu dieser Ausgabe kann der Leser nach einer kostenfreien Online-Registrierung eine regelmäßig aktualisierte Datenbank gleich mitbenutzen. Das Buch ist in drei große Kapitel eingeteilt, die jeweils alphabetisch aufgebaut sind und sich auch farblich voneinander abgrenzen, so dass man langwieriges Suchen vermeiden kann.



Das erste Kapitel beinhaltet die medikamentöse Therapie von häufig vorkommenden Krankheiten, im zweiten Kapitel werden etwa 580 Wirkstoffe beschrieben, und im dritten Kapitel findet man nützliche Zusatzinformationen, beispielsweise über Arzneimitteltherapie bei Niereninsuffizienz oder Kontaktadressen von Giftinformationszentralen. Aufgrund des knappen Formats werden zahlreiche Abkürzungen verwendet, die jedoch praktischerweise gleich zu Beginn des Buchs in einem Abkürzungsverzeichnis erläutert werden. Ein Studien- und Handelsnamenregister ergänzt den Inhalt des Buchs. Das Konzept der Autoren, die Pharmakotherapie einerseits nach Erkrankungen zu ordnen und andererseits die wichtigsten Informationen zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Wirkungsmechanismus der Arzneistoffe (einschließlich schweizerischer und

österreichischer Handelsnamen) auch in alphabetischer Reihenfolge zu präsentieren, ist dabei für den klinisch tätigen Arzt sehr hilfreich. Auch Angaben über Tagestherapiekosten fehlen nicht und ermöglichen ein preisbewusstes Einsetzen von Medikamenten. Die Datenbank, die der Käufer des Buchs kostenlos nutzen kann, liefert nach Anmeldung ebenfalls schnelle Informationen über die gesuchten Wirkstoffe oder Handelsnamen. Insgesamt findet man in der vorliegenden Checkliste alle wesentlichen und gängigen Wirkstoffe, allerdings könnte die Liste noch durch einige der neueren Substanzen, beispielsweise den Cholesterol-Resorptionshemmer Ezetimib und den Aldosteron-Antagonisten Eplerenon, ergänzt werden. Das vorliegende Buch ist sehr praktisch für den klinischen Alltag, da es kompakte Informationen knapp, aber gut verständlich vermittelt und dem vielbeschäftigten Arzt durch seinen systematischen Aufbau das schnelle Auffinden und Nachlesen der gewünschten Informationen erleichtert.

Dr. Barbara Grün,  
Heidelberg

**Kompodium der Psychiatrischen Pharmakotherapie**

Von Otto Benkert und Hanns Hippus. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2009. XXIV, 714 Seiten, 7 Abbildungen. Softcover. 34,95 Euro.

Das Kompodium der Psychiatrischen Pharmakotherapie von Benkert/Hippus gilt zu Recht als unverzichtbar für jeden Psychiater. Insgesamt überzeugt das Werk vor allem durch seine Vollständigkeit und Vielfalt. Sowohl für den alltäglichen praktischen Anspruch in der Klinik als auch für theoretische und wissenschaftliche Fragestellungen ist es von großem Nutzen.

Im Vergleich zur 6. Auflage wurde die Übersichtlichkeit durch Einführung der verschiedenen Farbakzente deutlich verbessert. Allerdings sind die Farbumterschiede zum Teil zu gering, wodurch sich manche Kapitel



schlecht voneinander abgrenzen lassen.

Die Leseanweisung auf der Innenseite des Umschlags erleichtert den Umgang mit dem Buch. Die Kapitelteilung ist übersichtlich und die Aufnahme des Kapitels „Medikamente zur Behandlung von Bewegungsstörungen in der Psychiatrie“ eine sinnvolle Ergänzung. Wie auch schon bei den früheren Ausgaben sind vor allem die Interaktions- und Nebenwirkungstabellen im klinischen Alltag sehr nützlich. Nach wie vor fehlt leider eine tabellarische Übersicht der Rezeptorprofile der Neuroleptika, wie sie für die Antidepressiva vorhanden ist.

Ob die Informationen zu Symptomen, Pathomechanismen und nichtpharmakologischen Therapieansätzen in einem Buch zur Pharmakotherapie sinnvoll sind, bleibt strittig. Leider vergrößern diese den Umfang des Buchs unnötig und machen es unhandlich für die Kitteltasche. Mit steigender Zahl an Psychopharmaka bleibt es nicht aus, dass die Seitenzahl zukünftig zunehmen wird. Dann wäre eine Aufteilung auf zwei Bände wünschenswert.

Dr. med. Karolina Leopold,  
Dresden

# Nichtalkoholische Fettlebererkrankungen

Henryk Dancygier, Offenbach

Das Spektrum der nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen (NAFLD) umfasst die Steatose, die Steatohepatitis (NASH), die Steatofibrose und die Zirrhose sowie in manchen Fällen das hepatozelluläre Karzinom. NAFLD sind als hepatische Komponente des metabolischen Syndroms die häufigsten Lebererkrankungen in westlichen Ländern und die häufigste Ursache für Aminotransferaserhöhungen unklarer Genese. Von zentraler pathogenetischer Bedeutung sind das viszerale abdominale Fettgewebe und die Insulinresistenz. Die Behandlung entspricht in den meisten Fällen der Behandlung des metabolischen Syndroms und beinhaltet eine Gewichtsreduktion sowie eine optimale Blutzuckereinstellung. Die Verbesserung der Insulinsensitivität durch Thiazolidindione – auch bei Nichtdiabetikern – ist ein vielversprechender, pathogenetisch begründeter Therapieansatz. Die derzeitige Datenlage rechtfertigt allerdings noch nicht den Einsatz von Glitazonen bei NAFLD außerhalb von Studien. Die Adipositaschirurgie bleibt Patienten mit einer Adipositas permagna vorbehalten. Sie führt nicht nur zur Gewichtsabnahme, sondern beeinflusst auch pathophysiologisch bedeutsame metabolische Veränderungen, die zu NAFLD führen.

**Schlüsselwörter:** Nichtalkoholische Fettlebererkrankungen, nichtalkoholische Steatohepatitis, metabolisches Syndrom, Insulinresistenz

*Arzneimitteltherapie 2009;27:115–22.*

## Definition

Der Terminus „nichtalkoholische Fettlebererkrankungen (NAFLD)“ beschreibt Leberveränderungen, die histologisch alkoholtoxischen Leberschädigungen ähneln oder gleichen, ohne dass jedoch, nach gründlicher Anamnese und klinischer Untersuchung, ein nennenswerter Alkoholkonsum ( $> 20\text{--}25$  g/Tag) vorliegt. Das Spektrum der NAFLD umfasst die Steatose, die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH), die Steatofibrose und die Leberzirrhose. Immer häufiger wird auch über das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms im Gefolge einer NAFLD berichtet [11, 12, 13, 25].

## Epidemiologie

70 bis 95% der adipösen Patienten mit einem langjährig bestehenden Body-Mass-Index (BMI)  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> haben eine Fettleber, 9 bis 30% eine NASH und 7 bis 16% eine Leberzirrhose [10]. Die Prävalenz der NAFLD in der Allgemeinbevölkerung westlicher Industrienationen wird auf 20 bis 25% geschätzt, die der NASH auf 2 bis 3% [5, 25]. In einer Populations-basierten Kohortenstudie aus den USA wurde kürzlich gezeigt, dass die Inzidenz der NASH deutlich zugenommen hat. Lag sie zwischen 1980 und 1985 noch bei  $4,2/10^5$ /Jahr, betrug sie zwischen 1995 und 1999 bereits  $38/10^5$ /Jahr [1]. Während früher adipöse Frauen als besonders NASH-gefährdet angesehen wurden, zeigen neuere Untersuchungen, dass auch normalgewichtige Männer und übergewichtige Kinder NASH-Läsionen aufweisen können

[4, 28]. Etwa zwei Drittel aller Patienten mit unklarer Erhöhung der Aminotransferasenwerte im Serum weisen histologisch die Merkmale einer NAFLD auf, die damit die häufigste Leberveränderung in diesem Patientenkollektiv ist. Etwa 70% aller bisher als kryptogen eingestuftten Leberzirrhosen sind auf dem Boden einer NAFLD entstanden.

## Ätiologie

In westlichen Ländern liegt bei nahezu 90% der Patienten mit NAFLD ein *metabolisches Syndrom* vor, als dessen hepatische Komponente die NAFLD gilt (Tab. 1) [21]. Risikofaktoren für die Entwicklung der NAFLD sind Adipositas (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), Hyperglykämie ( $\geq 110$  mg/dl), Hyperinsulinämie, Hypertriglyzeridämie ( $\geq 150$  mg/dl) und ein systolischer Blutdruck  $> 130$  mmHg. Interessanterweise stellen erhöhte Serumkonzentrationen der Alanin-Aminotransferase (ALT, GPT) keinen eigenständigen Risikofaktor für das Vorliegen einer NAFLD dar [5].

Das Risiko für die Entwicklung einer NAFLD und deren Progression (Fibrose, Zirrhose) nimmt mit der Anzahl der Komponenten des metabolischen Syndroms und dem Grad der Insulinresistenz zu. Prävalenz und Schweregrad der NAFLD korrelieren insbesondere mit dem Ausmaß der *viszeralen Adipositas*, die sich einfach und zuverlässig mittels des Tail-

Prof. Dr. med. Henryk Dancygier, Klinikum Offenbach gGmbH, Akademische Lehrkran-  
kenhaus der Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Starkenburgring 66, 63069 Offen-  
bach, E-Mail: hdancygier@klinikum-offenbach.de

lenumfangs abschätzen lässt. Zwischen dem Grad der Leberverfettung und dem Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang (waist-to-hip ratio) besteht eine signifikante Korrelation. Auch bei Nichtadipösen und Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2 ist die NAFLD eng mit metabolischen Störungen wie beispielsweise Insulinresistenz, Hypertriglyzeridämie und Hyperurikämie assoziiert. Insbesondere bei Normalgewichtigen kann die Entwicklung einer NAFLD diesen metabolischen Veränderungen vorangehen [19]. Die Beziehungen zwischen *Diabetes mellitus* und der Leber sind komplex. 25 bis 75% der Patienten mit NASH leiden an einem Diabetes mellitus Typ 2 oder an Vorstufen der

Tab. 1. Ursachen und Risikofaktoren der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD/NASH)

<p><b>Metabolisches Syndrom</b> (<math>\geq 2</math> der nachfolgenden Veränderungen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abdominale Adipositas (Taillenumfang bei Männern &gt; 102 cm, bei Frauen &gt; 88 cm)</li> <li>- Triglyceride &gt; 150 mg/dl</li> <li>- HDL &lt; 40 mg/dl bei Männern und &lt; 50 mg/dl bei Frauen</li> <li>- Blutdruck <math>\geq 130/85</math> mm Hg</li> <li>- Nüchtern-Blutzucker <math>\geq 110</math> mg/dl</li> </ul> <p><b>Diabetes mellitus Typ 2</b></p> <p><b>Chronische Hepatitis C</b></p> <p><b>Polyzystisches-Ovar-Syndrom (PCOS)</b></p> <p><b>Schweres obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom</b></p> <p><b>Magen-Darm-chirurgische Eingriffe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jejuniolealer Bypass</li> <li>- Ausgedehnte Dünndarmresektion</li> <li>- Pankreatiko-Duodenektomie</li> <li>- Gastroplastik</li> </ul> <p><b>Medikamente<sup>a</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amiodaron</li> <li>- Glucocorticoide</li> <li>- Nifedipin</li> <li>- Trimethoprim/Sulfamethoxazol</li> <li>- Tamoxifen</li> <li>- Synthetische Estrogene</li> <li>- Hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART)</li> <li>- Isoniazid</li> <li>- Chloroquin</li> <li>- Irinotecan</li> <li>- Oxaliplatin</li> </ul> <p><b>Totale parenterale Ernährung</b></p> <p><b>Verschiedenes (Einzelfallberichte)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Weber-Christian-Erkrankung</li> <li>- A-<math>\beta</math>-Lipoproteinämie</li> <li>- Morbus Wilson</li> <li>- Tyrosinämie</li> <li>- Gliedmaßendystrophie</li> <li>- Lipodystrophie</li> <li>- Dünndarmdivertikulose mit bakterieller Überwucherung</li> <li>- Hypothalamisch-hypophysäre Funktionsstörungen</li> <li>- Citrin-Mangel</li> <li>- Typ-2-Citrullinämie</li> <li>- Chananin-Dorfman Syndrom<sup>b</sup></li> </ul> <p><b>Idiopathisch</b></p>
--

<sup>a</sup> Genaue Angaben zur Häufigkeit der medikamentös-induzierten NASH fehlen. Der kausale Zusammenhang ist in den meisten Berichten ebenfalls nicht gesichert.

<sup>b</sup> Das Chananin-Dorfman Syndrom (Myopathie, Leberverfettung, Ichthyose, Katarakt und Hypoakusie) ist eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Speichererkrankung neutraler Lipide, vermutlich Folge einer ABDH5-Mutation.

Zuckerkrankheit. Eine Leberzirrhose wird bei Diabetikern viermal so häufig angetroffen wie bei Nichtdiabetikern. Die meisten Typ-2-Diabetiker sind auch übergewichtig, und im Einzelfall ist es nicht möglich, die pathogenetische Wertigkeit jedes einzelnen Risikofaktors separat abzuschätzen. Die Kombination aus Diabetes mellitus und Adipositas scheint aber mit einem größeren NASH-Risiko behaftet zu sein als jede Erkrankung für sich allein.

Neben metabolischen Veränderungen sind *Medikamente* als Auslöser steatohepatitischer Reaktionen in Erwägung zu ziehen. Allerdings ist der kausale Zusammenhang zwischen Steatohepatitis und zahlreichen hierfür angeschuldigten Medikamenten nicht in allen Fällen gesichert. Gut dokumentiert sind die hepatischen Nebenwirkungen des jodhaltigen Antiarrhythmikums Amiodaron. Aufgrund der sehr langen Halbwertszeit sind Amiodaronspiegel im Serum noch Monate nach Beendigung der Therapie messbar. Seine Akkumulation in der Leber kann dazu führen, dass die steatohepatitischen Läsionen auch nach Absetzen der Therapie noch fortschreiten.

Verfettungen der Leber werden regelhaft bei der chronischen Hepatitis-C-Infektion gesehen. Während der HCV-Genotyp 3 direkte steatogene Wirkungen entfaltet, fördert der HCV-Genotyp 1 die Entstehung einer Insulinresistenz und hierüber eine Leberverfettung [30].

In den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts durchgeführte chirurgische Eingriffe zur Behandlung der Adipositas per magna wie der jejunioleale Bypass, ausgedehnte Dünndarmresektionen mit Kurzdarmsyndrom oder die Gastroplastik waren in bis zu 25% der Fälle von Fettleberhepatitiden, zum Teil mit akutem Leberversagen und tödlichem Ausgang, gefolgt.

In Einzelfällen wurde über das Vorkommen einer Fettleberhepatitis bei Morbus Weber-Christian, A- $\beta$ -Lipoproteinämie, Lipodystrophie, Gliedmaßendystrophie, Dünndarmdivertikulose und hypothalamisch-hypophysären Funktionsstörungen berichtet. Hinter der histologischen Diagnose einer Steatohepatitis im Kindes- und Jugendalter kann sich gelegentlich ein Morbus Wilson verbergen.

In **Tabelle 1** sind die verschiedenen Ursachen und Risikofaktoren der nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen zusammengefasst.

## Pathogenese

Eine Verfettung von Leberparenchymzellen tritt auf, wenn Synthese und/oder Zufuhr von Neutralfetten deren hepatischen Abbau oder Abtransport übersteigen. Die genaue Pathogenese der NASH ist nach wie vor ungeklärt. Sicher ist, dass zahlreiche Faktoren wie unter anderem Insulinresistenz, Leberzellverfettung, Endotoxine, proinflammatorische Zytokine, oxidativer Stress, Alterationen der Mitochondrien, apoptotische Vorgänge sowie genetische Faktoren gemeinsam zur Ausbildung der verschiedenen Krankheitsbilder der NAFLD beitragen. Warum es im einen Fall nur zur einfachen Steatose, im anderen aber auch zu nekroinflammatorischen und fibrotischen Veränderungen kommt, ist nicht bekannt.

Zentrale pathogenetische Bedeutung besitzt die Insulinresistenz – vor allem im Fettgewebe und in der Skelettmus-

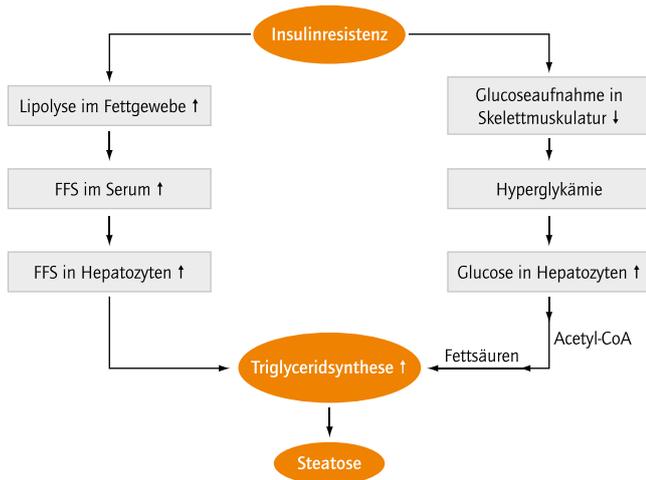


Abb. 1. Die Insulinresistenz im Fettgewebe und in der Skelettmuskulatur führt zu einer vermehrten hepatischen Triglyceridsynthese und zur Leberverfettung. FFS: Freie Fettsäuren

kulatur –, die zur Anhäufung von Triglyceriden in der Leber führt (Abb. 1) [7]:

- Beim Gesunden hemmt Insulin im Fettgewebe die Hormon-sensitive Lipase und dadurch die Hydrolyse von Triglyceriden sowie die Freisetzung freier Fettsäuren (FFS). Eine vermehrte *viszerale* Adipozytenmasse und die bei Insulinresistenz enthemmte Aktivität der Hormonsensitiven Lipase führen zu verstärkter Triglycerid-Hydrolyse und tragen zu den erhöhten Plasmaspiegeln der FFS, vor allem im portalvenösen Blut, bei. Folge ist eine vermehrte Aufnahme von FFS in die Hepatozyten.
- Die Insulinresistenz der Skelettmuskulatur führt aufgrund der verminderten muskulären Aufnahme von Glucose über eine Hyperglykämie zu einer vermehrten Aufnahme von Glucose in die Hepatozyten (Abb. 1).

Da bei Patienten mit NAFLD/NASH die Insulinresistenz in der Leber anders als im Fettgewebe und in der Skelettmuskulatur nur partiell ausgeprägt ist, also nicht alle insulin-sensitiven Vorgänge gleichermaßen betroffen sind, bleibt die hepatische Lipogenese auch bei Insulinresistenzzuständen noch relativ insulin-sensitiv. Folge ist eine verstärkte Lipogenese, die in einem vermehrten Triglyceridgehalt der Leber resultiert (Abb. 1). Zusätzlich vermindert die chronische Hyperinsulinämie die Synthese von Apolipoprotein

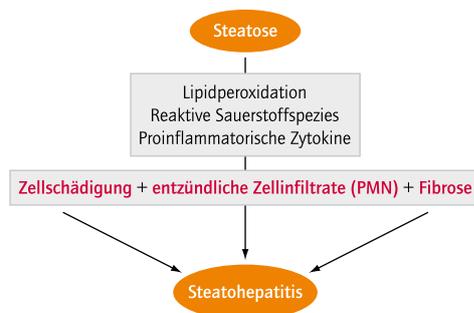


Abb. 2. Lipidperoxidation, reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und proinflammatorische Zytokine sind wichtige pathogenetische Faktoren, die die Progression des Leberschadens von der Steatose zur Steatohepatitis (Zellschaden, Entzündung, Fibrose) fördern.

PMN: Polymorphkernige (neutrophile) Granulozyten

B 100 und damit den VLDL(very low density lipoproteins)-assoziierten Lipidexport aus den Leberzellen. Im Endergebnis führt die Hyperinsulinämie also zu einer Zunahme der hepatischen Triglyceridsynthese bei gleichzeitiger Hemmung der Triglyceridsekretion als VLDL (Steatose).

Darüber hinaus verstärken FFS in der Leber die Lipidperoxidation, sie generieren hochreaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS), stimulieren die Expression proinflammatorischer Zytokine, wie beispielsweise Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ), und fördern auf diesem Wege nekroinflammatorische Vorgänge und die Leberfibrose (Steatohepatitis) (Abb. 2) [16]. Bei viszeraler Adipositas fördert und unterhält die Überproduktion von TNF- $\alpha$  im Fettgewebe die Insulinresistenz im Sinne eines Circulus vitiosus. Strukturelle und funktionelle Änderungen der Mitochondrien bei Patienten mit NASH beeinträchtigen die ATP-Synthese. Die gestörte Energie-Homöostase trägt zur Leberschädigung bei [26].

Vermehrt aus dem Darm anfallende Endotoxine setzen proinflammatorische Zytokine, vor allem TNF- $\alpha$ , Interleukin 6 und Interleukin 12 aus Kupffer-Zellen und aus die Leber infiltrierenden Entzündungszellen frei. Diese Mediatoren, gemeinsam mit potenziell toxischen FFS (s. o.), generieren ROS, die die Hepatozyten einem oxidativen Stress aussetzen, der vor allem über die Peroxidation von Membranlipiden und eine Schädigung der DNS zum Zellschaden beiträgt. Die am stärksten an der Lipidoxidation beteiligten Cytochrome, CYP2E1 und CYP4A, sind bei Patienten mit NASH aktiviert und generieren vermehrt ROS. Zwischenprodukte der ROS-induzierten Leberschädigung und entzündliche Mediatoren stimulieren die hepatischen Sternzellen (Ito-Zellen) und unterhalten die Fibrogenese.

In jüngster Zeit finden die *Adipozytenhormone* Leptin und Adiponectin bei der Entstehung der Leberfibrose, auch bei NASH, zunehmend Beachtung:

- *Leptin*, ein Produkt des ob-Gens, dient in erster Linie der Regulation des Körpergewichts. Als afferentes Signal reduziert es den Appetit. Leptin wird vor allem in Adipozyten, aber auch in der Plazenta, im Magenfundus, in der Skelettmuskulatur und in der Leber gebildet. Es ist an der Insulin-induzierten Signalübertragung und an der Regulation des Glucosestoffwechsels in Muskulatur, Leber und Fettgewebe beteiligt. Bei adipösen Patienten begünstigen hohe Leptinkonzentrationen im Serum die Insulinresistenz und fördern möglicherweise über diesen Mechanismus die Entstehung einer NAFLD.

- *Adiponectin* ist ein antidiabetisch und antiatherogen wirkendes Polypeptid, dessen Serumspiegel mit der systemischen Insulinsensitivität korreliert. Adiponectin stimuliert die Oxidation der Fettsäuren in der Muskulatur, fördert die Insulinwirkung am Hepatozyten und verbessert die postabsorptive insulinvermittelte Hemmung der hepatischen Glucosefreisetzung. Neben seinen metabolischen Effekten hat Adiponectin auch antiinflammatorische Wirkungen. Bei NAFLD wurden verminderte Adiponectin-Spiegel beschrieben, bei Patienten mit NASH war die hepatische Adiponectin-Expression gegenüber Patienten mit einfacher Steatose vermindert [18].

Auch *genetische Polymorphismen* beeinflussen den Fettstoffwechsel und die Entwicklung der Steatose: Genetisch

bedingte Veränderungen des Apolipoproteins E und Verminderung der Expression des mikrosomalen Triglycerid-Transfer-Proteins, das eine zentrale Rolle bei der Assemblierung von Lipoproteinen spielt, gehen mit einem verminderten Lipidabtransport aus der Leber einher.

Vereinfachend lässt sich zusammenfassen, dass die Insulinresistenz der zentrale pathogenetische Faktor in der Entstehung der Steatose ist. Der beim metabolischen Syndrom vor allem durch das viszerale Fettgewebe unterhaltene chronische proinflammatorische Zustand geht mit der Bildung reaktiver Sauerstoffradikale, Lipidperoxide und proinflammatorischer Zytokine einher, die über einen verstärkten oxidativen Stress die Hepatozyten schädigen und den Weg von der einfachen Verfettung zur Steatohepatitis und Fibrose bereiten (Abb. 2).

### Histopathologie

Die Steatose ist das Kennzeichen der NAFLD und unabdingbar für die Diagnose. Meist liegt eine grobvakuoläre Verfettung vor, bei der ein großer zytoplasmatischer Fetttropfen den Hepatozytenkern an den Zellrand drängt. Einzelne Hepatozyten können rupturieren, zu „Fetzysten“ zusammenfließen und eine entzündliche Zellinfiltration mit Bildung sogenannter Lipogranulome hervorrufen. Seltener ist eine reine mikrovakuoläre Verfettung, bei der die Leberzellen mit kleinen und kleinsten Fettvakuolen angefüllt sind, die dem Zytoplasma ein schaumiges Aussehen verleihen. Der Zellkern bleibt mittelständig. Häufig wird ein Mischbild aus mikro- und makrovakuolärer Verfettung beobachtet. Die Fettablagerung bei der NAFLD beginnt in der Regel in Zone 3 (perizentral) und kann in schweren Fällen den gesamten Azinus ergreifen. Das Vorkommen glykogenhaltiger Kerne („Lochkkerne“), vorwiegend in Azinuszone 1, wird mit einer diabetischen Stoffwechsellage in Verbindung gebracht.

Der Übergang von der blanden Steatose zur Steatohepatitis ist fließend. Das histologische Vollbild der NASH ist durch das Auftreten eines *Leberzellschadens* (Verfettung, Ballonierung, Nekrose, Apoptose), begleitet von *entzündlichen lobulären Zellinfiltraten* (überwiegend neutrophile Granulozyten, daneben auch mononukleäre Zellen) und einer wechselnd stark ausgeprägten *perisinusoidalen Fibrose* in Zone 3 charakterisiert (Abb. 3–5). Mallory-Denk-Körper, eine Siderose der Hepatozyten und Megamitochondrien sind fakultative Läsionen und für die Diagnosestellung nicht zwingend erforderlich [8]. Histologische Scoring-Systeme der NAFLD sind nützlich für klinische Studien, für die Diagnostik im Praxisalltag aber entbehrlich.

Definitionsgemäß lässt sich eine NASH histologisch nicht von einer alkoholischen Hepatitis unterscheiden. Diese strikte Definition der NASH wurde in den letzten Jahren zunehmend „aufgeweicht“ und der Begriff NASH wird heute, insbesondere in der englischsprachigen Literatur, auf nahezu jede nichtalkoholische Leberverfettung mit entzündlicher Reaktion angewandt. Da nach neueren Erkenntnissen auch harmlos wirkende entzündliche „Begleitreaktionen“ in verfetteten Lebern im Hinblick auf die Langzeitprognose durchaus bedeutsam sein können, ist es wichtig, in der Diagnostik der Leberverfettungen auch geringen entzündlichen Veränderungen und Zellschädigungen (ballionierte

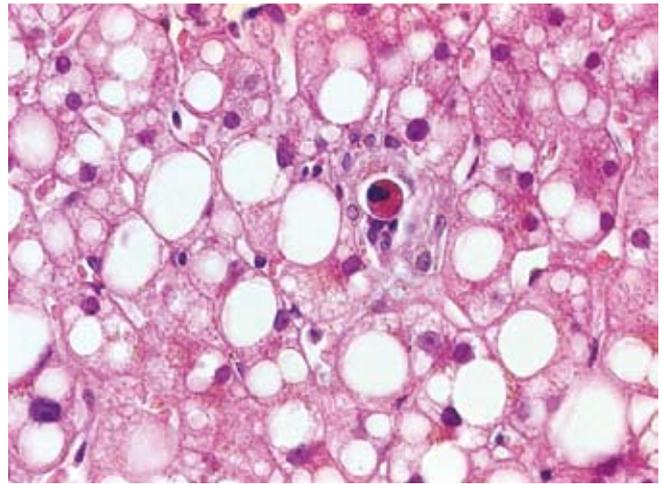


Abb. 3. Apoptotische Leberzelle in Fettleber. Hämatoxylin & Eosin.

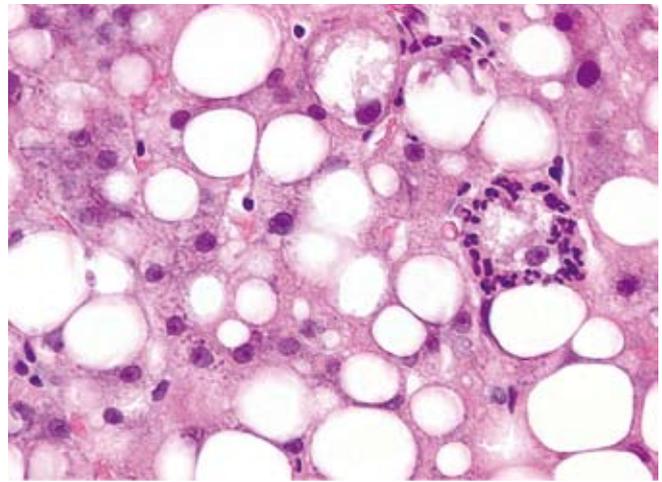


Abb. 4. Steatohepatitis. Verfettete und ballionierte Hepatozyten. Neutrophile Granulozyten umgeben kranzartig eine geschädigte Leberzelle. Hämatoxylin & Eosin.

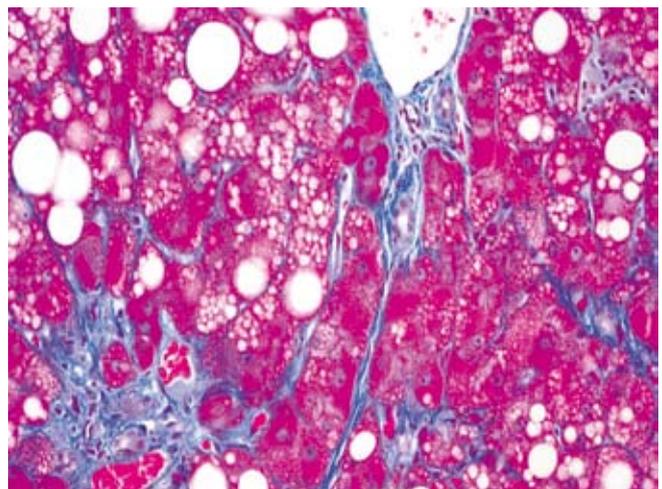


Abb. 5. Grob- und feinvakuoläre Leberverfettung. Maschendrahtfibrose. Masson Trichrom.

Hepatozyten; apoptotische Zellen) Beachtung zu schenken (Abb. 3).

Der histologische Befund lässt keine sicheren Rückschlüsse auf die Ätiologie einer NASH zu. Sinnvoll erscheint es

daher von Fettleber- oder Steatohepatitis zu sprechen und diese histologische Diagnose mit dem klinischen Zusatz „alkoholisch“ oder „nichtalkoholisch“ zu versehen. Die nichtalkoholischen Formen sollten dann unter Hinzuziehung klinischer Informationen beispielsweise als NASH bei Diabetes mellitus, Adipositas, Hyperlipidämie, metabolischem Syndrom, usw. bezeichnet werden (Tab. 1).

## Klinik und Diagnose

Die meisten Patienten mit Steatose oder leichter Steatohepatitis sind beschwerdefrei oder weisen nur geringe unspezifische Symptome wie ein Druckgefühl im rechten Oberbauch oder ein leichtes allgemeines Unwohlsein auf. Im Endstadium der Erkrankung gleichen die Symptome und Befunde denen von Leberzirrhosen anderer Ätiologien. In der Regel fallen Patienten mit NAFLD im Rahmen einer internistischen Allgemeinuntersuchung durch leicht erhöhte Aminotransferasen oder im Ultraschall durch eine „helle Leber“ auf. In 50% der Fälle besteht eine Hepatomegalie. Nach anamnestischem Ausschluss – soweit dies möglich ist – eines nennenswerten Alkoholkonsums von >20 bis 25 g/Tag, anderer metabolischer, viraler, autoimmuner und medikamentös-toxischer Ursachen für die erhöhten Leberwerte, kann der Verdacht auf das Vorliegen einer NAFLD geäußert werden, insbesondere, wenn klinisch Merkmale eines metabolischen Syndroms vorliegen.

## Bildgebung

Im Ultraschall ist das Reflexmuster der Leber homogen verdichtet, der kaudale Rand abgerundet, das Organ wirkt plump. Etwa 30% der Hepatozyten müssen Fetteinlagerungen aufweisen, um die Steatose sonographisch mit einer etwa 85%igen Sensitivität zu erfassen. Computer- oder Kernspintomographie sind zur Diagnostik der NAFLD nicht erforderlich. Kein nichtinvasives bildgebendes Verfahren ist in der Lage, steatohepatitische Veränderungen zu erfassen.

## Labor

Die Aminotransferasen sind bei NAFLD nur leicht, in der Regel bis zum 2- bis 4fachen der oberen Norm erhöht, wobei typischerweise die Spiegel der ALT (GPT) über denen der AST (GOT) liegen. Aber auch normale Aminotransferasenwerte schließen eine NAFLD nicht aus und das gesamte histologische Spektrum der NAFLD kann auch bei Patienten mit normalen ALT-Konzentrationen angetroffen werden [23].

Alkalische Phosphatase (AP) und Gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) sind bei etwa jedem dritten Patienten nur leicht (bis zum 2fachen des oberen Normwertes) erhöht. Eisen und Ferritin sind bei 50 bis 60% der Patienten erhöht, die HFE-Genmutationsfrequenz ist nicht erhöht.

Bei bis zu 20 bis 25% der Patienten mit NAFLD lassen sich niedrigtitrig (<1:320) antinukleäre Antikörper nachweisen. Bei der hohen Prävalenz der NAFLD in der Bevölkerung ist die Kenntnis dieser Tatsache besonders wichtig, um nicht voreilig die Diagnose einer autoimmunen Lebererkrankung zu stellen und dann „folgerichtig“ eine immunsuppressive Therapie einzuleiten.

## Histologie

Die *Leberbiopsie* ist weiterhin der Goldstandard zur Bestätigung eines klinischen Verdachts auf NAFLD und der sensitivste Test im Grading der entzündlichen sowie im Staging der fibrotischen Läsionen (s.o.). Darüber hinaus hat der biopsische Befund prognostische Bedeutung (s.u.). Da der histopathologische Befund derzeit jedoch keine Grundlage für eine differenzierte Therapie liefert, ist gegenwärtig von einer generellen Durchführung der Leberbiopsie bei Patienten mit Verdacht auf NAFLD abzuraten.

## Natürlicher Verlauf

Klinische Prädiktoren für die Progredienz der NAFLD sind eine Umkehr des Verhältnisses von ALT/AST, Adipositas, Alter >45 bis 50 Jahre (vermutlich als Ausdruck der Dauer der Steatose), Diabetes mellitus Typ 2, Hypertriglyzeridämie, arterieller Hypertonus und der Grad der Insulinresistenz, das heißt, je stärker das metabolische Syndrom ausgeprägt ist, desto höher ist das Risiko einer progredienten Lebererkrankung.

Patienten mit leichter Leberverfettung ohne weitere Zeichen einer Leberzellschädigung, fehlender Steatohepatitis und Fibrose haben eine exzellente Langzeitprognose [31]. Bei nahezu allen Betroffenen schreitet die Erkrankung nicht voran und die Lebensqualität ist nicht beeinträchtigt. Prognostische Bedeutung bei einer Leberverfettung besitzt der histopathologische Befund der Erstbiopsie. Lassen sich im Biopsat bei Diagnosestellung neben verfetteten Leberzellen ballonierte Hepatozyten, Mallory-Denk-Körper und/oder eine Fibrose nachweisen, ist mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mit einem progredienten Verlauf zu rechnen [22]. Liegt bei der Erstbiopsie bereits eine NASH vor, beträgt das Zirrhoserisiko nach zehn Jahren etwa 12%.

Bis zu 29% der hepatozellulären Karzinome (HCC) sollen im Rahmen einer kryptogenen Zirrhose, häufig mit den Merkmalen des metabolischen Syndroms, entstehen. Große epidemiologische Untersuchungen weisen die Adipositas und den Diabetes mellitus Typ 2 als wichtige Risikofaktoren für die Entstehung eines HCC aus [13].

## Therapie

Patienten mit leichter Steatose bedürfen keiner Therapie. Die Therapieansätze bei Fettleber und Steatohepatitis gründen auf *Änderungen des Lebensstils* mit dem Ziel der Gewichtsreduktion sowie auf *pharmakologischen* und *chirurgischen Eingriffen*.

## Gewichtsreduktion

Die Gewichtsreduktion sollte durch Diät und körperliche Bewegung angestrebt werden. Eine 7- bis 10%ige Reduktion des Körpergewichts in etwa 12 Monaten kann durch eine Verminderung der täglichen Kalorienmenge um 500 bis 1000 Kalorien erreicht werden. Bereits ein moderater Gewichtsverlust von etwa 10% des Körpergewichts führt zu einer überproportional hohen Abnahme des viszeral-abdominalen Fettgewebes um bis zu 30%. Diese realistischen Ziele versprechen mehr Aussicht auf einen langfristigen Erfolg als drastische Gewichtsreduktionen durch sogenann-

te Hungerkuren („Nulldiäten“). Diese sind zu unterlassen, da sie aufgrund eines starken Anfalls von freien Fettsäuren nekroinflammatorische Schübe und in seltenen Fällen auch ein akutes Leberversagen auslösen können. Eine behutsame und dauerhafte Gewichtsreduktion hat nicht nur kosmetische Effekte, sondern verbessert die Insulin-

resistenz, reduziert den oxidativen Stress, vermindert die Leberverfettung, führt zu einem Abfall erhöhter ALT-Werte und verbessert die Lebensqualität [9, 14, 27].

Tab. 2. Thiazolidindione bei Patienten mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung

Studie	n	Histologie	Studiendauer	Ergebnisse/Bemerkungen
Acosta RC, et al., Gastroenterology 2001;120(Suppl):A546	8	Verbessert	2-12 Monate	Abstract
Caldwell SH, et al., Am J Gastroenterol 2001;96:519-25	10	Bei 7 Patienten erfolgte nach Abschluss der Therapie eine Leberbiopsie; keine signifikante Änderung der histopathologischen Veränderungen	3-6 Monate	Studie mit Troglitazon, das später aufgrund seiner Hepatotoxizität vom Markt genommen wurde; nur 5 Patienten haben die Therapie über 6 Monate durchgeführt
Sanyal AJ, et al., Hepatology 2002;36(Suppl):382A	21	Steatose und Entzündung ↓	6 Monate	Abstract; <b>randomisierte Studie:</b> Pioglitazon + Vitamin E versus Vitamin E
Shadid S, Clin Gastro Hepatol 2003;1:384-7	5	Keine Leberbiopsie nach Abschluss der Behandlung.	4-5 Monate	Pioglitazon 30 mg/d
Neuschwander-Tetri BA, et al., Hepatology 2003;38:1008-17	30	Biopsie vor (30/30) und nach Abschluss (26/30) der Therapie; nekroinflammatorischer Score und perisinusoidale Fibrose in Zone 3 bei 22/30 verbessert	48 Wochen	Rosiglitazon 2 × 4 mg/d; 25/30 Patienten beendeten die 48-wöchige Studienphase; 67 % der Patienten entwickelten eine Gewichtszunahme; 6 Monate nach Abschluss der Therapie Wiederanstieg der Leberenzymwerte.
Promrat K, et al., Hepatology 2004;39:188-96	18	Bei 2/3 der Patienten: Steatose, Zellschaden, Entzündung und Fibrose ↓	48 Wochen	Pioglitazon 30 mg/d
Lutchman G, et al., Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1048-52	18	gepaarte Leberbiopsien: Steatose, Entzündung und Fibrose ↓	48 Wochen	Offene Studie mit Bestimmung der Serumspiegel von Adipokinen und proinflammatorischen Zytokinen (Adiponectin, Leptin, IL-1a, IL-6, TNF-α); Serum wurde vor Beginn und nach Abschluss der Therapie untersucht; unter Therapie mit Pioglitazon: - Adiponectin ↑ - Andere Zytokine ↔
Belfort et al., N Engl J Med 2006;355:2297-307	55	Steatose ↓, signifikante Verbesserung der nekroinflammatorischen Aktivität, Rückgang der Leberzell-Balloonierung, keine signifikante Änderung der Fibrose	6 Monate	<b>Randomisierte, kontrollierte, Proof-of-concept-Studie:</b> Pioglitazon 45 mg/d und Diät versus Plazebo und Diät; in der Behandlungsgruppe: - ALT ↓ - Hepatische Insulinsensitivität ↑ - Adiponectin i. S. ↑ - TGF-β and TNF-α i. S. ↓ - Leberfettgehalt ↓ - Körpergewicht ↑ infolge der Zunahme des Gesamtkörperfettgehaltes durch Pioglitazon
Ratziu V, et al., Gastroenterology 2008;135:100-10	63	Steatose ↓	12 Monate	<b>Randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studie:</b> Rosiglitazon (4 mg/d im ersten Monat, danach 8 mg/d; n = 32) versus Plazebo (n = 31): Normalisierung der Aminotransferasenwerte unter Rosiglitazon (38 % vs. 7 %) und Rückgang der Steatose (47 % vs. 16 %); keine Verbesserung anderer Parameter der Leberschädigung; Zunahme des Körpergewichts unter Rosiglitazon um im Mittel 1,5 kg
Aithal GP, et al., Gastroenterology 2008;135:1176-84	74	Hepatozelluläre Schädigung, Anzahl der Mallory-Denk-Körper und Fibrose vermindert bei mit Pioglitazon behandelten Patienten	12 Monate	<b>Randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studie:</b> <u>Alle Patienten Nichtdiabetiker (!)</u> mit histologisch nachgewiesener NASH; Standard-Diät, Bewegung und entweder Plazebo oder Pioglitazon 30 mg/d: Pioglitazon führte zu einer Zunahme des Körpergewichts und zu einem Abfall von Blutzucker, HbA <sub>1c</sub> , C-Peptid, ALT, γ-GT und Serumferritin

n=Anzahl der Patienten, Pioglitazon (z. B. Actos®), Rosiglitazon (z. B. Avandia®)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 3. Metformin (z. B. Glucophage®) bei Patienten mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung

Studie	n	Histologie	Studiendauer	Ergebnisse/Bemerkungen
Marchesini G, et al., Lancet 2001;358:893-4	14	Keine Leberbiopsie nach Behandlung	4 Monate	<b>Einarmige Interventionsstudie:</b> Metformin 3 × 500 mg/d, Diät und Bewegung: - Normalisierung der ALT in 50% der Fälle - Glucoseverwertung ↑ - Lebertvolumen ↓
Nair S, et al., Gastroenterology 2002;122(Suppl):A621	25	Keine Leberbiopsie nach Behandlung	3-6 Monate	Abstract; Metformin 20 mg/kg/d
Uygun A, et al., Aliment Pharmacol Ther 2004;19:537-44	36	Keine signifikanten Unterschiede in der nekroinflammatorischen Aktivität und der Fibrose zwischen beiden Studiengruppen	6 Monate	<b>Randomisierte unkontrollierte Studie:</b> Metformin 2 × 850 mg/d + Diät versus fettarme, niedrigkalorige Diät ohne Medikamente; Metformin Gruppe: - ALT ↓ (während der ersten 3 Behandlungsmonate, danach Anstieg auf Werte wie vor der Behandlung) - Insulinsensitivität ↑
Nair S, et al., Aliment Pharmacol Ther 2004;20:23-8	15	Histologisch gesicherte NAFLD (15/15); bei 10/15 Patienten Leberbiopsie nach Abschluss der Behandlung: - Steatose ↓ (n=3) - Entzündung ↓ (n=2) - Fibrose ↓ (n=1)	12 Monate	<b>Einarmige Pilot-Interventionsstudie:</b> Metformin 20 mg/kg/d: - ALT ↓ - Insulinsensitivität ↑
Schwimmer JB, et al., Aliment Pharmacol Ther 2005;21:871-9	10	Histologisch nachgewiesene NASH	6 Monate	<b>Offene Pilotstudie</b> bei adipösen Kindern (BMI 30,4 kg/m <sup>2</sup> ): Metformin 2 × 500 mg/d: - ALT und AST ↓ - Hepatischer Triglyceridgehalt ↓ - Insulinsensitivität ↑ - Lebensqualität ↑
Bugianesi E, et al., Am J Gastroenterology 2005;100:1082-90	110	Leberbiopsie vor Therapie bei 55 und nach Abschluss der Therapie bei 17 Patienten: - Steatose ↓ - Entzündung ↓	12 Monate	<b>Offene, randomisierte Studie:</b> Metformin 2 g/d (n=55) versus Vitamin E 800 I.U./d (n=28) versus Gewichtsreduktion (n=27): Normalisierung der ALT bei 56% der Patienten in der MetforminGruppe
Nobili V, et al., Clin Ther 2008;30:1168-76	57	Histologisch nachgewiesene NAFLD/NASH (28 Patienten in der Studiengruppe, 29 Patienten in der Kontrollgruppe)	12-24 Monate	<b>Beobachtungsstudie</b> bei übergewichtigen/adipösen, 9-18-jährigen Kindern und Jugendlichen: Metformin 1,5 g/d + Lebensstiländerungen versus alleinige Lebensstiländerungen: Metformin nicht effektiver als alleinige Lebensstiländerung im Hinblick auf Verbesserung der ALT-Werte und der Leberhistologie

### Medikamentöse Therapie

Ein pathogenetisch begründeter, sinnvoller pharmakologischer Therapieansatz ist die Behandlung des metabolischen Syndroms durch Verbesserung der Insulinsensitivität. Medikamente, die zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität führen, werden derzeit in klinischen Studien intensiv geprüft.

Thiazolidindione wirken als Liganden für PPAR-γ (peroxisomal proliferator activated receptor-γ), eine Klasse nukleärer Transkriptionsfaktoren, die sich konzentriert im Fettgewebe finden. Diese Arzneistoffe vermindern die Fettsäuresynthese in Adipozyten und Skelettmuskulatur und verbessern die Insulinsensitivität. Darüber hinaus sind sie in der Lage, die hepatischen Stern(Ito)-Zellen zu hemmen und über diesen Mechanismus die Fibrogenese zu vermindern. Die bisher vorliegenden Ergebnisse stimmen hoffnungsvoll, die Datenbasis ist aber noch zu schmal, um den klinischen Einsatz von Thiazolidindionen bei Patienten mit NAFLD/NASH

ohne Diabetes mellitus außerhalb von Studien zu rechtfertigen (Tab. 2) [2, 6, 29].

Auch *Biguanide* verbessern die Insulinsensitivität und führten sowohl in Tierversuchen als auch in neueren klinischen Studien zu einer Abnahme der Leberverfettung und zu einer Normalisierung erhöhter ALT-Werte (Tab. 3). Große randomisierte Studien fehlen allerdings, so dass auch hier die vorliegenden Daten nicht ausreichen, um eine Behandlungsempfehlung auszusprechen.

*Orlistat (Xenical®)* hat keinen direkten Einfluss auf die histopathologischen Parameter der NAFLD oder auf erhöhte ALT-Werte. Über eine Gewichtsabnahme kann es zu einer Reduktion der Leberverfettung und zu einem Abfall erhöhter Leberwerte führen [17, 32].

Lipidsenker, Vitamin E, Vitamin C und Ursodeoxycholsäure haben nach bisher vorliegenden Daten keinen klinischen Nutzen bei NAFLD. Rein experimentellen Charakter haben Betain (Membranstabilisierung durch Bildung des Methyl-

donators S-Adenosyl-Methionin), N-Acetylcystein (Erhöhung der hepatischen Glutathionspiegel), Angiotensin-II-Rezeptorblocker (Hemmung der Aktivität der Ito-Zellen), Pentoxifyllin (Hemmung der TNF- $\alpha$ -Produktion) und Aderlässe bei erhöhten hepatischen Eisenspiegeln.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine zuverlässig wirksame Pharmakotherapie der NAFLD/NASH gegenwärtig nicht zur Verfügung steht und es derzeit keine zwingende Evidenz für den Einsatz eines bestimmten Pharmakons bei Patienten mit NAFLD/NASH gibt.

### Chirurgische Therapie

Bei extrem adipösen Patienten mit einem BMI >40–50 kg/m<sup>2</sup> kann eine *Magen-Bypass-Operation* oder eine Verkleinerung des Magens durch ein *Magenband (gastric banding)* zu einer deutlichen Gewichtsreduktion führen. Diese geht mit einer Verbesserung der klinischen und biochemischen Parameter des metabolischen Syndroms und einer Zunahme der Insulinsensitivität einher. Der *bariatrisch-chirurgische Behandlungsansatz* (Adipositaschirurgie) ist daher bei diesen Patienten pathophysiologisch gut begründet [3, 15, 20]. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse von 15 Studien ergab, dass bariatrisch-chirurgische Eingriffe bei Patienten mit NAFLD/NASH in 92% und 81% der Fälle zu einem Rückgang der Steatose bzw. der Steatohepatitis führten. In 69% kam es zu einer kompletten Rückbildung der NASH-Läsionen und in 65% der Fälle war sogar die Fibrose rückläufig [24].

### Non-alcoholic fatty liver disease

The term non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) encompasses a spectrum of hepatic changes ranging from steatosis to steatohepatitis and steatofibrosis to cirrhosis and in some cases to hepatocellular carcinoma. NAFLD is the most common liver disease in industrialized countries and the most common cause of elevated aminotransferases of unknown cause. NAFLD is regarded as the hepatic component of the metabolic syndrome. Central to its pathogenesis is the degree of visceral obesity and insulin resistance. The management of NAFLD in most cases is the management of the metabolic syndrome and includes lifestyle modifications leading to weight loss and treatment of diabetes mellitus. Enhancing insulin sensitivity with thiazolidinediones – even in patients without diabetes mellitus – is a promising pharmacological approach based on the pathophysiology of NAFLD. The clinical data, however, is still scant and at present the use of these drugs in patients with NAFLD should be limited to clinical trials. Bariatric surgery is reserved for patients with morbid obesity. These surgical procedures not only lead to weight loss, but may also improve biochemical factors involved in the pathogenesis of NAFLD.

**Keywords:** Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, metabolic syndrome, insulin resistance

### Literatur

- Adams LA, Lymp JF, St. Sauver J, Sanderson SO, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113–21.
- Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176–84.
- Andrade AR, Cotrim HP, Alves E, Soares D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese individuals: The influence of bariatric surgery. *Ann Hepatol* 2008;7:364–8.
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103–9.
- Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005;42:44–52.
- Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297–307.

- Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004;114:147–52.
- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004;24:3–20.
- Catalano D, Trovato GM, Martines GF, Randazzo M, et al. Bright liver, body composition and insulin resistance changes with nutritional intervention: a follow-up study. *Liver Int* 2008;28:1280–7.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649–57.
- Dancygier H. „Alkoholische“ Leberschäden bei Nichtalkoholikern. Nicht-alkoholische Steatohepatitis. *Dtsch Med Wochenschr* 1997;122:1183–8.
- Dancygier H. Nichtalkoholische Fettlebererkrankungen. *Der Gastroenterologe* 2006;1:221–30.
- Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, et al. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut* 2005;54:533–9.
- Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Non-alcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004;39:1647–54.
- Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:316–23.
- Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, Tamai M, et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2003;125:437–43.
- Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009;49:80–6.
- Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, et al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005;54:117–21.
- Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Ahn CW, et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med* 2004;164:2169–75.
- Klein S, Mittendorfer B, Eagon JC, Patterson B, et al. Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2006;130:1564–72.
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917–23.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413–9.
- Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, et al. Clinical and histological spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37:1286–92.
- Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1396–402.
- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202–19.
- Perez-Carreras M, Del Hoyo P, Martin MA, Rubio JC, et al. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;38:999–1007.
- Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, et al. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:603–8.
- Rashid M, Roberts E. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:48–53.
- Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, et al.; LIDO Study Group. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008;135:100–10.
- Sheikh MY, Choi J, Qadri I, Friedman JE, et al. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome. *Hepatology* 2008;47:2127–33.
- Teli MR, James OFW, Burt AD, Bennett MK, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714–9.
- Zelberg-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:639–44.

# Nichtalkoholische Fettlebererkrankungen

## Fragen zum Thema

### 1. Welche Aussage zu den nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen (NAFLD) trifft nicht zu?

- A Zum Spektrum der NAFLD gehören u. a. die Steatose und die Steatohepatitis (NASH).
- B Die Prävalenz wird in der Allgemeinbevölkerung der westlichen Industrienationen auf 20 bis 25% geschätzt.
- C In 30% der Fälle von unklar erhöhten Aminotransferasenwerten zeigen sich histologisch Merkmale einer NAFLD.
- D NAFLD können bereits im Kindesalter auftreten.

### 2. Welche Aussage ist falsch?

- A Bei fast 90% der Patienten mit NAFLD in westlichen Ländern liegt ein metabolisches Syndrom vor.
- B Das NAFLD-Risiko steigt mit der Zahl der vorliegenden Komponenten des metabolischen Syndroms.
- C Prävalenz und Schweregrad der NAFLD korrelieren eng mit dem Ausmaß der viszeralen Adipositas.
- D Eine erhöhte ALT-Serumkonzentration gilt als eigenständiger Risikofaktor für das Vorliegen einer NAFLD.

### 3. Welche Aussage zur Pathogenese trifft nicht zu?

- A Von zentraler Bedeutung ist die Insulinresistenz.
- B Lipidperoxidation und reaktive Sauerstoffspezies fördern die Entstehung einer Steatohepatitis.
- C Bei Adipösen schützen hohe Leptin-Serumkonzentrationen vor der Entstehung einer NAFLD.
- D Bei NAFLD wurden verminderte Adiponectin-Spiegel beschrieben.

### 4. Welche Aussage zur Pathogenese ist richtig?

- A Bei Insulinresistenz ist die Aktivität der Hormon-sensitiven Lipase gehemmt.
- B Die Leber ist lediglich partiell insulinresistent.
- C Bei chronischer Hyperinsulinämie ist die Synthese von Apolipoprotein B 100 gesteigert.
- D Die Insulinresistenz der Skelettmuskulatur führt zu verminderter Glucose-Aufnahme in die Hepatozyten.

### 5. Diagnostik: Welche Aussage ist richtig?

- A Zum Nachweis einer Steatose ist eine Kernspintomographie erforderlich.
- B Bei normalen Aminotransferasenwerten kann eine NAFLD ausgeschlossen werden.
- C Der Nachweis antinukleärer Antikörper ist wichtig zur Abgrenzung der NAFLD von einer autoimmunen Lebererkrankung.
- D Bei Vorliegen einer Steatose ist das Reflexmuster der Leber im Ultraschall homogen verdichtet („helle Leber“).

### 6. Welche Aussage zur Histologie ist richtig?

- A Bei Verdacht auf NAFLD sollte generell eine Leberbiopsie durchgeführt werden.

- B Die rein mikrovesikuläre Verfettung der Hepatozyten ist häufiger als die grobvakuoläre Verfettung.
- C Zum Vollbild der NASH gehören Zellschädigung, entzündliche Infiltrate und eine perisinusoidale Fibrose.
- D Anhand der Histologie lässt sich eine NASH sicher von einer alkoholischen Hepatitis unterscheiden.

### 7. Welche Aussage zum Verlauf ist falsch?

- A Mit dem Ausmaß des metabolischen Syndroms steigt das Risiko für einen progredienten Verlauf.
- B Bei nur leichter Steatose ist die Langzeitprognose gut.
- C Werden bei Diagnosestellung im Leberbiopsat neben verfetteten Leberzellen z. B. ballonierte Hepatozyten nachgewiesen, ist ein progredienter Verlauf wahrscheinlich.
- D Liegt in der Erstbiopsie bereits eine Steatohepatitis vor, beträgt das Zirrhoserisiko nach 10 Jahren etwa 30%.

### 8. Therapie: Welche Aussage ist richtig?

- A Orlistat (Xenical®) beeinflusst direkt die histopathologischen Parameter der NAFLD.
- B Lipidsenker sind ein wichtiger Therapiebestandteil.
- C Biguanide führten in Studien zu einer Abnahme der Leberverfettung.
- D Für Ursodeoxycholsäure konnte ein klinischer Nutzen bei NAFLD nachgewiesen werden.

### 9. Welche Aussage trifft nicht zu? Thiazolidindione

- A wirken als Liganden für PPAR-β.
- B vermindern die Fettsäuresynthese in Adipozyten.
- C verbessern die Insulinsensitivität.
- D können die hepatischen Stern(Ito)-Zellen hemmen.

### 10. Gewichtsreduktion: Was ist richtig?

- A Sie sollte möglichst drastisch erfolgen.
- B Ein Gewichtsverlust von 10% des Körpergewichts bewirkt keine Reduktion des viszeral-abdominalen Fettgewebes.
- C Bariatrische Operationen können die Insulinsensitivität nicht verbessern.
- D Werden pro Tag 500 bis 1000 Kalorien weniger aufgenommen, kann das Körpergewicht innerhalb eines Jahres um 7 bis 10% abnehmen.

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

### Lösungen aus Heft 2/2009:

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



# Lernen + Punkten mit der AMT

## Nichtalkoholische Fettlebererkrankungen

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 163818) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2008/466) anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter

„Lektion“ kann 1 Punkt in der Kategorie D bzw. Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle erworben werden.

Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname Abonnenntennummer\*

\_\_\_\_\_  
Straße

\_\_\_\_\_  
PLZ/Ort

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

\*Die in der Regel sechsstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt hinter der ersten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.

Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

### Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet  
= 1 Fortbildungspunkt  
(Zeitraum:  
1. April 2009 bis  
15. Mai 2009)



AMT-Redaktion, Stuttgart

\_\_\_\_\_  
Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. Mai 2009 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie  
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

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

# Leitlinien der Antibiotikatherapie der Infektionen an Kopf und Hals

*Konsensusbericht\*, im Auftrag des Präsidiums der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie herausgegeben von Pierre Federspil, Homburg*

1999 wurden die folgenden Leitlinien durch eine Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie mit Vertretern von zehn weiteren Gesellschaften erarbeitet und durch ein Delphi-Verfahren ergänzt. 2002 und 2008 erfolgten Aktualisierungen durch die Mitglieder der Konsensuskonferenz, des Vorstandes der Arbeitsgemeinschaft HNO-Infektiologie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie und des Präsidiums der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Die Leitlinien betreffen die Antibiotikatherapie der bakteriellen Infektionen an Hals, Nase und Ohren unter Berücksichtigung des zu erwartenden Erregerspektrums, der mikrobiologischen und klinischen Wirksamkeit und der Wirtschaftlichkeit. Nach Hinweisen auf grundsätzliche Prinzipien werden die verschiedenen Infektionen mit den verursachenden Erregern und den zur Therapie in Frage kommenden Antibiotika in tabellarischer Form dargestellt (Tab. 1–3). Dabei wird zwischen dem Antibiotikum oder den Antibiotika erster Wahl und den Alternativen unterschieden. In Tabelle 4 sind die Dosierungen der oralen und parenteralen Antibiotika bei Erwachsenen und Kindern angegeben. Im Anhang werden die verschiedenen Antibiotikagruppen hinsichtlich ihres antibakteriellen Spektrums und ihrer Pharmakokinetik charakterisiert, insbesondere werden die Unterschiede zwischen den älteren und neueren Vertretern einer Gruppe aufgezeigt.

*Arzneimitteltherapie 2009;27:125–42.*

Die Infektionen an Hals, Nase und Ohren erfordern in der täglichen Praxis häufig den Einsatz von Antibiotika. Zu einer optimalen Antibiotikatherapie gehören die richtige Diagnosestellung, die kritische Indikation zum Einsatz von Antibiotika, die Wahl des am besten geeigneten Antibiotikums und die Verlaufskontrolle mit Festlegung der Behandlungsdauer. Die kritische Indikationsstellung dient nicht nur dem Patienten, sondern auch der Allgemeinheit durch Verringerung von Kosten und Abnahme des Selektionsdrucks. Die Resistenzraten sind besonders in Ländern mit großem Antibiotikaverbrauch hoch. Neben den klinischen Symptomen können eine mikrobiologische Untersuchung mit Direktpräparat und Kulturanlage sowie eine Bestimmung der Leukozyten-, BSG-, CRP- und Procalcitonin-Werte zur Diagnostik und Verlaufsbeobachtung wesentlich beitragen.

Eine virale Infektion wird nicht antibiotisch behandelt. Ebenso ist eine leichte akute bakterielle Infektion bei einem immunkompetenten Patienten in der Regel keine Indikation für eine Antibiotikatherapie.

Je nach dem Erregerspektrum einer Infektion können im Allgemeinen mehrere Antibiotika wirksam sein. Bei der Wahl des am besten geeigneten Antibiotikums sind Schweregrad der Krankheit, Applikationsort und Pharmakokinetik des Wirkstoffs, Abwehrlage, Alter, bekannte Allergien, Leber- und Nierenfunktionsstörungen des Patienten, Infektionslokalisation, Wirkungsspektrum, Wirksamkeit und mögliche Nebenwirkungen von Antibiotika sowie der Preis in

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 017/066 – Entwicklungsstufe: 2

\* Mitglieder der Konsensuskonferenz

Prof. Dr. P. Federspil (Vorsitz), Homburg/Saar, Prof. Dr. W. Elies, Berlin, Dr. Ph. A. Federspil, Heidelberg, Dr. H. Luckhaupt, Dortmund, Priv.-Doz. Dr. G. Marklein, Bonn, Dr. H. W. Mollenhauer, Bad Bergzabern, Prof. Dr. Dr. J. E. Otten, Freiburg, Dr. K. Otto, Mannheim, Dr. K. Pelz, Freiburg, Priv.-Doz. Dr. sc. H. Scholz, Berlin, Prof. M. Schrappe, Gießen, Prof. Dr. H. Seifert, Köln, Prof. Dr. A. H. Staib, Dresden, Prof. Dr. E. Straube, Jena, Prof. Dr. G. W. Sybrecht, Homburg/Saar, Prof. Dr. K. Unertl, Tübingen, Prof. Dr. G. Faetkenheuer, Köln, Prof. Dr. M. Fischer, Heidelberg, Prof. Dr. S. G. Gatermann, Bochum, Priv.-Doz. Dr. A. Koch, Luxemburg, Prof. Dr. R. Müller, Dresden, Dr. M. Schedler, Ramstein, Dr. D. Seegers, Kirchheim/Teck

1999, 2003 und 2008: nicht unterstrichen

1999 + 2003 oder 2008: unterstrichen

Vertretene Gesellschaften:

Arbeitsgemeinschaft HNO-Infektiologie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie

Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e.V.

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Deutsche Gesellschaft für experimentelle Pharmakologie und Toxikologie

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie

Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Deutsche Gesellschaft für klinische Pharmakologie und Therapie

Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie

Validiert durch ein Delphi-Verfahren

Erstellungsdatum: November 1999

1. Neufassung: Januar 2003

2. Neufassung: November 2008

Korrespondenzautor:

Prof. Dr. P. Federspil, Akazienweg 1, 66424 Homburg/Saar, E-Mail: P.Federspil@uniklinik-saarland.de

Tab. 1. Antibiotikatherapie bei Infektionen am Ohr; Unterstreichung = häufigste(r) Erreger

Diagnose	Häufigste Erreger	Mikrobiol. Diagnostik	Mittel der Wahl	Alternativen
Otitis externa diffusa	<u>Pseudomonas aeruginosa</u> Staphylococcus aureus Proteus mirabilis Escherichia coli Streptococcus pyogenes Aspergillus Candida	Bei schweren Formen empfehlenswert	Grundsätzlich Säuberung des Gehörgangs und antibiotische ± antientzündliche Lokalthherapie nach Ausschluss eines Trommelfelldefekts Schwere Formen: Pseudomonas aeruginosa: Ciprofloxacin in hoher Dosierung Kinder: Piperacillin, Ceftazidim Staphylococcus aureus: Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Cephalosporin 1/2 Isoxazolylpenicillin	Piperacillin Ceftazidim, Cefepim (Ciprofloxacin) Clindamycin Co-trimoxazol Fosfomycin Vancomycin nur bei Allergie oder MRSA
Gehörgangsfurunkel	Staphylococcus aureus	Nur bei schweren Formen	Antiseptische oder antibiotische Lokalthherapie nach Ausschluss eines Trommelfelldefekts  Schwere Formen: Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Isoxazolylpenicillin Co-trimoxazol Cephalosporin 1	Clindamycin Fosfomycin Vancomycin nur bei Allergie oder MRSA Linezolid nur bei Allergie oder MRSA
Perichondritis	<u>Pseudomonas aeruginosa</u> <u>Staphylococcus aureus</u> Proteus mirabilis Enterococcus faecalis Escherichia coli Streptococcus pyogenes Klebsiella pneumoniae	Anzustreben	Ggf. antiseptische Lokalbehandlung  Schwere Formen oder V. a. P. aeruginosa (z. B. nach Ohroperation oder Verbrennungen): – Erwachsene: Ciprofloxacin oder Levofloxacin in hoher Dosierung  – Kinder: Ceftazidim ± Isoxazolylpenicillin  Leichte Formen (und nicht durch Pseudomonas): Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Cephalosporin 1/2 Isoxazolylpenicillin nur bei S. aureus	Piperacillin ± Tazobactam Piperacillin ± Sulbactam Ceftazidim ± Isoxazolylpenicillin Cefepim, Carbapenem Carbapenem, (Ciprofloxacin)  Clindamycin Co-trimoxazol Moxifloxacin
Otitis externa maligna (necroticans)	Pseudomonas aeruginosa	Erforderlich	Ciprofloxacin in hoher Dosierung Bemerkung: ggf. Operation Mindesttherapiedauer 6 Wochen	Piperacillin Ceftazidim, Cefepim, Imipenem, Meropenem ± Aminoglykosid-Antibiotikum

(Fortsetzung nächste Seite)

Betracht zu ziehen. Um den Selektionsdruck so niedrig wie möglich zu halten, sollte wenn möglich das Antibiotikum mit dem schmalsten Spektrum gewählt und die empfohlene Therapiedauer nicht überschritten werden.

Die Leitlinien für die Therapie der Infektionen an Kopf und Hals werden aufgrund der Häufigkeit der verursachenden Erreger und des Wirkungsspektrums der verschiedenen Antibiotika formuliert (*kalkulierte Therapie*).

Das Optimum einer Erregerisolierung mit Grampräparat und Kultur vor der Therapie einer Infektion mit unbekanntem verursachendem Erreger ist zumindest bei Patienten mit schweren Infektionen und mehreren, unterschiedlich empfindlichen Erregern oder mit Abwehrschwäche anzustreben und ist auch aus Gründen der Überwachung der Resistenzsituation von Vorteil. Bei mittelschweren Infektionen leistet die Anfertigung eines Grampräparats vom Untersuchungsmaterial wertvolle Dienste, da bei akuten

Mittelohr-, Nasennebenhöhlen- oder Bronchialinfektionen durch das Ergebnis einer Gramfärbung zwischen den häufigsten pathogenen Erregern, beispielsweise grampositiven Diplokokken (Verdacht auf Pneumokokken) und gramnegativen Stäbchen (Verdacht auf Haemophilus influenzae), unterschieden werden kann oder zum Beispiel zwischen grampositiven Haufenkokken (Staphylococcus) und gramnegativen Stäbchen (Pseudomonas-Verdacht) in Fällen von Otitis externa oder chronischer Otitis media, wodurch die Antibiotikatherapie gezielter und preiswerter zu gestalten ist. Dieses Vorgehen, das auf der kalkulierten Therapie basiert und den Befund des Grampräparats berücksichtigt, wurde *superkalkulierte Therapie* genannt.

Ob oral oder parenteral antibiotisch behandelt werden soll, hängt vom Schweregrad der Infektion und von den individuellen Applikationsvoraussetzungen ab. Bei schwerkranken Patienten sollte bei der „Entscheidung des 1. Tages“ die Wahr-

Tab. 1. (Fortsetzung)

Diagnose	Häufigste Erreger	Mikrobiol. Diagnostik	Mittel der Wahl	Alternativen
Otitis media acuta (AOM)	<u>Streptococcus pneumoniae</u> <u>Haemophilus influenzae</u> Streptococcus pyogenes Moraxella catarrhalis Staphylococcus aureus	Bei Komplikationen, Grundkrankheiten, Neugeborenen	Amoxicillin bei Indikation: schwere Otitis media, in den ersten 6 Lebensmonaten, in den ersten 2 Lebensjahren bei beiderseitiger AOM, akute Otitis media mit Otorrhö, Patienten mit Risikofaktoren, u. a. Immundefizienz, schwere Grundkrankheiten, Influenza, Paukenröhrchen, kraniale Fehlbildungen  Schwere Formen (Risikofaktoren): Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Cefuroximaxetil, Cefpodoximproxetil, Loracarbef	Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Cephalosporin 2 Makrolid Co-trimoxazol (Erwachsene)  Ceftriaxon, Cefepim Piperacillin + Tazobactam Piperacillin + Sulbactam Moxifloxacin, Levofloxacin bei Kindern: Ceftriaxon i. v. über 3 Tage (auch ambulant)
Otitis media chronica	<u>Pseudomonas aeruginosa</u> <u>Staphylococcus aureus</u> Proteus mirabilis andere Enterobacteriaceae selten Schimmelpilze Anaerobier	Empfehlenswert	Lokaltherapie: <u>Ciprofloxacin Ohrentropfen</u>  Ohne Erregernachweis oder bei V. a. P. aeruginosa: Ciprofloxacin oder Levofloxacin in hoher Dosierung  Kinder: Ceftazidim  Bei Nachweis von Staphylococcus aureus: Isoxazolylpenicillin Cephalosporin 1/2 Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor <i>Bemerkung:</i> In der Regel Indikation zur Operation	Cefepim, Carbapenem Piperacillin ± Tazobactam Ceftazidim ± Isoxazolylpenicillin  Piperacillin ± Sulbactam, (Ciprofloxacin)  Clindamycin Co-trimoxazol Moxifloxacin, Levofloxacin
Mastoiditis	Streptococcus pneumoniae Streptococcus pyogenes Haemophilus influenzae Staphylococcus aureus Pseudomonas aeruginosa Escherichia coli Proteus mirabilis	Erforderlich	Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Cefuroxim, Cefotiam, Ceftriaxon, Cefepim  <i>Bemerkung:</i> Indikation zur Operation, Adaptation der Antibiotikatherapie nach Grampräparat, Kultur und Antibiogramm	Fosfomycin Piperacillin bei P. aeruginosa Ceftazidim bei P. aeruginosa Ciprofloxacin, Levofloxacin Moxifloxacin

scheinlichkeit, den noch unbekanntem verursachenden Erreger zu treffen, möglichst groß sein. In Kenntnis des vorliegenden Behandlungsergebnisses sowie des gefärbten Abstrich-, Kultur- und Antibiogrammbefunds wird die eingeleitete Antibiotikatherapie 48 bis 72 Stunden später nochmals überdacht und in einer zweiten Entscheidung, das heißt in der „Entscheidung des 3. Tages“, eventuell gezielter gestaltet.

Durch neue Antibiotika hat sich der Indikationsbereich der oralen Therapie erweitert, so dass heute gewisse Antibiotika gegebenenfalls auch bei schweren Krankheiten oral verabreicht werden können. Als Beispiel seien die Fluorchinolone genannt. Aus toxikologischen und finanziellen Gründen sollte die orale Therapie immer bevorzugt werden, wenn eine ausreichende Wirksamkeit zu erwarten ist.

Grundsätzlich ist eine Antibiotikatherapie nach 3 bis 4 Tagen zu überprüfen. Spricht die Antibiotikatherapie nicht an, kommen folgende Ursachen in Frage:

#### 1. Den Erreger betreffend:

- Der isolierte Erreger ist nicht der (alleinige) ursächliche Erreger (Kontamination, Mischinfektion)
- Bei fehlender Erregerisolierung an Infektionen durch Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen, Anaerobier usw. denken; wenn diese Erreger für das klinische Krankheitsbild verantwortlich sein können
- Resistenzentwicklung unter der Therapie (selten)
- Es liegt keine bakterielle Infektion vor (Virus- oder Pilzinfektion)
- Es liegt überhaupt keine Infektion vor (Kollagenose, Tumor, Medikamentenfieber, Hyperthyreose) (selten)

#### 2. Die Antibiotika betreffend:

- Falsches Antibiotikum (vor allem bei fehlender Erregerisolierung)
- Fehlerhafte Resistenzbestimmung

Tab. 2. Antibiotikatherapie bei Infektionen der Nase und Nasennebenhöhlen

Diagnose	Häufigste Erreger	Mikrobiol. Diagnostik	Mittel der Wahl	Alternativen
Sinusitis purulenta acuta	<u>Streptococcus pneumoniae</u> <u>Haemophilus influenzae</u> Moraxella catarrhalis Staphylococcus aureus Streptococcus pyogenes	Bei Hospitalinfektion erforderlich	Amoxicillin bei: starken Schmerzen, Fieber über 38,3 °C, drohender Komplikation, chronisch entzündlicher Lungenerkrankung, Immundefizienz oder Immunsuppression, schweren Grundleiden oder besonderen Risikofaktoren  Schwere Formen (Risikofaktoren): Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Cephalosporin 2, Cefotaxim  Nosokomiale Sinusitis: Piperacillin + Tazobactam Piperacillin + Sulbactam Imipenem	Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Oralcephalosporin 2 Makrolid, Ketolid (nur Erwachsene) Co-trimoxazol Clindamycin Doxycyclin  Cephalosporin 3a Moxifloxacin, Levofloxacin, Ciprofloxacin  Co-trimoxazol Vancomycin + Rifampicin nur bei MRSA Vancomycin + Fosfomycin nur bei MRSA Linezolid nur bei MRSA
Sinusitis chronica	Staphylococcus aureus Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Streptokokken Enterobacteriaceae Pseudomonas aeruginosa Anaerobier Sehr selten Pilze	Wenn repräsentative Materialgewinnung möglich	Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Cephalosporin 2  <i>Bemerkung:</i> ggf. Indikation zur Operation	Clindamycin Co-trimoxazol Fluorchinolon Doxycyclin Piperacillin + Tazobactam Piperacillin + Sulbactam
Orbitale Sinusitis-Komplikationen	Staphylococcus aureus Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis Klebsiella pneumoniae Pseudomonas aeruginosa Anaerobier	Erforderlich, ggf. Blutkultur bei Phlegmone, Abszess, Sepsis	<i>Bemerkung:</i> ggf. Operation Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor i. v. Cefotaxim, Ceftriaxon ± Metronidazol Piperacillin + Tazobactam Ceftazidim + Clindamycin Imipenem	Bei schwersten Formen: Kombination mit Aminoglykosid oder Fluorchinolon oder Vancomycin + Fosfomycin nur bei MRSA Linezolid nur bei MRSA
Stirnbeinosteomyelitis	<u>Staphylococcus aureus</u> Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Pseudomonas aeruginosa	Erforderlich (ggf. mit Blutkultur)	Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Isoxazolympenicillin ± Cephalosporin 2 Clindamycin  (Bei Pseudomonas: Ciprofloxacin) <i>Bemerkung:</i> Indikation zur Operation Therapiedauer: mindestens 4 Wochen, ggf. Tc-Szintigraphie	Bei schwersten Formen: Kombination mit Aminoglykosid oder Fluorchinolon Vancomycin/Teicoplanin + Rifampicin nur bei MRSA Linezolid nur bei MRSA Piperacillin, Ceftazidim, Cefepim

(Fortsetzung nächste Seite)

– Nichtbeachtung der pharmakokinetischen Eigenschaften (Dosierung, Gewebegängigkeit, Einnahme vor oder mit den Mahlzeiten, usw.)

3. Den Patienten betreffend:

- Alter
- Immundefizienz (angeboren, Tumor, immunsuppressive Therapie usw.)
- Fremdkörper (Katheter, Shunt, Implantat)
- Schlechte Compliance (häufig bei ambulanter Therapie)

4. Die Indikation betreffend:

- Chirurgische Indikation

5. Die Therapieführung betreffend:

- Unzureichende Aufklärung des Patienten (Medikation, Risiken, Compliance-Kontrolle)
- Anleitung des Pflege- und Betreuungsumfelds

Nach den Ausführungen über grundsätzliche Prinzipien der Antibiotikatherapie wird auf den derzeitigen Konsens über die *antibiotische Endokarditisprophylaxe* nach den von der American Heart Association ausgehenden neuen Empfehlungen von 2007 (siehe Tab. 5 und 6) hingewiesen. Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über Herzerkrankungen mit dem höchsten Risiko für einen ungünstigen Verlauf einer bakteriellen Endokarditis. Bei diesen Erkrankungen wird eine Endokarditisprophylaxe empfohlen. In Tabelle 6 sind die Richtlinien der Antibiotikaempfehlungen aufgezeichnet. Diese Empfehlungen betreffen chirurgische Maßnahmen des HNO-Fachbereichs mit Schleimhautinzisionen oder Biopsien wie Tonsillektomie und Adenotomie. Eine antibiotische Prophylaxe bei einer Bronchoskopie ist nicht angezeigt, es sei denn, eine Inzision der Schleimhaut des Respirations-

Tab. 2. (Fortsetzung)

Diagnose	Häufigste Erreger	Mikrobiol. Diagnostik	Mittel der Wahl	Alternativen
Odontogene Sinusitis maxillaris	Streptococcus intermedius/ Streptococcus constellatus	Nur bei Zweifel an klinischer Diagnose	Penicillin V/G (± Metronidazol) Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor	
odontogene Osteomyelitis (Mittelgesicht, Unterkiefer)	meist kombiniert mit Anaerobiern (Peptostreptokokken, Fusobakterien, Prevotellen)	und bei kompliziertem Verlauf	Clindamycin <i>Bemerkung:</i> In der Regel chirurgische Beseitigung der odontogenen Ursache bzw. Osteomyelitis	
Nasenfurunkel	Staphylococcus aureus	Nur bei schweren Formen	Antiseptische oder antibiotische Lokalthherapie Schwere Formen: Cephalosporin 1 Isoxazolylpenicillin Co-trimoxazol (bei Erwachsenen) <i>Bemerkung:</i> ggf. Stichinzision	Clindamycin Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor ggf. + Fosfomycin

traktes wird vorgenommen. Bei Patienten, bei denen eine Drainage eines Abszesses oder Empyems erfolgt, soll das Wirkungsspektrum des zu verabreichenden Antibiotikums Streptokokken der S.-anginosus-Gruppe, Staphylococcus aureus und Anaerobier umfassen. Daher sollte eine Aminopenicillin-Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombination oder ein Cephalosporin der ersten Generation bzw. Clindamycin oder aber im Falle von Methicillin-resistenten S. aureus (MRSA) Vancomycin angewandt werden.

## ANHANG

### Penicilline

#### Schmalspektrum-Penicilline

Die oralen Penicilline (Phenoxyethylpenicillin = Penicillin V, Phenoxypropylpenicillin = Propicillin und Benzathin-Penicillin V) sind nach wie vor bei Infektionen mit Erregern des „klassischen Penicillin-G-Spektrums“ (Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae und der meisten oralen Anaerobier) bei Kindern und Erwachsenen Mittel der Wahl. Allerdings sollte die Penicillinresistenz der Pneumokokken, die bisher in Deutschland unter 1% Hochresistenz und 6% Intermediärresistenz liegt, sorgfältig beobachtet werden. Staphylococcus aureus und Moraxella catarrhalis werden überwiegend nicht erfasst, da die Mehrzahl der Stämme (etwa 80%) Penicillinasen bilden, die Penicilline inaktivieren.

Die verschiedenen Oralpenicilline sind in ihrer Wirksamkeit weitgehend gleichwertig. Zur Erzielung hoher Konzentrationen sollte Penicillin-V-Kalium möglichst eine Stunde vor den Mahlzeiten eingenommen werden, während es bei Benzathin-Penicillin V und Propicillin mit und ohne Mahlzeit zu genügend hohen Plasmakonzentrationen kommt. Benzylpenicillin (Penicillin G) kann bei Erwachsenen intravenös in Dosen bis 30 Millionen I.E./Tag als Dauer- oder wiederholte Infusion verabreicht werden.

Allergien treten nach Penicillinen häufiger auf als nach anderen Beta-Lactam-Antibiotika. Schwere allergische Nebenwirkungen sind nach parenteraler Verabreichung häufiger als nach oraler Einnahme.

#### Aminopenicilline

Über das Spektrum von Penicillin V hinaus erfassen die Aminopenicilline Ampicillin und Amoxicillin im Allgemeinen auch Enterokokken, Haemophilus influenzae und Haemophilus parainfluenzae, Listerien und Proteus mirabilis. Viele andere Enterobacteriaceae (z. B. Klebsiellen) sind resistent. In Deutschland findet sich bei Haemophilus influenzae eine Resistenzquote von 3 bis 5%. Während oder nach einer Aminopenicillin-Therapie muss bei 5 bis 10% der Patienten mit nichtallergischen Exanthen gerechnet werden. Im Falle einer infektiösen Mononukleose darf eine bakterielle Superinfektion nicht mit einem Aminopenicillin behandelt werden, da die Aminopenicilline bei diesem Krankheitsbild fast immer ein schweres Exanthem hervorrufen. Aufgrund seiner wesentlich besseren Resorption ist oral Amoxicillin einzusetzen. Ampicillin kann in einer Dosierung von 3-mal 1 g i. v. bis zu 3- bis 4-mal 5 g/Tag in Kurzinfusionen gegeben werden, während Amoxicillin bis maximal 3-mal 2 g/Tag zugelassen ist.

#### Aminopenicilline plus Beta-Lactamase-Inhibitoren

Beta-Lactamase-Inhibitoren (Clavulansäure, Sulbactam, Tazobactam) erweitern in Kombination mit Aminopenicillinen deren Wirkungsspektrum. So können auch Beta-Lactamase-bildende Erreger erfasst werden: beispielsweise Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Escherichia coli oder Prevotella- und Porphyromonas-Arten (früher Bacteroides-melaninogenicus-Gruppe), das heißt, die Mehrzahl der in der HNO-Heilkunde relevanten Erreger außer Pseudomonas aeruginosa. Beim oralen Einsatz dieser Kombinationen muss mit einem Anstieg der gastrointestinalen Nebenwirkungen gerechnet werden. Die orale, besser verträgliche 7:1-Formulierung (weniger Durchfälle) braucht lediglich 2-mal täglich verabreicht werden und sollte die 4:1-Formulierung ersetzen. In schweren Fällen erfolgt die parenterale Verabreichung. Die beobachtete Hepatotoxizität nach der Amoxicillin-Clavulansäure-Kombination veranlasst, diese Kombination im Falle von deutlichen Leberschäden nicht anzuwenden und die Leberwerte während der Behandlung zu kontrollieren. Sulbactam, der einzige Beta-Lactamase-Inhibitor, der als Monosubstanz zur Verfügung steht, ist für die freie Kombination mit Penicillin G, Mezlocillin, Piperacillin und Cefotaxim zugelassen.

Tab. 3. Antibiotikatherapie bei Infektionen an Mund, Pharynx, Larynx und Hals

Diagnose	Häufigste Erreger	Mikrobiol. Diagnostik	Mittel der Wahl	Alternativen
Tonsillopharyngitis acuta	Neben <u>Viren</u> (40%): Streptococcus, Gr. A (im Winter: Kinder 15–30%, Erwachsene 5–10%) Streptococcus Gr. C (5%) Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus Mycoplasma pneumoniae Chlamydia spp.	Bei Therapieversagen	Penicillin V über 10 Tage  <i>Bemerkung:</i> Cave bei Mononukleose Aminopenicilline kontraindiziert	Cephalosporin 1 (2) Makrolid Ketolid (Erwachsene) Clindamycin
Peritonsillarabszess	Hämolisierende Streptokokken, S. aureus, Haemophilus spp. Bacteroides spp. Fusobakterien Peptostreptokokken	Angeraten	Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Abszessspaltung oder Abszessstonsillektomie	Clindamycin Cephalosporin 2/3a + Metronidazol
Scharlach	Streptococcus pyogenes	In unklaren Fällen	Penicillin V über 10 Tage Bei Therapieversagen: Cephalosporin 1 (2) Clindamycin	Cephalosporin 1 Makrolid Clindamycin
Diphtherie	Corynebacterium diphtheriae	Zwingend erforderlich (Direktpräparat, Kultur und Toxinnachweis)	Penicillin G <i>Bemerkung:</i> Antitoxin bereits bei Verdacht!, Krankenhauseinweisung, Isolierung, Verdacht meldepflichtig	Erythromycin
Erysipel	Streptococcus pyogenes	Bei unklarer Diagnose Blutkultur, ggf. Biopsie	Penicillin G, Penicillin V	Cephalosporin 1 (2) Clindamycin Makrolid
Epiglottitis acuta	Haemophilus influenzae Streptococcus pyogenes Pneumokokken S. aureus	Ggf. Blutkultur erforderlich	<i>Bemerkung:</i> sofortige Krankenhauseinweisung in Intubationsbereitschaft Cefotaxim, Ceftriaxon	Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Cephalosporin 2 bei Nachweis von S. aureus
Laryngitis subglottica	Parainfluenza-, RS-, Rhino- und Influenza-Typ A-Viren		Antibiotische Behandlung nicht indiziert	
Laryngotracheobronchitis	Meist Viren, nur selten Bakterien (Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Chlamydia)		Meist kein Antibiotikum erforderlich Bei Risikopatienten oder schweren Formen: Aminopenicillin ± Beta-Lactamase-Inhibitor Cephalosporin 2 Makrolid	Ketolid (Erwachsene) Moxifloxacin Levofloxacin

(Fortsetzung nächste Seite)

### Isoxazolympenicilline (Staphylokokken-Penicilline)

Bei einer Infektion mit Beta-Lactamase-produzierendem Staphylococcus aureus, der nicht mehr auf ein Schmalbandpenicillin anspricht, sind Oxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin aufgrund ihrer Penicillinase-Stabilität wirksam. Zur oralen Therapie stehen Dicloxacillin sowie Flucloxacillin und zur parenteralen Therapie Oxacillin und Flucloxacillin zur Verfügung. Spezielle Nebenwirkungen der parenteralen Verabreichung sind Erhöhungen der Leberwerte, Venenreizung und bei höchster Dosierung zerebrale Krämpfe. Neben den Beta-Lactamase-produzierenden Staphylokokken, die noch auf die oben erwähnten Isoxazolympenicilline, die Kombinationen mit Beta-Lactamase-Inhibitoren, gewisse Cephalosporine und Carbapeneme ansprechen, gibt es Staphylococcus-aureus-Stämme, die nicht

mehr auf die eben erwähnten Beta-Lactam-Antibiotika ansprechen und die im internationalen Schrifttum als MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) bezeichnet werden. Nota bene: Sämtliche MRSA dürfen nicht mit Penicillinen, Isoxazolympenicillinen, Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen, Cephalosporinen und Carbapenemen behandelt werden, auch dann nicht, wenn der mikrobiologische Befund fälschlicherweise „sensibel“ lauten sollte.

### Methicillin-resistente Staphylococcus-aureus-Stämme (MRSA)

Im letzten Jahrzehnt beobachtete man auch in Deutschland in vielen Krankenhäusern, besonders bei Patienten mit chronischen Staphylococcus-aureus-Infektionen, die neben der soeben erwähnten Methicillin-Resistenz noch auf weitere

Tab. 3. (Fortsetzung)

Diagnose	Häufigste Erreger	Mikrobiol. Diagnostik	Mittel der Wahl	Alternativen
Sialadenitis	<u>Staphylococcus aureus</u> Streptokokken	Empfehlenswert	Cephalosporin 1 (2) Clindamycin	Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Fosfomycin, Vancomycin (bei MRSA)
Aktinomykose	Actinomyces israelii (häufig mit Staphylococcus aureus und Anaerobiern kombiniert)	Erforderlich	Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Penicillin G/V ± Metronidazol Aminopenicillin ± Metronidazol <i>Bemerkung:</i> Therapiedauer mindestens 4 Wochen	Clindamycin Doxycyclin + Metronidazol
Angina Plaut-Vincent	Aerob-anaerobe Mischinfektion: Fusobacterium nucleatum + Treponema vincenti und andere Anaerobier	Direktpräparat	<i>Bemerkung:</i> Bei leichtem Verlauf lediglich Lokaltherapie Oralpenicillin	Cephalosporin 1 (2) Doxycyclin Clindamycin
Lymphadenitis colli	<u>Streptococcus pyogenes</u> <u>Staphylococcus aureus</u> „atypische“ Mykobakterien	Bei Nichtansprechen nach 3–4 Tagen ausführliche Diagnostik, ggf. Lymphknotenextirpation bzw. PE	Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Cephalosporin 1 oder 2	Clindamycin ggf. + Fosfomycin, evtl. + Vancomycin (nur bei Allergie oder MRSA)
Katzenkratzkrankheit	Bartonella henselae	Serologie, bei Lymphknotenbiopsie oder Abszess-Drainage PCR	Schwere Formen, bei Abszedierung: Makrolide (z. B. Azithromycin) ggf. mit Rifampicin <i>Bemerkung:</i> Penicilline und Cephalosporine unwirksam	Doxycyclin, Co-trimoxazol Fluorchinolon
Halsabszess/ Para-/Retropharyngeal-Abszess	Streptokokken (S. pyogenes, S. intermedius, S. constellatus, S. anginosus) Staphylococcus aureus, Anaerobier	Erforderlich Grampräparat + Antibiogramm + ggf. Blutkultur	Breite Abszessdrainage Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Penicillin G + Beta-Lactamase-Inhibitor Cefuroxim + Metronidazol	Clindamycin, Moxifloxacin, Vancomycin/Teicoplanin nur bei Allergie oder MRSA
Mundbodenphlegmone (meist odontogen)	Streptococcus pyogenes Staphylococcus aureus Anaerobier (Bacteroides)	Erforderlich aus Wundsekret oder Eiter und möglichst Blutkultur bei fieberhafter Allgemeinreaktion	<i>Bemerkung:</i> Krankenhauseinweisung wegen Ausbreitungsrisiko und obligater chirurgischer Behandlung Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor i. v.	Clindamycin i. v. Penicillin G + Metronidazol Cephalosporin 1/2 + Metronidazol, ggf. Fosfomycin Imipenem
Nekrotisierende Fasziitis	Streptokokken A, B, C, G Clostridien S. aureus H. influenzae Bacteroides spp. Fusobacterium spp.	Erforderlich, Grampräparat + Antibiogramm ggf. auch Blutkultur	Cephalosporin 3a + Clindamycin + Fosfomycin Cephalosporin 3a + Metronidazol + Vancomycin Imipenem + Clindamycin Imipenem ± Vancomycin + Metronidazol (MRSA) Penicillin G + Clindamycin Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor + Clindamycin <u>schnellstmögliche Nekrosektomie.</u> ggf. hyperbare Sauerstofftherapie	Piperacillin + Tazobactam Imipenem, Meropenem Linezolid bei Nachweis MRSA Moxifloxacin Meropenem/Aminoglykosid

(Fortsetzung nächste Seite)

Antibiotikaklassen resistent waren und als *multiresistente Staphylococcus-aureus-Stämme* bezeichnet werden. Gegenwärtig haben die MRSA in Deutschland einen mittleren Anteil von bis zu 22,6% an allen untersuchten Staphylococcus-aureus-Stämmen aus klinisch relevantem Untersuchungsmaterial (2004/2006). Die Verbreitung *Methicillin-resistenter Koagulase-negativer Staphylokokken (MR-KNS)* oder *Methicillin-resistenter Staphylococcus-epidermidis-Stämme (MRSE)* nimmt in vielen Regionen der Welt und insbesondere in Deutschland beachtliche Ausmaße (3/4) an; sie sind häufig noch weniger sensibel als die Methicillin-resistenten Koagulase-positiven

Staphylokokken-Stämme (MRSA). Seit dem Bekanntwerden des möglichen Auftretens von Infektionen mit MRSA außerhalb von Krankenhäusern ist es notwendig geworden, zwischen den im Krankenhaus erworbenen „*hospital-acquired*“ oder „*healthcare-associated*“ MRSA (*hMRSA*) und den außerhalb des Krankenhauses erworbenen „*community-acquired*“ oder „*community-associated*“ MRSA (*cMRSA*) zu unterscheiden. Bei den *cMRSA* gibt es Stämme, die durch Produktion des Zytotoxins *Panton-Valentine-Leukozidin (PVL)* eine erhöhte Virulenz aufweisen, und Stämme, die *PVL*-negativ sind. Andererseits muss darauf hingewiesen werden, dass die *cMRSA*-Stäm-

Tab. 3. (Fortsetzung)

Diagnose	Häufigste Erreger	Mikrobiol. Diagnostik	Mittel der Wahl	Alternativen
Toxic-Shock-Syndrom Toxic-Shock-like Syndrom	Staphylococcus aureus Streptococcus pyogenes siehe „Nekrotisierende Fasziiitis“	Erforderlich	Siehe „nekrotisierende Fasziiitis“ intensivmedizinische Therapie, z. B. Immunglobuline bei Streptokokken	
Bissverletzungen Hund, Katze, Mensch	Staphylokokken, Streptokokken, Pasteurella multocida, P. canis, Korynebakterien, H. influenzae, seltener Enterobacteriaceae. Actinomyces spp., Capnocytophaga spp., Bartonellen, Eikenella corrodens, Fusobacterium, Clostridien, Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella, Propionibacterium, Peptostreptococcus	Erforderlich	Cave: Tetanus, Tollwut Lokale Versorgung Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Cephalosporin 1/2 + Metronidazol Clindamycin + Co-trimoxazol	Clindamycin + Levofloxacin Clindamycin + Ciprofloxacin Moxifloxacin evtl. Tigecyclin
Lyme-Borreliose	Borrelia burgdorferi	Serologische Diagnostik in Stadium I entbehrlich, in Stadium II/III notwendig	Stadium I: Amoxicillin, Cefuroximaxetil, Makrolid bei Penicillinallergie, Doxycyclin (ab. 9. Lebensjahr) Stadien II und III: Ceftriaxon, Cefotaxim	
MRSA-/MRSE-Infektion	MRSA MRSE hMRSA cMRSA MRSA-PVL+ MRSA-PVL-	MRSA-Schnelltest Grampräparat + Antibiogramm erforderlich aus Wundsekret und Eiter, Nasenvorhof, Rachen, Rima ani usw. ggf. Blutkultur Resistenzgene Schnelltest	Nach Antibiogramm und infektiologischem Consilium <u>Leichte Formen:</u> Co-trimoxazol + Rifampicin Clindamycin Doxycyclin/Minocyclin Fosfomycin + Rifampicin <u>Schwere Formen:</u> Vancomycin + Fosfomycin Vancomycin + Rifampicin Linezolid Daptomycin Tigecyclin <u>Dekolonisation: siehe Text</u> Bei nasaler MRSA-Besiedlung Mupirocin-Nasensalbe. Bei weiteren Besiedlungen antimikrobielle Waschungen.	Moxifloxacin  Teicoplanin Netilmicin/Gentamicin Fusidinsäure Quinupristin + Dalfopristin (In klinischer Prüfung: Albavancin Oritavancin Telavancin Ceftobiprol Chinolon DX 619)

me weitaus seltener resistent sind gegen Nicht-Beta-Lactam-Antibiotika, so dass beispielsweise Co-trimoxazol, Clindamycin oder Doxycyclin als wirksam getestet und bei leichteren Infektionen eingesetzt werden können. Neben der Prüfung auf MRSA ist eine Resistenzbestimmung sehr wichtig, auch wenn nahezu alle MRSA-Stämme Vancomycin-, Teicoplanin-, Linezolid-, Tigecyclin-, Daptomycin- und Quinupristin/Dalfopristin- sowie Rifampicin- und Fosfomycin-empfindlich sind. Die beiden letztgenannten Antibiotika werden nur im Rahmen einer Kombinationsbehandlung eingesetzt, da während der Behandlung eine Resistenzentwicklung schnell auftreten kann.

Als Maßnahmen gegen die Ausbreitung von MRSA-Stämmen gelten:

1. Die Detektion von Patienten mit MRSA-Besiedlung bzw. -Infektion,
2. Isolierung der Patienten mit entsprechender Pflege,
3. Dekolonisierung der Patienten,
4. Händedesinfektion und Einmalhandschuhe,
5. Restriktion von Antibiotika.

Bei Verdacht auf eine schwere MRSA-Infektion erfolgt neben der Schnelldiagnostik von MRSA die Isolation des Patienten und sofortige Einleitung einer Behandlung mit mehreren Antibiotika (Tab. 3) ebenso wie die Dekolonisierung des Patienten mit Anwendung von Mupirocin-Nasensalbe (Turixin®) und antimikrobiellen Waschlösungen. Liegt eine eindeutige Infektion vor und spricht MRSA nach dem Antibiogramm auf Co-trimoxazol und Rifampicin an, kann neben der sorgfältigen Dekolonisierung der Versuch einer oralen Verabreichung von Co-trimoxazol und Rifampicin vorgenommen werden. In leichten Fällen würde man zunächst auf eine systemische Antibiotikatherapie verzichten und lediglich eine Lokalthherapie mit Dekolonisation vornehmen. Da eine alleinige radikale Eradikation von MRSA-kontaminierten Nasen- und Nasennebenhöhlen nur in den Fällen erfolgreich sein kann, in denen keine weiteren Körperflächen besiedelt sind, ist neben einer Entnahme eines Abstrichs aus beiden Nasenvorhöfen, den zugänglichen Nasennebenhöhlen und dem Rachen eine Abklärung weiterer

typischer, durch MRSA befallenen Gegenden, wie Stirn und Kopfhaar, Mundumfeld, Leiste und Rima ani, Achseln und äußerer Gehörgang sowie Wunden, Kathetereinstichstelle und gegebenenfalls Stuhl durchzuführen, damit die Dekontamination alle Herde umfasst.

### Acylaminopenicilline

Die Acylaminopenicilline Mezlocillin und Piperacillin sind gegen grampositive Kokken ähnlich wirksam wie Ampicillin und besitzen ein erweitertes Wirkungsspektrum im gramnegativen Bereich. Piperacillin ist gegen *Pseudomonas aeruginosa* wirksam und wird deshalb auch Pseudomonas-Penicillin genannt, das allein oder in Kombination mit einem Aminoglykosid-Antibiotikum eine Alternative zu den gegen *Pseudomonas* wirksamen Fluorchinolonen und Cephalosporinen darstellt. In Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor (z. B. Tazobactam oder Sulbactam) eignen sich diese Breitspektrum-Penicilline zur empirischen Initialtherapie schwerer septischer Infektionen (z. B. Tazobac®). Exantheme sind seltener als nach Ampicillin. Gastrointestinale Störungen und Hypokaliämie, passagere Neutropenien und Neurotoxizität können nach hoher Dosierung vorkommen.

### Cephalosporine

Die Cephalosporine zeichnen sich durch eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit aus. Bei echter Penicillinallergie ist der Patient gegen alle Penicillinderivate allergisch, aber nur in etwa 5% der Fälle auch gegen Cephalosporine. Nicht allergische Exantheme sind auch wesentlich seltener als bei den Aminopenicillinen, und die Mehrzahl der Patienten mit einem nicht allergischen Penicillinexanthem zeigt keine Kreuzallergie gegen Cephalosporine. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind bei den alten oralen Cephalosporinen selten, bei den neueren je nach Substanz und Dosierung häufiger. Besonders gut verträglich sind Ceftibuten und Cefixim bei Erwachsenen. Nach einer Behandlung mit Cefaclor kann es sehr selten zu einem Serumkrankheit-ähnlichen Syndrom kommen.

Durch Nahrungsaufnahme wird die Bioverfügbarkeit der veresterten oralen Cephalosporine erhöht. Zwischen den verschiedenen Cephalosporinen bestehen zum Teil erhebliche Unterschiede im antibakteriellen und pharmakokinetischen Verhalten sowie in der Verträglichkeit. Die historische Einteilung der Cephalosporine, welche das Wirkungsspektrum berücksichtigt, hat sich bewährt.

#### Cephalosporine 1

Die Oralcephalosporine der 1. Generation, Cefalexin und Cefadroxil, sowie das parenterale Cephalosporin der 1. Generation, Cefazolin, haben eine gute Wirksamkeit gegen grampositive Erreger, wie Streptokokken, Pneumokokken und *S. aureus* einschließlich Penicillin-G-resistenter Stämme, jedoch keine oder nur eine schwache Wirksamkeit gegen *Haemophilus influenzae* und Enterobacteriaceae.

#### Cephalosporine 2

Die oralen Cephalosporine der 2. Generation Cefaclor, Loracarbef und Cefuroximaxetil haben im Vergleich zu den

oralen Cephalosporinen der 1. Generation eine erhöhte Stabilität gegenüber den Beta-Lactamasen aus gramnegativen Bakterien und damit ein erweitertes antibakterielles Spektrum. Sie besitzen eine gute Aktivität gegen Streptokokken, Pneumokokken und *S. aureus* sowie gegen *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, Klebsiellen und *Proteus mirabilis*. Cefaclor und Loracarbef haben die geringste Wirksamkeit, insbesondere sind zahlreiche *Haemophilus influenzae*- und *M. catarrhalis*-Stämme gegen Cefaclor und auch gegen Loracarbef resistent.

Die parenteralen Cephalosporine der 2. Generation Cefuroxim und Cefotiam kommen in schwereren Fällen zur Anwendung.

Das parenterale Cephamycin Cefoxitin ist gegen grampositive Kokken und auch gegen *Haemophilus influenzae* weniger wirksam als die anderen Cephalosporine der 2. Generation, besitzt jedoch eine gewisse Wirksamkeit gegen gramnegative Anaerobier.

#### Cephalosporine 3

Die oralen Cephalosporine der 3. Generation Cefixim und Ceftibuten haben eine stärkere Wirkung im gramnegativen Bereich, unter anderem gegen *Haemophilus influenzae* und *M. catarrhalis*, sowie eine geringere gegen grampositive Kokken und Anaerobier. Cefpodoximproxetil ist ein Cephalosporin der 3. Generation mit einer besseren Wirksamkeit im gramnegativen Bereich, dessen Wirkungsspektrum jedoch auch dem des Cefuroximaxetils gleicht.

Die parenteralen Cephalosporine der Gruppe 3a, Cefotaxim und Ceftriaxon haben neben einer guten Liquorgängigkeit eine verbesserte Wirksamkeit im gramnegativen Bereich und eine starke Wirksamkeit gegenüber *Streptococcus pneumoniae*, die man sich im Falle einer Penicillinresistenz zunutze machen kann. Cefotaxim ist am besten verträglich, während Ceftriaxon dank einer Halbwertszeit von 8 Stunden nur einmal pro Tag verabreicht zu werden braucht.

Das parenterale Cephalosporin der Gruppe 3b, Ceftazidim, besitzt ein antibakterielles Spektrum, das demjenigen der Cephalosporine der Gruppe 3a ähnlich ist, mit einer deutlich geringeren Aktivität gegen grampositive Bakterien, jedoch mit einer zusätzlichen Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa*.

#### Cephalosporine 4

Cefepim besitzt neben dem Cefotaximspektrum eine bessere Wirksamkeit gegen *S. aureus* (außer MRSA) und *Pseudomonas aeruginosa*.

### Monobactame

Aztreonam, dessen Spektrum lediglich die gramnegativen aeroben Stäbchenbakterien abdeckt, wird als Alternative bei gramnegativen aeroben Stäbcheninfektionen, unter anderem *Pseudomonas aeruginosa*, bei Penicillin- oder Cephalosporinallergie und auch bei Neutropenie eingesetzt.

### Carbapeneme

Das Wirkungsspektrum der Carbapeneme Imipenem, Meropenem und Ertapenem ist sehr breit und umfasst gram-

positive und gramnegative aerobe und anaerobe Erreger. Oxacillin/Methicillin-resistente Staphylokokken sind auch gegen Carbapeneme resistent. Während die In-vitro-Aktivität von Imipenem im grampositiven Bereich etwas besser ist, ist diejenige von Meropenem im gramnegativen Bereich zum Teil deutlich höher. In der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde gelten sie als Reserveantibiotika, die sich zur Initialtherapie schwerer nosokomialer aerob-anaerober Mischinfektionen, besonders bei Versagen mit anderen Breitspektrum-Antibiotika, anbieten. Die Carbapeneme, außer Ertapenem, kommen als Alternative bei schweren Pseudomonas-Infektionen des Mittelohrs oder des äußeren Ohres in Kombination mit einem Aminoglykosid oder Ciprofloxacin in Frage, wenn ein Antibiotikum mit schmalere Spektrum nicht wirksam ist. Sie sind vor allem Therapie der Wahl bei Infektionen, die durch Breitspektrum-Beta-Lactamasen(ESBL)-bildende gramnegative Bakterien verursacht werden. Bei 5 bis 10% der Patienten treten leichte gastrointestinale Reaktionen auf, bei 5% lokale Reaktionen (Thrombophlebitis), bei 3% allergische Reaktionen (Exantheme) und besonders bei Imipenem in 1 bis 2% der Fälle zentrale Nebenwirkungen. Die Verträglichkeit von Meropenem ist insbesondere hinsichtlich ZNS-Reaktionen günstiger. Carbapeneme sind bei Patienten mit Beta-Lactam-Allergien kontraindiziert.

### Makrolide, Azalide, Ketolide

Erythromycin und Josamycin gehören zu den älteren Vertretern der Makrolid-Antibiotika. Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist Erythromycin mit guter Wirksamkeit gegen Streptokokken, einschließlich Pneumokokken, Bordetella pertussis sowie Corynebacterium diphtheriae, Moraxella catarrhalis, Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen. Die Erythromycin-Resistenz beträgt bei *S. pneumoniae* 11 bis 18%, bei *S. pyogenes* rund 8% und bei *Staphylococcus aureus* rund 25%. Bei Staphylokokken ist darüber hinaus eine rasche Resistenzentwicklung unter der Therapie möglich. 85% der MRSA-Stämme waren Erythromycin-resistent. Makrolide haben keine optimale Wirksamkeit gegen *Haemophilus influenzae*. Bei Penicillin-Unverträglichkeit ist Erythromycin unter Beachtung der lokalen Resistenzraten ein Alternativpräparat. So werden Makrolide beispielsweise zur Behandlung einer akuten Tonsillopharyngitis und von sonstigen akuten bakteriellen Atemwegsinfektionen eingesetzt.

Unter den Erythromycinderivaten sollten lediglich die Stearate nüchtern eingenommen werden. Die relative Bioverfügbarkeit des freien Erythromycins ist nach Abgabe von Erythromycinstolat und -stinoprat größer als nach Verabreichung von Erythromycinethylsuccinat.

Moderne Makrolide sind Roxithromycin, Clarithromycin und Azithromycin, das mit den Makroliden strukturverwandte Azalid. Diese sind im Vergleich zu Erythromycin hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik deutlich verbessert und weisen eine höhere Bioverfügbarkeit und eine längere Halbwertszeit auf, wodurch eine ein- bis zweimal tägliche Verabreichung mit geringerer Substanzbelastung möglich ist. Das Wirkungsspektrum von Roxithromycin und Clarithromycin unterscheidet sich nicht wesentlich von dem des Erythromycins. Azithromycin hat in vitro eine verbes-

serte Wirksamkeit gegen *Haemophilus*. Bemerkenswert ist dessen ungewöhnliche Pharmakokinetik. Aufgrund der sehr langen Halbwertszeit ist eine 3- oder 5-Tage-Therapie meist ausreichend. Trotz Langzeitwirkung sind zum sicheren Nachweis des Therapieeffektes wie bei anderen Antibiotika Kontrolluntersuchungen notwendig.

Bei oraler Gabe von Erythromycin treten gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen und Durchfälle bei etwa 30% der behandelten erwachsenen Patienten auf. Das Vorkommen dieser Beschwerden liegt nach Verabreichung von Roxithromycin bei 3 bis 5%, von Clarithromycin bei 5 bis 9% und von Azithromycin bei 5 bis 10%. Die Verträglichkeit bei Kindern ist gut. Selten sind Hautausschlag, Leberfunktionsstörungen mit Cholestase und Pankreatitis oder eine systemische Vaskulitis mit Arthritiden und neurologischen Ausfällen (Churg-Strauss-Syndrom) zu beobachten. Bei einzelnen Patienten wird bei hoher i.v. Dosierung über im wesentlichen reversible Hörstörungen und äußerst selten über Vestibularisschäden berichtet. Die intravenös zu verabreichenden Präparate von Erythromycin führen häufiger zu Phlebitiden.

Erythromycin, Roxithromycin, Clarithromycin und Azithromycin können bei Patienten, die eine kardiale Anamnese oder/und eine Hypokaliämie haben oder im EKG ein verlängertes QT-Intervall aufweisen, gefährliche Herzrhythmusstörungen (Torsades de pointes), hervorrufen. Bei gleichzeitiger Gabe von Theophyllin, Cumarinderivaten oder Digitalisglykosiden kann die Ausscheidung dieser Mittel vermindert werden. Ergotaminhaltige Medikamente und nichthydrierte Mutterkornalkaloide sollten wegen der Gefahr von Durchblutungsstörungen durch verstärkte Vasokonstriktion nicht gleichzeitig verabreicht werden. Unter den weiteren Wechselwirkungen der Makrolide mit anderen Arzneimitteln ist besonders die gleichzeitige Gabe von Antiarrhythmika (Klasse IA und III), der Antihistaminika Terfenadin, Astemizol (nicht mehr im Handel), Mizolastin und Cisaprid (nicht mehr im Handel) sowie der Neuroleptika Pimozid und Sulpirid und von Antimykotika zu erwähnen, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und zu schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen (Torsades de pointes) führen kann. Am geringsten ist das Interaktionspotenzial von Azithromycin aufgrund seiner geringen Affinität zum Cytochrom-P450-System. Während der Einnahme von Clarithromycin muss die Behandlung mit CSE-Hemmern („Statinen“) unterbrochen werden. Erythromycin ist während der Schwangerschaft zugelassen, wenn auch mit Vorbehalt während des ersten Trimenons.

Schwere Leberschäden sind eine Kontraindikation für die Anwendung von Makroliden. Clarithromycin und Roxithromycin sind für die Behandlung von Kindern im ersten Lebensjahr nicht zugelassen.

Indikationen der neueren Makrolide sind Infektionen durch *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, nichttuberkulöse Mykobakterien und Bartonellen.

Die *Ketolide* stellen eine Weiterentwicklung der Makrolide dar. Telithromycin ist der erste zugelassene Vertreter der Ketolide. Es hat ein ähnliches Spektrum wie Erythromycin A mit stärkerer Wirksamkeit und erfasst auch Pneumokokken, die gegen Penicillin G oder Erythromycin resistent sind, ebenso wie Erythromycin-resistente Streptococcus-

Tab. 4. Tagesdosierungen der wichtigsten oralen und parenteralen Antibiotika

Gruppe (p) = parenteral	Freinamen	Handelsnamen® (Auswahl)	Tagesdosierung Erwachsene (Inf. = Infusion)	Tagesdosierung Kinder (ED = Einzeldosis)
1 Penicilline	Penicillin-V-Kalium (Phenoxymethylpenicillin)	Infectocillin, Megacillin Isocillin, Ispenoral, Penicillin V-ratio, Wolff	3–6 Mio. I.E.	50 000–100 000 I.E./kg in 2–3 ED, bei Tonsillitis 100 000 I.E./kg, maxi- mal 2 Mio I.E. in 2 ED
	Propicillin (Phenoxypropylpenicillin)	Baycillin Mega	s. o.	s. o.
	Benzathin-Penicillin-V	InfectoBicillin-Saft 750	s. o.	50 000 I.E./kg in 2 ED
2 Penicilline (p)	Penicillin G (Benzylpenicillin)	Penicillin Grüenthal, Pencillin G Jenapharm	3 x (1–10) Mio I.E. Inf.	0,03–0,5 Mio I.E./kg in 4 ED
3 Depot-Penicilline (p)	Benzathin-Benzylpenicillin (HWZ 10–20 Tage)	Tardocillin 1 200 Pendysin 1,2 Mega	(1–2) x 1,2 Mio. I.E./Monat i. m. oder alle 4–7 Tage	1 x (0,6–1,2) Mio. I.E./Monat i. m.
	Benzylpenicillin-Na(0,3), -Procain (0,3), -Benzathin (0,6)	Retacillin comp 0,6 Mio I.E.–1,2 Mio. I.E.	(1–2) x 1,2 Mio. I.E./Monat i. m. oder alle 4–7 Tage	1 x (0,6–1,2) Mio. I.E./Monat i. m.
4 Aminopenicilline	Amoxicillin	Amoxi hexal, Amoximerck, Amoxi-saar, Infectomox, Amoxicillin- ratio	2–3 x (0,5–1) g	50–90 mg/kg in 2–3 ED
5 Aminopenicillin (p)	Ampicillin	Ampicillin ratio	3–4 x (0,5–5) g i. v. Inf.	100–300 mg/kg in 3 ED
6 Aminopenicilline + Beta-Lactamase-Hemmer	Amoxicillin + Clavulansäure	4: 1 oder 7: 1: Augmentan, Amoclav, Amoxi Clavulan Stada	2–3 x 0,625(–1,25) g 2(–3) x 1 g	4: 1-Formulierung: 40–60 mg/kg in 3 ED
		Nur Verhältnis 7: 1: Amoxiclav beta, Amoxi-saar plus, Infectosupramox	2(–3) x 1 g	7: 1-Formulierung: 50–70 mg/kg in 2 ED (Kinder bis 40 kg) 2 g (Kinder > 40 kg)
	Sultamicillin	Unacid PD oral	2(–4) x 0,75 g	50 mg/kg in 2 ED
7 Aminopenicilline + Beta-Lactamase-Hemmer (p)	Amoxicillin + Clavulansäure	Augmentan, Amoxclav Hexal	3 x (1,2–2,2) g i. v. Inf.	60–100 mg/kg in 3 ED
	Ampicillin + Sulbactam	Unacid, Ampicillin plus, Sulbactam Deltaselect, Hexal, -ratio	3(–4) x (1,5–3) g i. v. Inf.	100–150 mg/kg in 3 ED
7a Beta-Lactamase-Hemmer (p)	Sulbactam	Combactam, Sulbactam Actavis	2–4 x (0,5–1,0) g i. v. Inf.	50 mg/kg in 3 ED
8 Isoxazolyl-Penicilline (Staphylokokken-Penicilline)	Dicloxacillin	InfectoStaph	3–4 x 1 g	30–100 mg/kg in 3 ED
	Flucloxacillin	Staphylex	3 x 1 g	1–3 g in 3 ED, Säuglinge 40–100 mg/kg in 3 ED
9 Isoxazolyl-Penicilline (Staphylokokken-Penicilline) (p)	Oxacillin	InfectoStaph	3–4 x (1,0–2,0) g i. v. Inf.	80–150 mg/kg in 3 ED
	Flucloxacillin	Staphylex, Flucloxacillin Deltaselect	3–4 x (0,5–2,0) g i. v. Inf.	40–100 mg/kg in 3 ED
10 Acylaminopenicilline (p)	Mezlocillin	Baypen	3 x (2,0–5,0) g i. v. Inf.	200 mg/kg in 3 ED
	Piperacillin	Piperacillin Hexal, -ratio, -Fresenius	3 x (2,0–4,0) g i. v. Inf.	200 mg/kg in 3 ED
	Piperacillin + Tazobactam	Tazobac EF	2–3 x 4,5 g i. v. Inf.	150 mg/kg in 3 ED

(Fortsetzung nächste Seite)

pyogenes-Stämme. Resistent sind MRSA, Enterobakterien und gramnegative Anaerobier (Bacteroides u. a.). Verabreicht werden 1-mal 0,8 g Telithromycin/Tag. Kontraindikationen sind Myasthenia gravis sowie Überempfindlichkeit gegen Makrolide und bei Patienten, die eine kardiale Anamnese aufweisen oder wenn die gleichzeitige Anwendung von, Mutterkornalkaloiden, Pimozid, Terfenadin, Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin in Frage käme. Bezüglich QT-Intervall siehe Makrolide. Frühere Hepatitis oder Gelbsucht in Verbindung mit Telithromycin sind ebenfalls Kontraindikationen. Die Nebenwirkungen Diarrhö, Verstopfung, Transaminasenerhöhung und sogar eine schwere Hepatitis, Schwindel, Geschmacksstörungen, Parosmie und Urtika-

ria können beobachtet werden. Die möglicherweise auch auftretenden Seh- oder Bewusstseinsstörungen veranlassen zur Einnahme von Telithromycin vor der Nachtruhe. Bei Patienten ab 18 Jahren sind leichte bis mittelschwere ambulant erworbene Pneumonien unbeschränkte Indikationen, während eine Therapie der akuten Exazerbation einer chronischen Bronchitis und auch einer akuten Sinusitis mit Telithromycin nur bei gegenüber Beta-Lactam- und/oder Makrolid-resistenten Erregern erfolgen sollte. Ab dem 12. Lebensjahr ist die Behandlung einer durch Streptococcus pyogenes hervorgerufenen Tonsillitis/Pharyngitis indiziert, wenn Beta-Lactam-Antibiotika nicht geeignet sind oder bei hoher Makrolidresistenz.

Tab. 4. (Fortsetzung)

Gruppe (p) = parenteral	Freinamen	Handelsnamen® (Auswahl)	Tagesdosierung Erwachsene (Inf. = Infusion)	Tagesdosierung Kinder ED = Einzeldosis
11 Cephalosporine 1	Cefalexin	Cephalexin-ratiopharm, CT	3 x 1,0 g	50-100 mg/kg in 2-3 ED
	Cefadroxil	Grüncef, Cefadroxil Sandoz, -Hexal	1-2 x 1,0 g	50-100 mg/kg in 2 ED
12 Cephalosporine 1 (p)	Cefazolin	Cefazolin-saar, -Hexal, -Fresenius	2-3 x (1,0-2,0) g i.v. Inf.	50-100 mg/kg in 3-4 ED
13 Cephalosporine 2	Cefaclor	Cefaclor Stada, -ratio, Infectocef	3 x (0,5-1,0) g	50-100 mg/kg in 2-3 ED
	Loracarbef	Lorafem	2 x (0,2-0,4) g	15-30 mg/kg in 2 ED
	Cefuroximaxetil	Elobact/Zinnat, Cefuroxim-ratio	2 x (0,25-0,5) g	20-30 mg/kg in 2 ED
14 Cephalosporine 2 (p)	Cefuroxim	Cefuroxim-saar, -Fresenius	2-3 x (0,75-1,5) g i.v. Inf.	75-150 mg/kg in 3 ED
	Cefotiam	Spizef	2-3 x (1,0-2,0) g i.v. Inf.	50-100 mg/kg in 2 ED
	Cefoxitin	Mefoxitin	3-4 x (1,0-2,0) g i.v. Inf.	60-120 mg/kg in 3 ED
15 Cephalosporine 3	Cefpodoximproxetil	Orelox/Podomexef, Cefpodoxim AL, -CT, -Hexal	2 x (0,1-0,2) g	8-10 mg/kg in 2 ED
	Cefixim	Cephoral/Suprax, Cefixim-ratio, Cefixidura, Infectoopticef	0,4 g in 1-2 ED	8-10 mg/kg in 1-2 ED
	Ceftibuten	Keimax	1 x 0,4 g	9 mg/kg in 1 ED
16 Cephalosporine 3a (p)	Cefotaxim	Claforan, Cefotaxim Hexal, -ratio, -Stragen	3 x (1,0-2,0) g i.v. Inf.	100-200 mg/kg in 2-3 ED
	Ceftriaxon	Rocephin, Ceftriaxon-saar, -Hexal, Fresenius	1,0-2,0(-4,0) g i.v. Inf.	50-100 mg/kg in 1 ED
17 Cephalosporine 3b (p)	Ceftazidim	Fortum, Ceftazidim ratio, -Hexal, Infectozidim	2-3 x (1,0-2,0) g i.v. Inf.	100-150 mg/kg in 2-3 ED
18 Cephalosporine 4 (p)	Cefepim	Maxipime	2 x (1,0-2,0) g i.v. Inf.	100-150 mg/kg in 2-3 ED
19 Monobactame (p)	Aztreonam	Azactam	2-3 x (1,0-2,0) g i.v. Inf.	50-100 mg/kg in 3 ED
20 Carbapeneme (p)	Imipenem + Cilastatin	Zienam	3-4 x (0,5-1,0) g i.v. Inf.	60 mg/kg in 4 ED
	Meropenem	Meronem	3 x (0,5-1,0) g i.v. Inf.	60-80 mg/kg in 3 ED
	Ertapenem	Invanz	1 g i.v. Inf.	3 Mo. - 12 J.: 15 mg/kg 2 x tgl. i.v.
21 Makrolide ältere	Erythromycinethylsuccinat oder -stearat	Erythromycin Stada, Eryhexal, Erythromycin-ratiopharm	2-4 x 0,5 g	(30-)50 mg/kg in 3 ED
	Erythromycinestolat	Infectomycin	2 x 0,5(-1) g	30(-50) mg/kg in 2 ED
neuere	Roxithromycin	Rulid, Roxithromycin, -ratio, Roxi-saar	1 x 0,3 g, 2 x 0,15 g	5-7,5 mg/kg in 1-2 ED
	Clarithromycin	Klacid/Biaxin, Clarithromycin-Hexal, -Stada	2 x 0,25(-0,5) g 1. Tag 2 x 0,5 g, dann 2 x 0,25 g	15 mg/kg in 2 ED
Azalide	Azithromycin	Zithromax, Azithromycin Hexal	1 x 0,5 g/Tag (3 Tage)	10 mg/kg in 1 ED (3 Tage)
	Azithromycin (p)	Zithromax i.v. Inf.	1 x 0,5 g/Tag (2 Tage)	
22 Ketolide	Telithromycin	Ketek	1 x 0,8 g	[20-30 mg/kg in 1 ED]
23 Makrolide (p)	Erythromycin	Erythrocin i.v., Erythromycin Stragen Klacid i.v. 500	15-20 mg/kg in 3-4 ED 1,5-2 g in 3-4 ED	15-20 mg/kg in 3-4 ED
	Clarithromycin		1-2 x 0,5 g	
24 Lincosamide	Clindamycin	Clinda-saar, Sobelin, Clinda-hexal	2-3 x 0,3(-0,6) g	20-40 mg/kg in 3 ED
25 Lincosamide (p)	Clindamycin	Clinda-saar, Sobelin	2-3 x (0,6-0,9) g i.v. Inf.	20-40 mg/kg in 3 ED

(Fortsetzung nächste Seite)

## Lincosamide

Clindamycin ist gegen *S. aureus*, Streptokokken und Pneumokokken sowie gramnegative anaerobe Stäbchen einschließlich der meisten *Fusobacterium*- und *Bacteroides-fragilis*-Stämme (10-20% resistent) gut wirksam. Methicillin-sensible Staphylokokken sind zu 5% resistent,

MRSA zu 80%. Es penetriert gut in Weichteil- und Knochengewebe und ist auch intrazellulär gegen intraphagozytär persistierende Erreger wirksam, beispielsweise bei Rezidiven. Clindamycin ist eine Alternative bei Penicillin- oder Cephalosporin-Allergie und zur Penicillin/Metronidazol- oder Penicillin/Beta-Lactamase-Hemmer-Kombination bei der Behandlung aerob-anaerober Mischinfektionen mit

Tab. 4. (Fortsetzung)

Gruppe (p) = parenteral	Freinamen	Handelsnamen® (Auswahl)	Tagesdosierung Erwachsene (Inf. = Infusion)	Tagesdosierung Kinder ED = Einzeldosis
26 Fluorchinolone klassische	Ciprofloxacin	Ciprobay, Cipro-saar, -Hexal, Ciprofloxacin-ratio, InfectoCipro, Ciloxan, Panotile cipro	2 x 0,5(-0,75) g  Ohrentropfen	20-40 mg/kg in 2 ED
	Ofloxacin	Tarivid, Ofloxacin-ratio	2 x 0,2(-0,4)g	-
neuere	Levofloxacin	Tavanic	1(-2) x 0,5 g	10-20 mg/kg in 2 ED
	Moxifloxacin	Avalox, Actimax	1 x 0,4 g	-
27 Fluorchinolone (p)	Ciprofloxacin	Ciprobay, Ciprohexal	2(-3) x (0,2-0,4) g Inf.	20-30 mg/kg in 2-3 ED
	Ofloxacin	Tarivid	2 x 0,2(-0,4) g Inf.	-
	Levofloxacin	Tavanic	1(-2) x 0,5 g Inf.	-
	Moxifloxacin	Avalox	1 x 0,4 g Inf.	-
28 Trimethoprim/ Sulfonamid	Co-trimoxazol (Sulfamethoxazol + Trimethoprim)	Eusaprim, Cotrimox Wolff forte, Cotrim-ratio, -Hexal, Cotrimoxazol AL	2 x 0,96 g	5-6 mg TMP/kg + 25-30 mg SMZ/ kg in 2 ED
29 Trimethoprim/ Sulfonamid (p)	Co-trimoxazol	Cotrim-ratiopharm Amp. SF	2 x 960 mg Inf.	10-20 mg TMP pro kg + 50 mg SMZ/kg in 2-3 ED
30 Tetracycline	Doxycyclin	Doxycyclin-ratio, -AL, Doxy Wolff	1 x 0,2 g, dann 1 x 0,1 g	2-4 mg/kg in 1 ED ab 9. Lebensjahr
	Minocyclin	Minocyclin-ratio, -beta, -CT, -Hexal	1 x 0,2 g, dann 2 x 0,1 g/Tag	
31 Tetracycline (p)	Doxycyclin	Doxycyclin ratiopharm SF Amp., Doxyhexal SF Amp.	200 mg i. v.	2-4 mg/kg in 1 ED ab 9. Lebensjahr
32 Glycylcycline (p)	Tigecyclin	Tygacil	100 mg/kg 30-60 min. i. v. Inf. 1. Tag 2 x 50 mg/kg i. v. Inf. ab 2. Tag	
33 Aminoglykoside (p)	Gentamicin	Refobacin, Gentamicin Hexal	3-5 mg/kg Inf./i. m.	5 mg/kg in 1-3 ED Säugl. bis 7,5 mg/kg
	Tobramycin	Gernebcin, (Tobi-Inhal.)	3-5 mg/kg Inf./i. m.	5 mg/kg in 1-3 ED
	Netilmicin	Certomycin	4-7,5 mg/kg Inf./i. m.	6-8 mg in 1-3 ED
	Amikacin	Biklin, Amikacin Fresenius	10-15 mg/kg Inf./i. m.	10-15 mg/kg in 1-3 ED
34 Glykopeptide (p)	Vancomycin	Vanco-saar, -cell, Vancomycin Lederle, -ratio	2-4 x 0,5 g Inf.	40-60 mg/kg in 2-3 ED
	Teicoplanin	Targocid	Initial 0,4-0,8 g Inf., dann 0,2-0,4 g in 1 ED	Initial 20 mg/kg/d dann 10 mg/kg/d in 1 ED
35 Fosfomycin (p)	Fosfomycin	InfectoFos	2-3 x (3,0-5,0) g Inf.	200-300 mg/kg in 2-3 ED
36 Nitroimidazol	Metronidazol	Clont, Flagyl, Metronidazol-Hexal, -ratio, -Stada, -CT	2-3 x 0,4 g	15-30 mg/kg in 2-3 ED
37 Nitroimidazol (p)	Metronidazol	Metronidazol-ratiopharm, Fresenius, Braun	2(-3) x 0,5 g Inf.	15-30 mg/kg in 2-3 ED
38 Rifampicin	Rifampicin	Rifa, Rifampicin Hefa N, Eremfat	10 mg/kg oral/i. v. 450-600 mg in 1-2 ED	10-20 mg/kg in 1-2 ED
39 Chloramphenicol	Chloramphenicol	Posifenicol C 1 % Dexa Biofenicol N	Augensalbe Ohrentropfen	
40 Chloramphenicol (oral/parenteral)	Chloramphenicol		3 x (0,5-1,0) g oral/i. v.	50-80 mg/kg in 3-4 ED oral/i. v.
41 Oxazolidinone	Linezolid	Zyvoxid	2 x 0,6 g	30 mg/kg in 2-3 ED bis 11. Lj.
42 Oxazolidinone (p)	Linezolid	Zyvoxid	2 x 0,6 g	
43. Zyklische Lipo- peptide (p)	Daptomycin	Cubicin	4-6 mg/kg i. v. Inf.	-

grampositiven Kokken und Anaerobiern, beispielsweise bei Mundboden- oder Halsphlegmonen sowie Peritonsillar- oder Retropharyngealabszessen. Aufgrund der fehlenden

Toxinproduktion infolge der Proteinsynthesehemmung und der Bindungskapazität der Staphylokokken- und Streptokokkentoxine wird Clindamycin zusätzlich zur Behand-

lung des Toxic-Shock-Syndroms und der nekrotisierenden Fasziitis empfohlen. Klassisch ist die Endokarditisprophylaxe bei Penicillinallergie vor Dental-, HNO-, Bronchial- und Ösophagealeingriffen bei Patienten mit vorgeschädigten Herzklappen, einmalig 20 mg/kg Körpergewicht bei Kindern, maximal 600 mg, etwa 60 Minuten vor dem Eingriff oral. Eindeutige Daten über eine wirksame Infektionsprophylaxe in der großen Kopf-Hals-Tumorchirurgie liegen ebenfalls vor.

In 5 bis 20% der Fälle treten weiche Stühle auf, manchmal verbunden mit Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen. Eine schwere ulzerierende pseudomembranöse Enterokolitis durch *Clostridium difficile* wird sehr selten beobachtet. Allergische Reaktionen sind ebenfalls selten. Unter längerer Therapie können Leukopenien auftreten. Bei Patienten mit Störungen der neuromuskulären Übertragung ist eine Verschlimmerung der Beschwerden möglich. Bei zu schneller Infusion von Clindamycin kann es zu Nausea, Herzrhythmusstörungen (u. a. Torsades de pointes) und Blutdruckabfall kommen. Auf eine ausreichende Verdünnung ist zu achten. Gelegentlich steigen unter Clindamycin die Bilirubin- und Leberenzymwerte im Blut an. Während Schwangerschaft und Stillzeit ist Clindamycin kontraindiziert.

Tab. 5. Indikationen der Endokarditisprophylaxe

Prothetischer Herzklappenersatz
Durchgemachte bakterielle Endokarditis
Bestimmte angeborene Herzfehler
- Nicht behobene zyanotische, angeborene Herzfehler (einschl. derer mit palliativen Shunts und Aortenbogenersatz)
- Komplette korrigierte angeborene Herzfehler, wenn Prothesenmaterial verwendet wurde und die Operation weniger als 6 Monate zurückliegt
- Nicht komplett korrigierte Herzfehler mit Residualdefekten an oder neben prothetischen Ersatzmaterialien
Patienten mit Herztransplantation, die eine Valvulopathie entwickelt haben

Tab. 6. Antibiotische Endokarditisprophylaxe

Situation	Wirkstoff	Erwachsene	Kinder
Orale Verabreichung	Amoxicillin	2 g	50 mg/kg
Orale Gabe nicht möglich	Ampicillin	2 g i. m. oder i. v.	50 mg/kg i. m. oder i. v.
	oder		
	Cefazolin oder Ceftriaxon	1 g i. m. oder i. v. 1 g i. m. oder i. v.	50 mg/kg i. m. oder i. v. 50 mg/kg i. m. oder i. v.
Penicillin- oder Ampicillinallergie, orale Verabreichung	Cefalexin	2 g	50 mg/kg
	oder		
	Clindamycin	600 mg	20 mg/kg
	oder		
Penicillin- oder Ampicillinallergie, orale Gabe nicht möglich	Azithromycin oder Clarithromycin	500 mg 500 mg	15 mg/kg 15 mg/kg
	oder		
	Cefazolin oder Ceftriaxon	1 g i. m. oder i. v. 1 g i. m. oder i. v.	50 mg/kg i. m. oder i. v. 50 mg/kg i. m. oder i. v.
	oder		
	Clindamycin	600 mg i. m. oder i. v.	20 mg/kg i. m. oder i. v.

Einmalgabe etwa 60 Minuten vor dem Eingriff

Cephalosporine sollten nicht eingesetzt werden bei Patienten, die in der Anamnese über eine anaphylaktische Reaktion, ein Angioödem oder Urtikaria nach Penicillin- oder Ampicillin-Therapie berichten.

## Fluorchinolone (Gyrasehemmer)

Die klassischen Fluorchinolone Ciprofloxacin und Ofloxacin verfügen über eine ausgeprägte antibakterielle Aktivität und ein breites Wirkungsspektrum bei oraler sowie parenteraler Darreichung. Das Hauptinteresse dieser Antibiotika für die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde besteht in der durch sie eröffneten Möglichkeit einer oralen Therapie der in der HNO-Heilkunde nicht seltenen *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektionen, für die besonders positive Erfahrungen mit Ciprofloxacin vorliegen. Darüber hinaus besitzen diese Fluorchinolone eine sehr gute Wirksamkeit gegen *Haemophilus influenzae*, die *Enterobacteriaceae* und Meningokokken/Gonokokken. Eine geringere Wirkung haben sie gegen *S. aureus*, Pneumokokken, Streptokokken, Enterokokken, Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen.

Für die klassischen Fluorchinolone Ciprofloxacin und Ofloxacin liegen wohl Zulassungen für die Behandlung der akuten Otitis media und Rhinosinusitis sowie der akuten Infektionen der Atemwege mit der Einschränkung vor, dass sie nicht Mittel der Wahl bei diesen Infektionen sind. Nicht zu empfehlen ist ihre Anwendung zur Behandlung der Tonsillitis. Heute sind Ciprofloxacin-Ohrentropfen (Ciloxan®, Panotile® cipro) im Handel. Ciprofloxacin-Ohrentropfen in Kombination mit Hydrocortison sind im Ausland, beispielsweise in den USA (Cipro® – HC Otic) und in der Schweiz zugelassen.

Die neueren Fluorchinolone Levofloxacin und Moxifloxacin kommen aufgrund ihrer verbesserten antibakteriellen Aktivität im grampositiven Bereich insbesondere gegen Pneumokokken, *S. aureus* und Streptokokken sowie gegen Mykoplasmen, Legionellen und Chlamydien zur Therapie der bakteriellen Atemwegsinfektionen in Frage. Levofloxacin und Moxifloxacin sind zur Behandlung der akuten bakteriellen Rhinosinusitis und der ambulant erworbenen Pneumonie sowie der akuten Exazerbationen der chronischen Bronchitis zugelassen. In Anbetracht ihres sehr breiten

Wirkungsspektrums, ihrer starken Wirksamkeit und ihrer Nebenwirkungen sind Fluorchinolone als *Reserveantibiotika* zu betrachten. Moxifloxacin sollte nur noch verordnet werden, wenn die für die Initialtherapie empfohlenen Antibiotika nicht geeignet sind oder wenn diese nicht zu einem Therapieerfolg geführt haben.

Am häufigsten sind gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Bauchschmerzen, Übelkeit und Durchfall. Nach Moxifloxacin wurden potenziell lebensbedrohliche bullöse Hautreaktionen und einzelne tödliche Leberkomplikationen beobachtet, nach Levofloxacin eine tödliche Hypoglykämie. Der Anteil allergischer Nebenwirkungen der Fluorchinolone liegt unter 1,5%. Gelegentlich kommen zentralnervöse Nebenwirkungen, wie Nervosität und Zittern, Alpträume, Halluzinationen und psychotische Reaktionen vor, die nach dem Absetzen reversibel

sind. Selten kommt es zu Geruchs- und Geschmacksstörungen, Weichteilschwellungen und Myoarthralgien, Sehnenentzündungen und Sehnenrissen (v.a. der Achillessehne) sowie bei den neueren Fluorchinolonen zu QT-Verlängerungen im EKG. Die Häufigkeit schwerer kardialer Zwischenfälle ist sehr niedrig und wird auf etwa einen Fall auf eine Million Verschreibungen geschätzt. Bei Patienten mit einer kardialen Anamnese, mit Hypokaliämie oder Einnahme zahlreicher Medikamente (siehe unter Makrolide) erscheint eine EKG-Kontrolle und Überprüfung der Indikation des Fluorchinolons angezeigt. Bei älteren Fluorchinolonen werden in seltenen Fällen Photosensibilitätsreaktionen beobachtet.

Wegen tierexperimenteller Befunde, nach denen in hohen Konzentrationen von Fluorchinolonen Schädigungen an den großen, gewichttragenden Gelenken heranwachsender Tiere beobachtet wurden, ist die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sowie während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht zugelassen. Bislang ist in Deutschland nur Ciprofloxacin für Kinder ab fünf Jahren mit einer Pseudomonas-Infektion bei zystischer Fibrose, bei Kindern ab einem Jahr mit komplizierter Harnwegsinfektion und Pyelonephritis als Zweittherapie und für alle Kinder zur Soforttherapie des Milzbrands mit systemischer Beteiligung und bei Inhalation von *B. anthracis* zugelassen. Die irreversiblen Schädigungen der Gelenkknorpel sind bei Kindern einschließlich Neugeborenen und Jugendlichen nicht bekannt geworden. Auch nach zwei neueren großen retrospektiven Auswertungen scheint die Chondrotoxizität der Fluorchinolone für den Menschen nicht relevant zu sein. In klinischen Studien sind zwar Arthralgien beobachtet worden, diese waren aber fast immer nach Absetzen der Therapie reversibel, traten nicht häufiger als in der Kontrollgruppe auf und ähnelten nicht den in den Tierversuchen beschriebenen Knorpelschäden. Daher können in Übereinstimmung mit mehreren medizinischen Fachgesellschaften Fluorchinolone – auch wenn ein geringes Risiko für irreversible Arthropathien und für Tendopathien immer noch nicht ganz ausgeschlossen werden kann – bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden, wenn es für die indizierte Therapie keine Alternative gibt und wenn Eltern und in der Regel ab dem 14. Lebensjahr auch der Patient ausreichend aufgeklärt worden sind. Zu diesen Indikationen zählen unter anderem Infektionskrankheiten durch *Pseudomonas aeruginosa* oder multiresistente gramnegative Bakterien wie die schwere chronisch-eitrige Otitis media und die schwere Otitis externa. Eine Fluorchinolone-Therapie ist auch indiziert, wenn eine parenterale Gabe von Antibiotika nicht oder nur schwer durchführbar und eine orale Gabe eines anderen Antibiotikums nicht verfügbar ist.

Von den Fluorchinolonen sollte Ciprofloxacin bevorzugt werden, da es im Kindes- und Jugendalter am besten untersucht ist und da eine Saftzubereitung zur Verfügung steht. Die gleichzeitige Gabe eisenhaltiger Präparate oder von mineralischen Antazida, die Magnesium oder Aluminium enthalten, führt zu einer verminderten Resorption. Bei Ciprofloxacin wird die Resorption außerdem bei gleichzeitiger Gabe von Calciumionen, Milch oder Milchprodukten verringert, so dass Ciprofloxacin 2 Stunden vor oder 4 Stunden nach der Mahlzeit einzunehmen ist.

## Trimethoprim/Sulfonamid-Kombinationen

Diese Kombinationen besitzen ein breites Wirkungsspektrum gegen grampositive und gramnegative Bakterien einschließlich *Staphylococcus aureus*, *Proteus* und *Klebsiella*. Besonders bei Streptokokken (*S. pyogenes*) ist jedoch mit hohen Resistenzraten zu rechnen. Bei Infektionen des äußeren Ohres, des Mittelohrs und der Nasennebenhöhlen sowie der unteren Atemwege wird der Einsatz auf mittelschwere Fälle beschränkt. Nicht gerechtfertigt ist ihre Anwendung bei der Tonsillitis. Bei dieser Präparategruppe sind allergische Reaktionen und gastrointestinale Störungen häufiger, selten jedoch Phototoxizität, Hepatotoxizität, Nephrotoxizität, Torsades de pointes und nicht zuletzt Hämatotoxizität, die einen schweren Verlauf nehmen kann. Wegen dieser Nebenwirkungen werden diese Präparate seltener eingesetzt und insbesondere in der Pädiatrie gemieden. Bei Patienten im Alter von über 70 Jahren ist durch Dosisreduktion oft eine bessere Verträglichkeit zu erreichen. Trimethoprim/Sulfonamid-Kombinationen sind wegen ihres Folsäure-Antagonismus während der Schwangerschaft sowie bei Früh- und Neugeborenen kontraindiziert.

## Tetracycline

Die Tetracycline – heute vorwiegend Doxycyclin – werden seit vielen Jahren sowohl oral als auch parenteral in der HNO-Praxis eingesetzt. Die Resistenz von Pneumokokken, Streptokokken, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* liegt unter 10%. Diese Lücken dürfen bei der Anwendung von Tetracyclinen zur Behandlung leichter oder mittelschwerer Nasennebenhöhlen- und Bronchialinfektionen nicht übersehen werden. Bei schwereren Krankheitsbildern ist ihre Verabreichung nicht mehr indiziert. Auch sollten die Tetracycline nicht bei der Behandlung der Tonsillopharyngitis Anwendung finden. Wegen der guten Aktivität der Tetracycline gegen Chlamydien, Mykoplasmen, Legionellen und Rickettsien ist Doxycyclin bei Infektionen durch diese Mikroorganismen, beispielsweise bei atypischer Pneumonie mit gelegentlicher HNO-Beteiligung Therapie der Wahl. Zum Indikationsbereich von Doxycyclin gehören auch die Lyme-Borreliose, Syphilis sowie schwere Formen von Akne und Rosacea. Die enterale Resorption von Doxycyclin liegt bei etwa 90%. Milch oder Milchprodukte, Eisenpräparate sowie Arzneimittel mit Calcium- oder Aluminiumsalzen, Aktivkohle oder Colestyramin sollten in einem zeitlichen Abstand von 2 bis 3 Stunden eingenommen werden, da bei gleichzeitiger Einnahme die Resorption von Doxycyclin beeinträchtigt werden kann.

Gastrointestinale Störungen sind die häufigsten unerwünschten Wirkungen der Tetracycline. Phototoxizität, Leberschädigungen, ZNS-Reaktionen wie Kopfschmerz, Übelkeit, reversible Ataxie, besonders durch Minocyclin, sowie Allergien sind weitere mögliche Nebenwirkungen. Bei Kindern bis zum 9. Lebensjahr sowie während der Schwangerschaft sind Tetracycline kontraindiziert.

## Glycylcycline

Tigecyclin ist das erste Glycylcyclin, eine von Minocyclin abgeleitete neue Antibiotikaklasse. Wie Minocyclin ist auch Tigecyclin meist bakteriostatisch wirksam. Sein Wirkungsspektrum umfasst grampositive und gramnegative Aerobier und Anaerobier sowie sogenannte atypische Bakterien. Besonders wichtig ist die Wirkung gegen Methicillin-resistente Staphylokokken, Vancomycin-resistente Enterokokken, Erreger mit Bildung von Breitspektrum-Beta-Lactamasen, Streptococcus pyogenes, Penicillin-resistente Pneumokokken, Anaerobier (u. a. Bacteroides fragilis und Clostridien) und zahlreiche atypische Erreger, wie beispielsweise Mycoplasma pneumoniae und Chlamydia pneumoniae. Fehlende oder schwache Aktivität besteht gegenüber Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis und anderen Spezies der Proteus/Morganella/Providencia-Gruppe sowie Burkholderia cepacia und Legionella pneumophila. Bis jetzt liegen positive Ergebnisse der Behandlung von komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen, unter anderen mit MRSA und Streptococcus pyogenes vor sowie von komplizierten intraabdominalen Infektionen bei multiresistenten Erregern oder Kontraindikationen anderer Antibiotika. Plasmakonzentrationen von 0,93 mg/l wurden erzielt, und die Plasma-Halbwertszeit betrug 42 Stunden.

Wie bei der Anwendung von Tetracyclinen wurden nach Tigecyclin Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen, Anorexie, Schwindel und Photosensibilität sowie diverse Wechselwirkungen beobachtet. Des Weiteren kann es zu Erhöhungen von Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) im Serum, Hyperbilirubinämie, Pruritis, Ausschlag und Kopfschmerzen kommen. Eine Dosisanpassung sollte bei schweren Leberfunktionsstörungen erfolgen. Es traten keine Interaktionen mit dem Cytochrom-P450-System auf. Dennoch wird bei gleichzeitiger Therapie von Tigecyclin und einem Cumarin-Derivat die engmaschige Überwachung der Antikoagulation empfohlen. Häufig waren Abszesse, Infektionen, gelegentlich Sepsis, septischer Schock, erhöhte INR-Werte, Thrombophlebitis, Pseudotumor cerebri, Azotämie und Azidose festzustellen. Die Anwendung bei Kindern wird nicht empfohlen, da keine entsprechenden Unterlagen vorliegen.

## Aminoglykosid-Antibiotika

Die Aminoglykosid-Antibiotika Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin und Amikacin haben ein sehr breites Spektrum im gramnegativen Bereich, sind jedoch gegen Anaerobier und Streptokokken wirkungslos. Wegen ihrer geringen therapeutischen Breite und ihrer schlechten Gewebegängigkeit sollen die Aminoglykosid-Antibiotika nur bei strenger Indikationsstellung, das heißt nur noch als Kombinationspartner der Beta-Lactame, in lebensbedrohlichen Situationen angewandt werden. Wesentlicher Faktor für die Einschätzung des ototoxischen Risikos ist heute die verabreichte Aminoglykosid-Gesamtdosis, während die ototoxische Gefährlichkeit einmaliger hoher Serumspitzenkonzentrationen experimentell und klinisch nicht nachgewiesen werden konnte. In der Regel liegt die verabreichte Gesamtdosis

des Aminoglykosid-Antibiotikums deutlich unter der klinischen Ototoxizitätsgrenze, so dass das ototoxische Risiko sehr gering ist.

Heute wird die tägliche Aminoglykosid-Antibiotikum-Dosis in einer Infusion über 30 bis 60 Minuten verabreicht. Die tägliche Einmalgabe hat mindestens die gleiche Wirksamkeit und Verträglichkeit wie die Mehrfachgabe. Besonders bei Nierenfunktionsstörungen ist mit einem erhöhten ototoxischen Risiko zu rechnen. In diesem Falle oder wenn vorauszusehen ist, dass die insgesamt zu verabreichende Aminoglykosid-Gesamtdosis sehr hoch sein wird, wie beispielsweise bei der Behandlung einer malignen Otitis externa, sollte dem weniger oto- und nephrotoxischen Netilmicin der Vorzug gegeben werden und neben Bestimmungen der Creatinin- und gegebenenfalls Aminoglykosidkonzentrationen im Serum sollten auch Hör- und Gleichgewichtskontrollen durchgeführt werden.

## Glykopeptid-Antibiotika

Die Glykopeptid-Antibiotika Vancomycin und Teicoplanin sind eine wichtige therapeutische Reserve gegen multiresistente grampositive Erreger wie Staphylokokken und Enterokokken sowie Streptokokken, Pneumokokken einschließlich Penicillin-resistente Stämme, C. difficile, Korynebakterien, Listerien und grampositive Anaerobier. Diese Antibiotika sind daher nur bei eindeutiger Indikation anzuwenden. Eine Kreuzallergie mit Penicillinen oder Cephalosporinen besteht nicht. Vancomycin wirkt oral verabreicht optimal bei der durch Clostridium difficile hervorgerufenen pseudomembranösen Kolitis. Zur Vermeidung des Auftretens einer Glykopeptid-Resistenz von Enterokokken wird in dieser Indikation als Mittel der ersten Wahl heute allerdings eher Metronidazol empfohlen. Nebenwirkungen sind Allergie oder allergieähnliche Zustände, gelegentlich Thrombophlebitiden sowie Oto- und Nephrotoxizität (nach Teicoplanin sehr selten) bei stark erhöhter Dosierung, rascher Verabreichung und Kombination mit einem Aminoglykosid-Antibiotikum. Bei zu rascher Gabe von Vancomycin kann es durch Freisetzen von Mediatoren vorübergehend zu Hautrötung (Red-Man-Syndrom) und auch zu Blutdruckabfall und Herzstillstand kommen.

## Oxazolidinone

Oxazolidinone sind eine neue Klasse von Antibiotika, welche die Proteinsynthese hemmen und sowohl oral als auch parenteral anwendbar sind. Sie wirken fast ausschließlich gegen grampositive Bakterien sowie gegen Mykobakterien. Das seit fünf Jahren zugelassene Linezolid darf besonders bei Pneumonie sowie Haut-, Weichteil- und Knocheninfektionen als Alternative von Vancomycin zur Behandlung von Infektionen mit Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA, MRSE), von Vancomycin-resistenten Staphylococcus aureus- und Enterokokken-Infektionen sowie Penicillin-resistenten Pneumokokken-Infektionen gelten. Mycobacterium tuberculosis ist auch im Spektrum enthalten und kann Teil einer 3er- oder 4er-Kombinationstherapie sein. Für Kinder liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor, Linezolid ist für Kinder nicht zugelassen.

Aufgrund des neuartigen Wirkungsmechanismus bestehen keine Parallelresistenzen mit anderen Antibiotika. Neben der parenteralen wurden auch zwei orale Darreichungsformen mit nahezu vollständiger Bioverfügbarkeit entwickelt. Arzneimittelinteraktionen aufgrund einer Induktion oder Hemmung des Cytochrom-P450-Enzymsystems bestehen nicht. Eine Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion hat nur einen geringen Einfluss auf seine Pharmakokinetik. Linezolid hemmt die menschliche Monoaminoxidase, wodurch es zu Blutdrucksteigerung, Hypertonie und ZNS-Störungen kommen kann. Blutdrucksteigerungen durch Interaktionen sind denkbar bei Patienten, die orale Abschwellungsmittel wie Phenylpropanolamin oder Pseudoephedrin nehmen. Vorwiegend treten gastrointestinale Nebenwirkungen wie Durchfall, Übelkeit, Erbrechen sowie Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen, Exantheme, Pruritus, Anstieg der Transaminasen sowie seltener Schwindel und Einzelfälle von passagerer Myelodepression auf. Wöchentliche Blutbildkontrollen erscheinen angezeigt. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass während der Behandlung übermäßige Mengen von Nahrungsmitteln oder Getränken mit hohem Gehalt an Tyramin (fermentierter Käse, Rotwein) zu vermeiden sind. Bei Auftreten einer peripheren Neuropathie oder von Sehstörungen ist Linezolid abzusetzen. Linezolid ist für eine maximal 4-wöchige Therapiedauer zugelassen.

Indikationen sind nosokomiale Pneumonien, ambulant erworbene Pneumonien und schwere Haut- und Weichteilinfektionen besonders durch Methicillin-resistente Staphylokokken oder Vancomycin-resistente Staphylokokken oder Enterokokken sowie Penicillin-resistente Pneumokokken, die auf Linezolid ansprechen.

### Fosfomycin

Fosfomycin ist gegen *Staphylococcus aureus* und Enterokokken einschließlich Vancomycin-resistenter Stämme sowie Streptokokken, Gonokokken, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* und *Proteus vulgaris*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter* und zum Teil auch *Pseudomonas aeruginosa* und *Serratia marcescens* wirksam. Es ist eine Alternative bei Beta-Lactam-Unverträglichkeit und wird besonders zur Behandlung von *Staphylococcus aureus*-Infektionen eingesetzt, wenn:

- der Infektionsherd pharmakokinetisch schwer erreichbar ist,
  - Multiresistenz des Erregers die Therapiewahl einengt oder
  - der Patient gegen Beta-Lactam-Antibiotika allergisch ist.
- Bei Monotherapie ist eine rasche Resistenzzunahme möglich, so dass eine Kombinationstherapie zwingend erforderlich ist. Fosfomycin ist gut verträglich. Nach zu rascher Infusion können Magendruck und Brechreiz auftreten. Außerdem ist die Natriumbelastung zu beachten. Fosfomycin penetriert gut in den Liquor.

### Metronidazol

Metronidazol, das bakterizid gegen Anaerobier wirkt, wird bei nachgewiesenen oder vermuteten Anaerobier-Infekti-

onen in Kombination mit anderen Antibiotika in den Fällen eingesetzt, bei denen die Anaerobier-Wirkung der anderen Antibiotika ungenügend ist, wie beispielsweise bei Verdacht auf Hirnabszess. Metronidazol wird auch in Kombination zur Eradikation von *Helicobacter pylori* eingesetzt. Bei pseudomembranöser Kolitis ist Metronidazol neben Vancomycin Mittel der Wahl. Metronidazol kann den Urin dunkel färben. Gastrointestinale Beschwerden, metallischer Geschmack und neurologische Störungen (Kopfschmerzen, Ataxie) werden häufiger beobachtet, Hautausschläge selten, Disulfiram-ähnliche Effekte bei gleichzeitiger Alkoholeinnahme und Erhöhung von Antikoagulanzen-Konzentrationen, bei längerer Therapie Neuropathien in der Klinik sowie Mutagenität im Tierversuch. Kontraindikationen bestehen während der Frühschwangerschaft und während der Stillzeit.

### Rifampicin

Rifampicin ist ein Antituberkulotikum der ersten Wahl in der Kombinationstherapie, das auch eine hohe Wirksamkeit auf *Staphylococcus aureus* und *S. epidermidis*, Pneumokokken, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella*, *Chlamydia*, Anaerobier (u. a. *B. fragilis*) und Streptokokken besitzt. Da es bei Rifampicin zu einer schnellen Resistenzentwicklung unter der Therapie kommen kann, sollte es nur zur Behandlung der Tuberkulose und schwerer MRSA-bedingter Infektionen angewandt und in Kombination mit einem anderen antibakteriell wirksamen Medikament eingesetzt werden. Zur Umgebungs-Prophylaxe bei Meningokokken-Infektionen wird Rifampicin als Einzelsubstanz verabreicht. Auf die gastrointestinalen Nebenwirkungen, Arzneimittelfieber, Juckreiz mit oder ohne Hautausschlag, Anstieg der Transaminasen und alkalischen Phosphatasen, Ikterus (selten) und Hepatitis ist zu achten, ebenso wie auf die Hypersensitivitätsreaktionen Thrombozytopenie, Purpura, Leukopenie und Hämolyse sowie akutes Nierenversagen. Rifampicin färbt Tränenflüssigkeit (Cave: Kontaktlinsenträger), Urin, Sputum, Schweiß und andere Körperflüssigkeiten orange. Rifampicin ist während der Schwangerschaft nicht zu empfehlen. Außerdem induziert es das Cytochrom-P450-Enzymsystem stark und somit den Metabolismus zahlreicher Substanzen.

### Chloramphenicol

Das wirkungsstarke und breit wirksame Antibiotikum, das bis Anfang der 70er Jahre für alle HNO-Infektionen ohne *Pseudomonas*-Beteiligung Mittel der Wahl war, wird in Anbetracht seiner Knochenmarktoxizität nur eingesetzt, wenn andere Therapieschemata versagen.

### Daptomycin

Daptomycin, ein zyklisches Lipopeptid, ist aktiv gegen multiresistente grampositive Bakterien wie *S. aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken einschließlich Methicillin- und Vancomycin-resistenter und -intermediär empfindlicher Stämme, Streptokokken, Pneumokokken einschließlich Penicillin-resistenter Stämme, Enterokokken

einschließlich Vancomycin-resistenter Stämme. Besonders indiziert sind S.-aureus-bedingte komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen sowie mit einer höheren Dosierung (6 mg/kg KG) Staphylokokkensepsis und -endokarditis. Daptomycin ist in der Behandlung von Pneumonien wegen der Wechselwirkung mit Surfactant nicht wirksam. Die Dosierung wird bei starken Leber- und Nierenfunktionsstörungen angepasst.

Einzelfälle von Rhabdomyolyse bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz oder mit Medikationen, die bekanntlich Rhabdomyolyse verursachen, wurden beobachtet. Bei allen Patienten wird eine Bestimmung der Plasma-Creatin-Phosphokinase zu Behandlungsbeginn und in wöchentlichen Abständen empfohlen. Häufigste Nebenwirkungen von Daptomycin sind gastrointestinale Beschwerden, wie Verstopfung oder Diarrhö, Übelkeit oder Erbrechen, Reaktionen an der Einstichstelle, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schwindel, Parästhesie, Geschmacksstörungen, supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolie, Gesichtsrötung, Hypertonie, Hypotonie, Synkope, metallischer Geschmack, Hautausschlag, reversible Leberwerterhöhungen und CPK-Erhöhung mit Myalgie (bei 3% der Patienten).

### Guidelines of the antibiotic treatment in oto-rhino-laryngology, head and neck surgery

Consensus report on behalf of the presidency of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery

In 1999, the following guidelines were elaborated by a consensus conference of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery with delegates of 10 further societies and complemented by a Delphi procedure. 2002 and 2008 up-dates were performed by the members of the consensus conference, the chair of the study group of ENT infectiology of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery and the presidency of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery. The guidelines concern the antibiotic treatment of the bacterial infections of the ears, nose and throat, taking the expected spectrum of pathogens, the microbiological and clinical efficacy and the containment of costs into consideration. After specification of the basic principles, the different infections with their causative pathogens and the antibiotics coming into question for therapy are tabulated (tables 1 to 3) and a differentiation is made between the antibiotic or the antibiotics of first choice and alternatives. In table 4 the different dosages of oral and perenteral antibiotics in adults and children are indicated. In the appendix, the different groups of antibiotics are characterized concerning their antibacterial spectrum and pharmacokinetics and especially the differences of the older and newer members of the groups are pointed out.

**Keywords:** Guidelines, antibiotic treatment, infections of head and neck, ear, nose and throat infections, oto-rhino-laryngology, head and neck surgery, antimicrobial therapy

## Bücherforum

### Deutsches Betäubungsmittelrecht Recht des Verkehrs mit Suchtstoffen und psychotropen Stoffen.

#### Kommentar

Von Herbert Hügel, Wilfried K. Junge, Carola Lander. Bearbeitet von Anette Rohr und Karl-Rudolf Winkler. 8. Auflage einschließlich 7. Aktualisierungslieferung. Stand: März 2008. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2008. 1 604 Seiten. Loseblattausgabe. 2 Ringordner. 89,- Euro.

Mit der 8. Auflage und 7. Aktualisierungslieferung liegt ein aktuelles, sehr umfangreiches zweibändiges Werk vor, das alle Aspekte des Deutschen Betäubungsmittelrechts umfasst.

Nach einer kurzen, sehr informativen Einleitung, in der die historische internationale und nationale Entwicklung in das Recht des Verkehrs mit Suchtstoffen und psychotropen Stoffen dargestellt wird, folgen in acht Sektionen nationale Vorschriften und Gesetze und internationale Übereinkünfte, die für das deutsche Betäubungsmittelrecht relevant sind. Themenkomplexe sind unter anderem das Betäubungsmittelgesetz und die Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung, Vorschriften zum Verkehr

mit sogenannten Grundstoffen, das Schengener Abkommen, in dem unter anderem der grenzüberschreitende Betäubungsmittelverkehr geregelt wird. Aber auch Themen, wie die Substitution Drogenabhängiger und Vorschriften zum Doping werden mit den zugrunde liegenden Vorschriften und Gesetzen abgehandelt. Das vorliegende Werk liefert eine umfassende Zusammenstellung der Vorschriften und Gesetzestexte des deutschen Betäubungsmittelrechts. Das Besondere des vorliegenden Werks ist aber in den ausführlichen Anmerkungen zu sehen, die die einzelnen Abschnitte, Vorschriften und Gesetzesparagrafen begleiten. Im Umgang mit den Gesetzestexten kann es in der täglichen Praxis immer wieder zu unterschiedlichen Auslegungen und damit natürlich auch zu Unsicherheiten beispielsweise beim Umgang mit Substanzen kommen, die dem Betäubungsmittelrecht unterliegen. Die umfangreichen Kommentare und Anmerkungen führen nicht nur zu einer vertieften Auseinandersetzung mit dem Thema, sondern helfen auch diese Unsicherheiten schnell zu beseitigen. Eine weitere Besonderheit dieses Werks ist, dass regelmäßig Aktualisierungen geliefert werden, die



dann in das Ringbuch eingelegt werden können, so dass die Leser immer auf dem aktuellen Stand sind. Das vorliegende Buch ist ein sinnvoller Ratgeber und Nachschlagewerk für Institutionen, die sich sehr intensiv mit unterschiedlichen Aspekten des Umgangs mit Betäubungsmitteln auseinandersetzen. So ist das Buch zu empfehlen für Krankenhausapotheken, Substitutionsabteilungen, Amtsapotheken, aber auch für Juristen oder Behörden, die sich mit Betäubungsmitteln, Substitution und/oder Umgang mit illegalen Betäubungsmitteln sowie Doping beschäftigen. Aber auch in großen Schmerzabteilungen, die viel Umgang mit Patienten unter Opioidtherapie haben, sollte dieses Nachschlagewerk nicht fehlen.

Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Sabatowski,  
Dresden

## Langwirksam oder schnellwirksam?

Ein Patient bekam eine Atemdepression aufgrund einer zu hohen Dosis an Opioiden. Er klagte trotz Gabe von Bedarfsmedikation Oxycodon weiter über Schmerzen und erhielt weitere Gaben.

- Wie hoch sollte die Einzeldosis Oxycodon für Opioid-naive Patienten sein?
- Welche Arzneistoffformulierung ist für die Bedarfsmedikation in der Schmerztherapie geeignet?
- Welche Maßnahmen können dazu beitragen, die Auswahl eines Medikaments, beispielsweise in der Schmerztherapie, korrekt und zeitsparend durchzuführen?
- Welche Strategien können dazu beitragen, die Sicherheit von Therapien mit hohem Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu erhöhen?

### Fallbeschreibung

Nach einer Hüft-TEP liegt ein männlicher Patient, 64 Jahre auf einer unfallchirurgischen Station. Als weitere Diagnosen sind angegeben: chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) sowie Alkoholabusus mit erhöhten Leberwerten (AST, ALT) und Fettleber.

Nach der Operation wird er wieder auf die Normalstation verlegt, da er nicht als Risikopatient einzustufen ist und somit ein Aufenthalt auf der Intensivstation nicht notwendig ist. Von dem Anästhesisten, der die Operation betreut hat, wird auf dem Protokoll verordnet: Oxycodon 40 bei Bedarf als Schmerzmedikation.

Nach Aufwachen klagt der Patient über starke Schmerzen. Umgehend erhält er von der Pflegekraft eine Tablette Oxycodon 40 mg retard, da diese in der Hausliste enthalten sind. Knapp 60 Minuten später klagt der Patient erneut, er habe immer noch starke Schmerzen. Hierauf erhält er von der gleichen Schwester erneut eine Tablette Oxycodon 40 mg retard mit dem Hinweis, dass diese jetzt sicher wirkt; sollte dies nicht der Fall sein, müsste der Stationsarzt noch einmal kommen.

Zur Übergabe des Pflegedienstes vom Früh- zum Spätdienst wird über den Patienten berichtet, jedoch vergessen zu erwähnen, dass er zeitnah kein neues Oxycodon erhalten sollte, sondern erst dem Stationsarzt vorgestellt werden muss. Direkt nach der Übergabe klagt der Patient erneut, er habe immer noch Schmerzen. Hierauf erhält er die dritte Tablette Oxycodon 40 mg retard.

Zur Visite zwei Stunden später liegt der Patient apathisch im Bett, kaltschweißig und atmet nur noch mit geringer Frequenz. Der Stationsarzt verlegt ihn sofort auf die Intensivstation, noch ohne Diagnose. Auf der Intensivstation werden zunächst alle Vitalfunktionen gesichert, der Patient wird intubiert und beatmet. Da die Patientenakte von der Normalstation noch nicht auf der Intensivstation angekommen ist, gibt es nur eine mündliche Übergabe vom Stationsarzt. Es fehlt jedoch die Dokumentation über die Gabe von 120 mg Oxycodon retard. Während der nächsten 36 Stunden wird der Patient weiter beatmet, bis sich sein klinischer Zustand bessert, eine Diagnose bezüglich der Ursache für die Atemdepression kann nicht gestellt werden. Erst als nach 48 Stunden die Patientenakte ebenfalls auf der Intensivstation ankommt, kann der diensthabende Intensivarzt dank der Dokumentation der Bedarfsmedikationsgabe feststellen, dass der Patient die Atemdepression durch eine Intoxikation mit Oxycodon bekam. Dieser hatte innerhalb von vier Stunden 120 mg Oxycodon erhalten, bei schlechter Leberfunktion und als ein nicht an Opioide gewohnter Patient.

### Kommentar

Der Intoxikation liegt eine fehlerhafte Verordnung zugrunde. Der verordnende Anästhesist hatte zum einen eine zu hohe Stärke angesetzt, zum anderen ging er von einem schnell wirkenden, nicht retardierten Präparat aus. Außerdem war keine maximale

Tagesdosis angegeben und auch keine Mindestabstände zwischen den Einzeldosen.

### Fehlerursache

#### Verordnungsform

Die Verordnung einer Bedarfsmedikation war in dieser Form unzureichend. Zur Verordnung einer Bedarfsmedikation gehört immer die Angabe der Einzeldosis (im vorliegenden Fall erfolgt), Arzneiform (fehlt im vorliegenden Fall), Applikationsweg sowie die Angabe einer Maximaldosis/Tageshöchstdosis (fehlt im vorliegenden Fall). Hilfreich für das abgebende Pflegepersonal ist die Angabe eines minimalen Zeitabstands (z. B. maximal alle 8 Stunden; fehlt im vorliegenden Fall).

#### Auswahl des Medikaments

Die Verordnung von 40 mg Oxycodon als postoperative Schmerzmedikation bei Opioid-naiven Patienten ist erheblich zu hoch. Die Dosierung für Opioid-naive Patienten sollte mit 10 mg Oxycodon je Einzeldosis gewählt werden. Als Bedarfsmedikation sollte kein Retardpräparat gewählt werden. Meist setzt bei diesen die Wirkung erst verzögert ein (1 bis 2 Stunden). Im Bedarfsfall benötigt der Patient jedoch ein schnell wirkendes Präparat.

AG Arzneimitteltherapiesicherheit (U. Georgi, C. Heyde, B. Mang, T. Hoppe-Tichy, P. Kantelhardt, J.U. Schnurrer, K. Taxis, T. Waßmann)

Für die AG: Pamela Kantelhardt, Apotheke der Gesundheit Nordhessen Holding AG im Klinikum Kassel, Mönchebergstraße 41-43, 34125 Kassel

Schema OP-Dipi		Postoperativ ohne Schmerzperfusion	
o Metamizol	Novaminsulfon-Ratiopharm® 500 Tbl.	1 – 2 Tabletten max. 4 x täglich (= 20 – 40 Tropfen Novaminsulfon- Ratiopharm®)	1-0-0-0
o Esomeprazol	Nexium® 20 Tbl.		
<b>Bei Bedarf</b>			
o Piritramid	Dipidolor® 15mg/2 ml i. v. Amp.	1 x ½ - 1 Amp. bis max. 4 x täglich	

Schema OP-Perf		(Postoperativ) mit Schmerzperfusion	
o Metamizol	Novaminsulfon-Ratio® 1g/2ml Amp.	5 Amp.	
o Tramadol	Tramal® 100 Amp.	4 Amp.	
o MCP	MCP Ratio® 10mg/2ml Amp.	4 Amp.	
	auf 500 ml NaCl 0,9%	0 – 20 ml/Stunde	

Schema OP-Temp		(Post-Operativ) nach Absetzen des Schmerzperfusioners	
o Metamizol	Novaminsulfon-Ratiopharm® 500 Tbl.	1 – 2 Tabletten max. 4 x täglich (= 20 – 40 Tropfen Novaminsulfon- Ratiopharm®)	
<b>Bei Bedarf</b>			
o Buprenorphin	Temgesic® 0,2 s.l. Tbl.	Bei Bedarf 1x 1 Tbl. bis 4 x täglich	

Abb. 1. Ausschnitt aus dem Kitteltaschenmanual [1]

### Abgabe des Medikaments

Die verantwortliche abgebende Pflegekraft hat nicht das abgegeben, was verordnet war. Die Verordnung lautete *Oxycodon 40 mg*. Die Angabe der Arzneiform fehlte. Oxycodon ist als 40-mg-Tablette nur in Retardform erhältlich und war in dieser Form auch in der Hausliste enthalten. Die Pflegekraft verabreichte daher das gelistete Präparat 40 mg retard. Außerdem entschied die Pflegekraft, dass der Patient innerhalb eines kurzen Zeitraums eine erneute Dosis erhielt.

### Fehlende Kenntnis

Der Pflegekraft war anscheinend die Wirkungsweise einer Retard-Arzneiform nicht bekannt. Wenn sie gewusst hätte, dass eine Retard-Arzneiform insbesondere verwendet wird, um eine lange Wirkdauer zu erreichen, und damit meist ein langsamerer Wirkungseintritt verbunden ist, hätte sie den Patienten darüber informieren können, dass die Wirkung erst verspätet eintreten wird.

### Kommunikation

Ein weiterer Punkt, weshalb der Fehler bis zum Patienten durchbrechen konnte, ist die unzureichende Kommunikation zwischen Anästhesist und abgebender Pflegekraft sowie zwischen den Pflegekräften bei der Dienstübergabe. Die abgebende Pflegekraft hätte mit dem Arzt Rücksprache halten müssen, um die abzugebende Arzneiform zu erfragen. Bei der Dienstübergabe fehlte der Hinweis, dass der Patient bereits zwei Einzeldosen Oxycodon 40 mg retard erhalten hatte und vor der nächsten Gabe der Stationsarzt konsultiert werden sollte.

### Information

Eine optimale Versorgung des Patienten auf der Intensivstation konnte aufgrund der fehlenden Patientenakte nicht stattfinden. Eine Intoxikation hätte theoretisch mit Naloxon antagonisiert werden können. Zusätzliche Risiken für den Patienten hätten vermieden werden können (z.B. Infektionsgefahr bei Beatmung). Dadurch

hätte die Intensivliege- und Beatmungszeit verkürzt werden können.

### Strategien

#### Verordnungsform/Auswahl des Medikaments

Eine Standardisierung verschiedener Therapien ist qualitätssichernd. Die Standardisierung der Schmerztherapie bietet sich als interdisziplinäres Projekt, gemeinsam mit den betroffenen Disziplinen, an. Auch mögliche Clinical Pathways können hier zielführend sein. Standardisierte Therapien können dann mithilfe standardisierter Verordnungsformulare umgesetzt werden. Diese sind zugleich zeitsparende Instrumente und hilfreich für Ärzte, die neu auf eine Station kommen.

Ein Beispiel wäre die Standardisierung der postoperativen Analgesie, wie sie während eines Stationsapothekerprojekts am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, in der neurochirurgischen Klinik erfolgte (Abb. 1, Abb. 2).

#### Abgabe des Medikaments

Es ist unbedingt notwendig, dass unklare Verordnungen vor Abgabe immer hinterfragt werden. Hierzu ist die Information aller Pflegekräfte grundlegend. Eine klare Dienstanweisung, die die Rechte (z. B. bei Verweigerung einer Abgabe bei Unklarheiten), aber auch die Pflichten (Nachfragen!) des Pflegepersonals sichert, kann hier Hilfestellung geben (Abb. 3).

#### Beispiele, wie der Krankenhausapotheker zur Arzneimitteltherapiesicherheit beitragen kann

- Mitarbeit in interdisziplinären Arbeitsgruppen
- Standardisierung von Therapien mit hohem Risiko
- Bereitstellung wichtiger Informationen, z. B. Hausliste
- Fortbildungen für Mitarbeiter zu Risiko-Arzneimitteltherapien
- Schnittstellenbetreuung, z.B. durch Anbieten von Arzneimittelkonsilen durch die Krankenhausapothek
- Kurvenvisite oder Begleitung der Visite zur Überprüfung der Medikation aus pharmazeutischer Sicht durch Apotheker auf Station

<b>Klinik für Neurochirurgie, UK S-H, Campus Lübeck</b> <b>Verordnung von Therapie-Schemata</b>		
Patient	Verordnet am: Von:	Übernommen in Patientenakte am: Von:
<b>1) Schmerztherapie bei Neuaufnahme</b>  NSAR <input type="checkbox"/> Ibuprofen <input type="checkbox"/> Diclofenac  NSAR-T(ramal) <input type="checkbox"/> Ibuprofen <input type="checkbox"/> Diclofenac  NSAR-Oxy(gesic) <input type="checkbox"/> Ibuprofen <input type="checkbox"/> Diclofenac  <input type="checkbox"/> PCM <input type="checkbox"/> Perfusor	<b>3) Schmerztherapie Post-OP</b> <input type="checkbox"/> OP-Dipi <input type="checkbox"/> OP-Perf <input type="checkbox"/> OP-Temg	<b>4) Erbrechen</b> <input type="checkbox"/> MCP o <input type="checkbox"/> MCP iv
<b>2) Schmerztherapie Neuropathie/ Trigeminalneuralgie</b> <input type="checkbox"/> CZP <input type="checkbox"/> Gabapentin <input type="checkbox"/> Pregabalin <input type="checkbox"/> CZP-TGN	<b>5) Obstipation</b> <input type="checkbox"/> Dauertherapie <input type="checkbox"/> Intensiv <input type="checkbox"/> Postoperative Darmatonie (ITS)	<b>6) Schlaf</b> <input type="checkbox"/> Stilnox <input type="checkbox"/> Lormetazepam <input type="checkbox"/> Baldrian
<b>7) Antibiosen</b> <input type="checkbox"/> Pumpe oral <input type="checkbox"/> Pumpe iv <input type="checkbox"/> Endocarditis-Prophylaxe <input type="checkbox"/> Basocef-Prophylaxe <input type="checkbox"/> Unacid-Prophylaxe		
Bemerkungen, z.B. Medikamente bei Einweisung (Hausarztmedikation, Selbstmedikation u.ä.) <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>		

Abb. 2. Standardisierter Verordnungsbogen [1]

**Fehlende Kenntnis/Information**

Fehlende Kenntnis kann nur durch ausreichende Information behoben werden. Informationen zu häufig falsch angewendeten Medikamenten oder zu Therapien mit hohem Risiko beispielsweise für falsche Anwendung, schwere Nebenwirkungen bei nicht sachgemäßer Anwendung etc. müssen regelmäßig wiederholt und am besten auch in schriftlicher Form bereitgestellt werden. Für alle an der Therapie des Patienten beteiligten Kollegen müssen notwendige Informationen (z. B. Hauslisten) strukturiert zur Verfügung stehen. Es ist insbesondere auch darauf zu achten, dass diese Informati-

onen ohne großen (Such-)Aufwand zu finden sind.

**Kommunikation**

Eine gute Kommunikation ist Grundlage dafür, dass aufgetretene Fehler möglichst früh entdeckt werden und das Durchschlagen zum Patienten verhindert wird. In unserem Fall hätte die Pflegekraft den verantwortlichen Arzt anrufen oder den betreuenden Stationsarzt um Hilfe bitten müssen. Sicherlich ist hier die Überwindung der hierarchischen Stufe ein Problem, insbesondere, wenn das ärztliche Personal unter Zeitdruck möglicherweise geizt auf Nachfragen reagiert bzw. dies



Abb. 3. Poster der AG Arzneimittelsicherheit der ADKA zur eindeutigen Verordnung von Arzneiformen und Stärken

in der Vergangenheit eventuell bereits getan hat. Diese Kommunikationsprobleme müssen gemeinsam überwunden werden. Hilfreich kann hier eine Etablierung einer interdisziplinären Arbeitsgruppe sein, die sich beispielsweise um Standardisierungen von Arbeitsabläufen kümmert. So wächst das Verständnis der unterschiedlichen Berufsgruppen füreinander und die Kommunikation wird erleichtert.

**Erklärung der Autoren**

Der vorgestellte Fehler ist nicht unbedingt so in einem Krankenhaus vorgekommen. Wir denken aber, dass der Fehler jederzeit geschehen könnte und deshalb – im Interesse der Patienten – aus dem vorgestellten Fall Maßnahmen zur Fehlervermeidung abgeleitet werden sollten.

**Literatur**

Reissner P, Strobel H-G, Tronnier V. Der Apotheker als Teil des therapeutischen Teams – Wunsch oder Realität? Krankenhauspharmazie 2007;5:182–7.

# Therapiehinweise

## Beatmungspflichtige Patienten

### Silberbeschichteter Endotrachealtubus beugt beatmungsassoziierten Pneumonien vor

Bei beatmungspflichtigen Patienten kann der Einsatz von silberbeschichteten Endotrachealtuben die Inzidenz von beatmungsassoziierten Pneumonien signifikant reduzieren. Der Zeitpunkt bis zum Auftreten einer beatmungsassoziierten Pneumonie ist im Vergleich zu nicht beschichteten Tuben signifikant verlängert.

#### Hintergrund

Patienten mit mechanischer Beatmung haben ein erhöhtes Risiko für eine Pneumonie. Diese beatmungsassoziierten Pneumonien (ventilator-associated pneumonia, VAP) gehen mit einer hohen Morbidität einher. Die auslösenden Erreger sind häufig multi-resistent, der Krankenhausaufenthalt der Patienten wird durch die Komplikation in der Regel verlängert und die Kosten für die Behandlung liegen deutlich über den Durchschnittssätzen.

Die beatmungsassoziierte Pneumonie tritt meist innerhalb der ersten 10 Tage nach der endotrachealen Intubation auf. Die Inzidenz liegt je nach Grunderkrankung und diagnostischem Prozedere zwischen 9% und 18%. Als Pathomechanismus wird eine Kolonisation des Atmungs- und Verdauungstrakts mit pathogenen Bakterien und eine anschließende Aspiration der keimbesiedelten Sekrete vermutet. Die Reduktion oder Elimination von Risikofaktoren für Kolonisation und Aspiration kann das Risiko für eine beatmungsassoziierte Pneumonie senken, die dazu erforderlichen Maßnahmen werden aber in der Praxis nicht immer stringent umgesetzt.

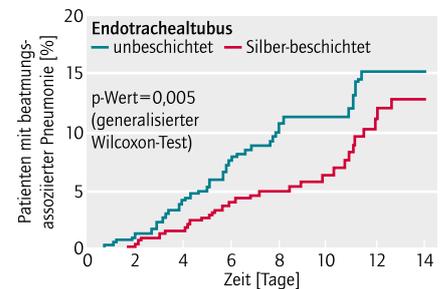
Eine neue Option zur Reduktion der VAP könnte der Einsatz von silberbeschichteten endotrachealen Tuben sein. Silber ist in vitro gegen ein breites Spektrum von Erregern aktiv und hemmt in vivo die Bakterienadhäsion und Biofilmbildung an Geräteoberflächen. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse wurde ein silberbeschichteter Tubus entwickelt, bei dem Silberionen in einen Polymerträger eingelagert sind und bei dem durch die perma-

nente Wanderung der Silberionen an die Tubusoberfläche ein anhaltendes antimikrobielles Milieu erzeugt wird. Auch das Polymer selbst vermindert die Bakterienadhäsion auf der Tubusoberfläche. Nachdem Pilotstudien zur Prävention beatmungsassoziierten Pneumonien erfolgreich verliefen, wurden mit der North American Silver-Coated Endotracheal Tube Study (NASCENT) die präventiven Effekte von silberbeschichteten Endotrachealtuben bei Patienten mit beatmungsassoziierten Pneumonie in einer größeren prospektiven Studie untersucht.

#### Studiendesign und -ziel

An der prospektiven, randomisierten, einfachblinden, kontrollierten Studie nahmen 54 Zentren in Nordamerika teil. Eingeschlossen wurden 2 003 Patienten, bei denen eine mechanische Beatmung mit einer mindestens 24-stündigen Dauer geplant war. Die Patienten wurden randomisiert mit nichtbeschichteten und silberbeschichteten Tuben intubiert, bis auf die Silberbeschichtung unterschieden sich die Tuben sonst nicht. In jedem Zentrum waren zusätzliche Maßnahmen entsprechend den hausinternen Vorschriften zur Prophylaxe einer beatmungsassoziierten Pneumonie zugelassen.

Primärer Endpunkt war die Inzidenz von beatmungsassoziierten Pneumonien bei den Patienten, die über mindestens 24 Stunden intubiert waren. Grundlage für die Diagnosestellung war eine quantitative Kultur aus der bronchoalveolären Lavage, die bei hinreichendem Verdacht auf eine beatmungsassoziierte Pneumonie



Unbeschichtet							
Patienten mit Risiko							
743	718	529	359	235	157	106	75
Neue VAP-Fälle							
0	9	20	13	8	0	5	0
Silberbeschichtet							
Patienten mit Risiko							
766	750	565	387	264	179	124	79
Neue VAP-Fälle							
0	7	8	7	3	3	7	2

Abb. 1. Kaplan-Meier-Analyse zur Inzidenz mikrobiologisch gesicherter beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP) bei Patienten, die mindestens 24 Stunden intubiert wurden

oder beim Auftreten neuer Infiltrate im Röntgenbild zusammen mit klinischen Zeichen wie Fieber oder Hypothermie, Leukozytose oder Leukopenie oder purulentem Trachea-Aspirat durchgeführt wurde. Bei Vorliegen von mindestens  $10^4$  koloniebildenden Einheiten/ml in der Kultur wurde auf das Vorliegen einer beatmungsassoziierten Pneumonie geschlossen. Sekundäre Endpunkte waren die Inzidenz für eine beatmungsassoziierte Pneumonie bei allen intubierten Patienten, die Zeit bis zum Auftreten der beatmungsassoziierten Pneumonie, Länge der Intubation und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, Mortalität sowie Nebenwirkungen.

#### Ergebnisse

Unter den Patienten, die mindestens 24 Stunden intubiert waren, lag die Rate einer mikrobiologisch gesicherten beatmungsassoziierten Pneumonie in der Gruppe mit den silberbeschichteten Tuben bei 4,8% (37/766 Patienten) und in der Gruppe mit den nichtbeschichteten Tuben bei 7,5% (56/743) ( $p = 0,03$ ). Bei allen intubierten Patienten betragen die entsprechenden Raten 3,8% und 5,8% ( $p = 0,04$ ). Das entspricht einer relativen Risikoreduktion für die mindestens über 24 Stunden in-

tubierten Patienten von 35,9% und für alle intubierten Patienten von 34,2%. Bei Patienten mit einem silberbeschichteten Tubus trat die beatmungsassoziierte Pneumonie später als bei der Kontrollgruppe auf ( $p = 0,005$ ). Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden bei der Intubationsdauer, dem Aufenthalt auf der Intensivstation und im Krankenhaus sowie der Mortalität. Nebenwirkungen, die direkt auf die Silberbeschichtung zurückzuführen waren, wurden nicht beobachtet.

### Zusammenfassung und Diskussion

Beatmungspflichtige Patienten entwickeln bei Intubation mit einem silberbeschichteten Endotrachealtubus signifikant weniger beatmungsassoziierte Pneumonien im Vergleich zu Patienten mit einem nichtbeschichteten Tubus. Außerdem dauert es im Durchschnitt in der Gruppe mit den

silberbeschichteten Tuben länger, bis eine beatmungsassoziierte Pneumonie auftritt. Die Ergebnisse sind konsistent mit den Befunden aus kleineren Studien und aus Tierversuchen.

Statistisch gesehen mussten in der vorliegenden Studie 37 Patienten über einen silberbeschichteten Tubus beatmet werden, um eine beatmungsassoziierte Pneumonie zu verhindern. Dieser Effekt erscheint nicht sehr groß, sollte aber vor dem Hintergrund interpretiert werden, dass die Inzidenz von beatmungsassoziierten Pneumonien in dieser Studie insgesamt recht klein war. Grund dafür dürfte die erhöhte Aufmerksamkeit sein, die allen Patienten in dieser Studie vonseiten des Pflegepersonals und der Ärzte zukam. Außerdem machte das prospektive Studiendesign eine Einverständniserklärung durch die Patienten erforderlich, wodurch viele Hochrisiko-Notfälle mit sofortiger Beatmungs-

pflicht ausgeschlossen wurden. Bei der Untersuchung handelte es sich um eine einfach verblindete Studie, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse zugunsten des neuen Medizinprodukts nicht ausgeschlossen werden kann. Insgesamt bieten die silberbeschichteten Beatmungstuben aber eine Möglichkeit, ohne weiteren personellen Aufwand die Rate an beatmungsassoziierten Pneumonien zu reduzieren. Geeignet erscheinen die silberbeschichteten Endotrachealtuben vor allem für Hochrisiko-Patienten, die relativ früh eine beatmungsassoziierte Pneumonie entwickeln.

### Quelle

Kollef MH, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia. *JAMA* 2008;300:805–13.

Chastre J. Preventing ventilator-associated pneumonia. Could silver-coated endotracheal tubes be the answer? *JAMA* 2008;300:842–4.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

## Vorhofflimmern

### Kein Vorteil durch episodische Behandlung mit Amiodaron

In einer niederländischen Studie konnte die Hypothese einer potenziellen Überlegenheit einer episodischen gegenüber einer kontinuierlichen Behandlung mit Amiodaron bei Vorhofflimmern nicht bewiesen werden. Die Rate unerwünschter Ereignisse (einschließlich Wiederauftreten von Vorhofflimmern) konnte dadurch insgesamt nicht reduziert werden.

### Hintergrund

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen und kann zu Schlaganfällen und Herzinsuffizienz führen. Ziel der Therapie ist entweder die Wiederherstellung und Erhaltung eines Sinusrhythmus (Rhythmuskontrolle) oder das Erreichen einer physiologischen Herzfrequenz (Frequenzkontrolle). Die Rhythmuskontrolle als Behandlungsziel bietet dabei eine Reihe von Vorteilen, beispielsweise eine bessere Herzfunktion und eine verbesserte Lebensqualität. Daher wird bei symptomatischen Patienten in der Regel die dauerhafte Aufrechterhaltung eines Sinusrhythmus angestrebt.

Zur medikamentösen Vorbeugung von Vorhofflimmern ist Amiodaron das am besten geeignete Antiarrhythmikum.

Allerdings sind insbesondere bei Anwendung in hoher Dosierung und bei Langzeitgabe teils schwerwiegende extrakardiale Nebenwirkungen zu erwarten (u.a. Schilddrüsenfunktionsstörungen, Lebererkrankungen, Lungenerkrankungen, neurologische Störungen, Sehstörungen). Ob sich die Rate unerwünschter Wirkungen dadurch reduzieren lässt, dass Amiodaron episodisch, also ausschließlich bei erneut auftretendem Vorhofflimmern, verabreicht wird, ein Vorhofflimmern dadurch aber dennoch effektiv verhindert werden kann, wurde in einer randomisierten, nicht verblindeten Studie untersucht.

### Studiendesign

Während der ersten Studienphase wurden die Studienteilnehmer vier

Wochen lang mit 600 mg Amiodaron pro Tag behandelt. Konnte durch die medikamentöse Therapie kein Sinusrhythmus erreicht werden, wurde anschließend eine elektrische Kardioversion durchgeführt. Die erfolgreich kardiovertierten Teilnehmer wurden randomisiert einer der beiden folgenden Gruppen zugeteilt:

- Episodische Behandlung (n=106): Die Patienten dieser Gruppe wurden vier Wochen lang mit 200 mg Amiodaron pro Tag behandelt. Anschließend wurde die Medikation zunächst abgesetzt.

- Kontinuierliche Therapie (n=103): Die Patienten dieser Gruppe erhielten bis zum erneuten Auftreten eines Vorhofflimmerns eine Dauerbehandlung mit 200 mg Amiodaron pro Tag.

Patienten beider Gruppen, bei denen erneut Vorhofflimmern auftrat, erhielten in Abhängigkeit von ihrem (Desethyl-)Amiodaronserumspiegel wieder für zwei oder vier Wochen 600 mg Amiodaron pro Tag. Stellte sich während der medikamentösen Therapie kein Sinusrhythmus ein, wurde elektrisch kardiovertiert.

Der zusammengesetzte primäre Endpunkt der Studie beinhaltete sowohl Amiodaron-assoziierte kardiale und extrakardiale Ereignisse als auch durch

Tab. 1. Inzidenzraten des primären Endpunkts pro 100 Personen-Jahre (95%-KI)

	Episodische Behandlung mit Amiodaron	Kontinuierliche Behandlung mit Amiodaron	p-Wert
Zusammengesetzter primärer Endpunkt	22,5 (16,3–31,1)	22,3 (15,9–31,1)	0,97
Amiodaron-assoziierte uner- wünschte Ereignisse	10,0 (6,4–15,5)	12,0 (7,9–18,2)	0,55
Herzkrankheitsbedingte uner- wünschte Ereignisse	8,5 (5,3–13,6)	4,9 (2,6–9,4)	0,19

die zugrunde liegende Herzerkrankung bedingte unerwünschte Ereignisse.

### Ergebnisse

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 2,1 Jahren wurde im primären Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt (Tab. 1). Mit Amiodaron assoziierte Ereignisse traten bei episodischer Behandlung seltener auf als bei kontinuierlicher

Therapie, herzkrankheitsbedingte Ereignisse hingegen kamen unter der episodischen Behandlung häufiger vor. Allerdings erreichten diese Unterschiede keine statistische Signifikanz, möglicherweise aufgrund von unzureichender Studienpower. In der episodisch behandelten Gruppe trat Vorhofflimmern signifikant häufiger erneut auf als in der Vergleichsgruppe (80% vs. 54%). Tod aufgrund aller Ursachen und kardiovaskulär bedingte Kranken-

hausaufenthalte waren in der episodischen Behandlungsgruppe ebenfalls häufiger.

### Fazit

In dieser Studie konnte keine Überlegenheit einer episodischen Behandlung mit Amiodaron gegenüber einer kontinuierlichen Behandlung bewiesen werden. Aufgrund des relativ kleinen Patientenkollektivs, der relativ kurzen Beobachtungszeit und des unverblindeten Studiendesigns empfehlen die Autoren jedoch, die Ergebnisse nur als vorläufigen Beitrag zu bewerten.

### Quelle

Ahmed S, et al. Continuous vs. episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation. A randomized trial. JAMA 2008;300:1784–92.

Dr. Birgit Schindler,  
Freiburg

## Fortgeschrittener Diabetes mellitus Typ 2

### Insulinglargin und Insulinlispro vergleichbar wirksam bei Umstellung auf Insulintherapie

Die Senkung der HbA<sub>1c</sub>-Konzentration bei fortgeschrittenem Typ-2-Diabetes ist bei Behandlung mit dem lang wirksamen Insulinglargin (Lantus®) und dem kurz wirksamen Insulinlispro (Humalog®) vergleichbar. Bei der Therapie mit Insulinglargin wurden ein niedrigeres Hypoglykämie-Risiko, eine geringere Gewichtszunahme und eine bessere Therapiezufriedenheit bei den Patienten festgestellt, so die Ergebnisse einer klinischen Studie.

### Hintergrund

Kann bei fortschreitendem Diabetes mellitus Typ 2 die Blutglucose-Konzentration durch alleinige Therapie mit oralen Antidiabetika nicht mehr ausreichend kontrolliert werden, so ist der Einsatz von Insulin erforderlich. Lang wirksame Insuline werden nur einmal täglich appliziert und sind daher für den Patienten weniger belastend.

In der vorliegenden APOLLO-Studie (A parallel design comparing an oral antidiabetic drug combination therapy with either Lantus once daily or Lispro at mealtime in type 2 diabetes patients failing oral treatment) sollte die Nicht-Unterlegenheit von einmal täglich gegebenem Insulinglargin gegenüber dreimal täglich prandial verabreichtem Insulinlispro gezeigt werden.

### Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde in den Jahren 2003 bis 2005 über 44 Wochen an 69 Zentren in Europa und Australien durchgeführt. Es handelte sich um eine parallele, randomisierte, offene Studie. Einschlusskriterien waren neben ungenügend eingestelltem Diabetes mellitus Typ 2 (HbA<sub>1c</sub>-Wert zwischen 7,5 und 10,5%, Nüchternblutzucker  $\geq 6,7$  mmol/l) die Einnahme oraler Antidiabetika (ausgenommen waren Alpha-Glucosidasehemmer) seit mindestens 6 Monaten und ein Body-Mass-Index unter  $\leq 35$  kg/m<sup>2</sup>. Die Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren wurden in zwei Behandlungsgruppen randomisiert. 205 Patienten erhielten einmal täglich jeweils zur gleichen Tageszeit Insulinglargin, 210 bekamen dreimal

täglich Insulinlispro. Zusätzlich wurden orale Antidiabetika, meist Metformin und Glimperid, verabreicht. Primärer Endpunkt war der Vergleich der Änderung der HbA<sub>1c</sub>-Konzentration zwischen Ausgangswert und Behandlungsende (nach 44 Wochen) zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Weiterhin wurde das Auftreten von Hypoglykämien untersucht. Es wurde eine Per-Protocol-Analyse durchgeführt.

### Ergebnisse

Der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Wert war nach Applikation von Insulinglargin von 8,7% auf 7,0% reduziert ( $\Delta=1,72\%$ ;  $p<0,0001$ ), in der Insulinlispro-Gruppe von 8,7% auf 6,8% ( $\Delta=1,83\%$ ;  $p<0,0001$ ). Die Differenz der adjustierten Mittelwerte (1,71 und 1,87%-Punkte) lag innerhalb des vordefinierten Limits für die Nichtunterlegenheit von 0,4%-Punkten (Tab. 1). In der Insulinglargin-Gruppe erreichten 106 (57%) der Patienten HbA<sub>1c</sub>-Werte  $\leq 7\%$  gegenüber 131 (69%) für Insulinlispro. Insulinglargin senkte sowohl die nächtlichen als auch die Nüchternblutglucose-Konzentrationen stärker als Insulinlispro ( $-3,3$  vs.  $-2,6$  mmol/l;  $p=0,0041$  bzw.  $-4,3$  vs.  $-1,8$  mmol/l;  $p<0,0001$ ). Lediglich die postprandiale Blutzuckerkontrolle nach dem Frühstück war nach Applikation von Insulinlispro signifi-

Tab. 1. Endpunkte der APOLLO-Studie, einer Nichtunterlegenheitsstudie für die Anwendung des lang wirksamen Insulinglargin und des kurz wirksamen Insulinlispro bei fortgeschrittenem Typ-2-Diabetes (Auswahl)

	Insulinglargin (n=205)	Insulinlispro (n=210)	p-Wert
Reduktion des HbA <sub>1c</sub> -Werts, adjustierter Mittelwert [%-Punkte] (primärer Endpunkt)	1,71*	1,87*	
Patienten mit HbA <sub>1c</sub> ≤ 7% [n] (%)	106 (57)	131 (69)	
Mittlere Veränderung der Nüchternblutglucose-Konzentration [mmol/l] ± SD	-4,3 ± 2,3	-1,8 ± 2,3	<0,0001
Mittlere Veränderung nächtlicher Blutglucose-Konzentration [mmol/l] ± SD	-3,3 ± 2,8	-2,6 ± 2,9	0,0041
Inzidenz aller hypoglykämischer Ereignisse [n] (%)	136 (66)	189 (89)	

HbA<sub>1c</sub>: Hämoglobin A<sub>1c</sub>; SD: Standardabweichung; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall;  
\*Differenz: 0,157 %-Punkte; 95%-KI -0,008 bis 0,322 (Grenze für Nichtunterlegenheit 0,4 %-Punkte)

kant besser als nach Applikation von Insulinglargin (-4,6 vs. -4,2 mmol/l; p=0,0137). Die Gesamtinzidenz hypoglykämischer Ereignisse durch Insulinglargin lag mit 136 (66%) versus 189 (89%) niedriger als bei Insulinlispro. Nächtliche bzw. schwere Hypoglykämien traten bei beiden Präparaten in ähnlicher Häufigkeit auf.

## Diskussion

Die Nichtunterlegenheit des lang wirksamen Insulinglargin gegenüber dem kurz wirksamen Insulinlispro wurde für die HbA<sub>1c</sub>-Konzentration als primäre Zielgröße gezeigt. Für beide Insulin-Präparate konnte eine zuverlässige Kontrolle der Blutglucose-Konzentrationen nachgewiesen werden. Die nächtlichen und Nüchternblutglucose-Konzentrationen waren bei der Behandlung mit Insulinglargin signifikant niedriger. Jedoch bewirkte auch die Reduktion der postprandialen Blutglucose-Konzentrationen durch Insulinlispro insgesamt eine vergleichbare Senkung der HbA<sub>1c</sub>-Konzentrationen. Offenbar ist in erster Linie von Bedeutung, ob überhaupt eine zusätzliche Insulin-Gabe erfolgt, weniger welche Art Insulin verwendet wird. Weitergehende Untersuchungen zur klinischen Relevanz des HbA<sub>1c</sub>-Werts sind jedoch erforderlich. Das geringere Risiko für Hypoglykämien und die höhere Therapiezufriedenheit der Patienten bei der Applikation von Insulinglargin, bei vergleichbarer Wirkung auf die HbA<sub>1c</sub>-Konzentration, sprechen für

die Anwendung des lang wirksamen Präparats. Die jeweils nur einmal tägliche Insulin-Injektion und Kontrolle der Blutglucose-Konzentration ist für den Patienten wesentlich weniger belastend. Ob die starke Reduktion von Blutglucose- und HbA<sub>1c</sub>-Konzentration auch bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen von Vorteil ist,

bleibt offen. In vorangehenden Untersuchungen wurde festgestellt, dass bei HbA<sub>1c</sub>-Konzentrationen unter 6% vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse auftraten. Diese Subgruppe war bei der vorliegenden APOLLO-Studie ausgeschlossen, obwohl eine häufige Koinzidenz mit Diabetes mellitus besteht. Das Inkretin-Mimetikum Exenatid (Byetta®) ist ebenfalls für die Behandlung von fortgeschrittenem Typ-2-Diabetes zugelassen. In vergleichenden Untersuchungen mit Insulinglargin zeigten sich beide Arzneimittel als gleich gut wirksam, jedoch haben in der Exenatid-Gruppe insgesamt mehr Patienten die Studie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. In weiteren klinischen Studien sollte das Ausmaß der Nebenwirkungen genauer untersucht und herausgefunden werden, welche Patienten von welcher Therapie am meisten profitieren.

## Quelle

Bretzel RG, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1073-84.

Dr. Monika Neubeck, Kaiserslautern

## Schizophrenie

### Antipsychotika der ersten und zweiten Generation im Vergleich

In einer großen Metaanalyse wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antipsychotika der ersten und zweiten Generation verglichen. Das Ergebnis zeigt, dass die allgemeine Aussage, Substanzen der zweiten Generation würden die Negativsymptomatik besser beeinflussen und weniger extrapyramidal-motorische Störungen verursachen, so nicht haltbar ist. Vielmehr ist eine differenzierte Betrachtung jeder einzelnen Substanz angezeigt.

Als Hauptvorteile der Antipsychotika der zweiten Generation gelten eine bessere Wirkung, insbesondere gegenüber der Negativsymptomatik, sowie eine geringere Rate extrapyramidal-motorischer Störungen. Nicht zuletzt aufgrund der meist höheren Kosten der Antipsychotika der zweiten Generation werden diese Vorteile aber immer wieder in Frage gestellt. Nun wurde eine Metaanalyse veröffentlicht, in der die Unterschiede in Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antipsychoti-

ka der ersten und zweiten Generation verglichen wurden. Einbezogen wurden 150 doppelblinde, randomisierte klinische Studien mit mehr als 21533 Schizophrenie-Patienten. Die meisten Studien (81%) dauerten bis zu 12 Wochen, 8% länger als 6 Monate. Der Fokus der Analyse lag auf der Gesamtbesserung der schizophrenen Symptomatik, außerdem wurden Wirkungen auf Positiv- und Negativsymptomatik sowie auf depressive Verstimmungen differenziert betrachtet. Bei der Ver-

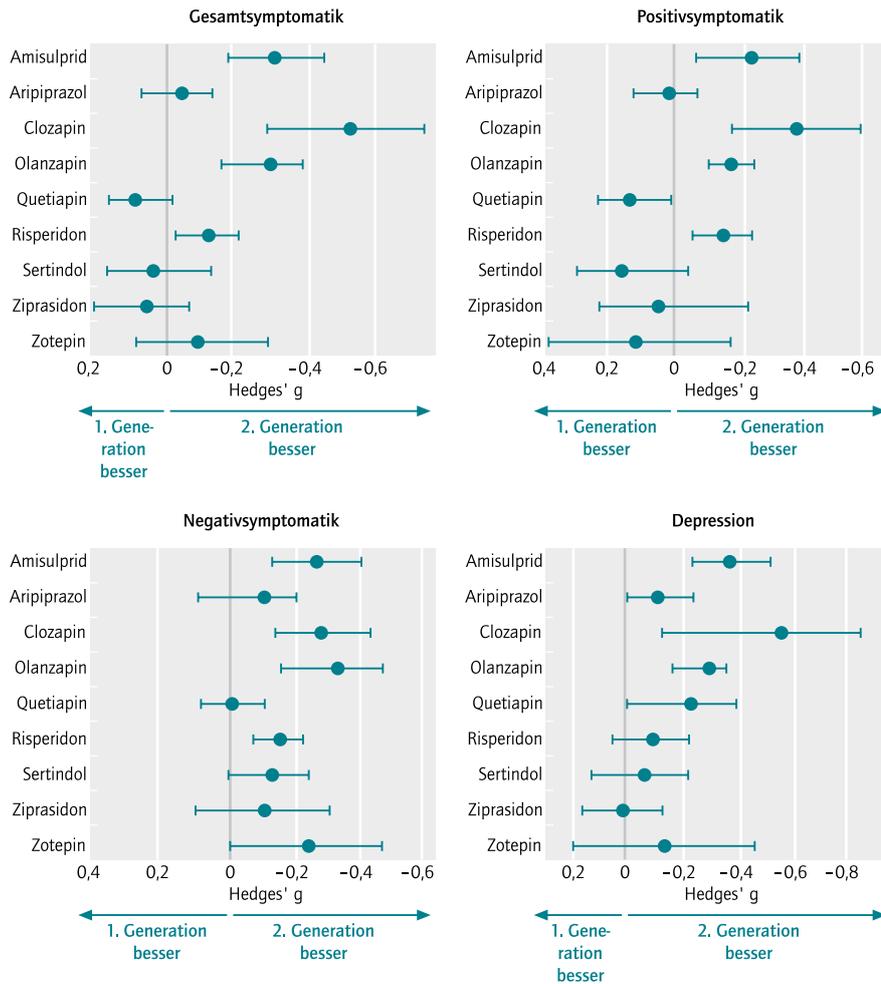


Abb. 1. Ergebnisse der Metaanalyse von Leucht et al. zur Wirksamkeit antipsychotischer Arzneimittel der zweiten Generation im Vergleich zur ersten Generation

träglichkeit wurden vor allem Häufigkeit extrapyramidal-motorischer Störungen, Gewichtszunahme und Sedierung verglichen.

### Besserung der Gesamtsymptomatik

Für Amisulprid, Clozapin, Olanzapin und Risperidon ergab sich eine signifikant bessere Wirksamkeit mit einer Number needed to treat, um einen zusätzlichen Responder zu haben, zwischen 6 für Amisulprid und 15 für Risperidon (Abb. 1).

Dagegen waren fünf der untersuchten Antipsychotika der zweiten Generation (Aripiprazol, Quetiapin, Sertindol, Ziprasidon, Zotepin) nicht signifikant besser wirksam als die Vergleichssubstanzen der ersten Generation. In 95 der 150 Studien war Haloperidol die Vergleichssubstanz, aber auch Chlorpromazin (n=28), Perphenazin (n=5), Fluphenazin (n=4), Flupentixol (n=3), Perazin (n=3) und weitere dienten als Vergleich.

### Einfluss auf Positiv- und Negativsymptome

Die vier Antipsychotika der zweiten Generation mit signifikant besserer Wirksamkeit, also Amisulprid, Clozapin, Olanzapin und Risperidon, verbes-

serten sowohl die Positiv- als auch die Negativsymptomatik signifikant stärker als die Antipsychotika der ersten Generation (Abb. 1). Bei den anderen Substanzen der zweiten Generation zeigte sich weder bei der Positiv- noch bei der Negativsymptomatik ein signifikanter Vorteil zugunsten der neueren Substanzen.

Ein leicht abweichendes Ergebnis zeigte sich für die Verbesserung depressiver Verstimmungen: Hier waren Amisulprid, Clozapin, Aripiprazol und Quetiapin den älteren Substanzen überlegen, wohingegen für Risperidon kein signifikanter Vorteil nachgewiesen werden konnte (Abb. 1).

### Vergleich der Nebenwirkungen

Antipsychotika der ersten Generation werden unterteilt in hoch- und niederpotente Neuroleptika. Diese unterscheiden sich insbesondere in der Häufigkeit bestimmter Nebenwirkungen. Daher wurde auch die Auswertung der unerwünschten Wirkungen in dieser Metaanalyse differenziert vorgenommen, einmal als Vergleich gegenüber Haloperidol und einmal gegenüber niedrigpotenten Neuroleptika.

**Extrapyramidal-motorische Störungen.** Mit sämtlichen Antipsychotika der zweiten Generation traten weniger extrapyramidal-motorische Störungen auf als mit Haloperidol (Abb. 2). Vergleicht man die neueren Antipsychotika aber mit den niedrigpotenten Substanzen der ersten Generation, fällt der Vergleich anders aus: Nur Clozapin, Olanzapin und Risperidon zeigten

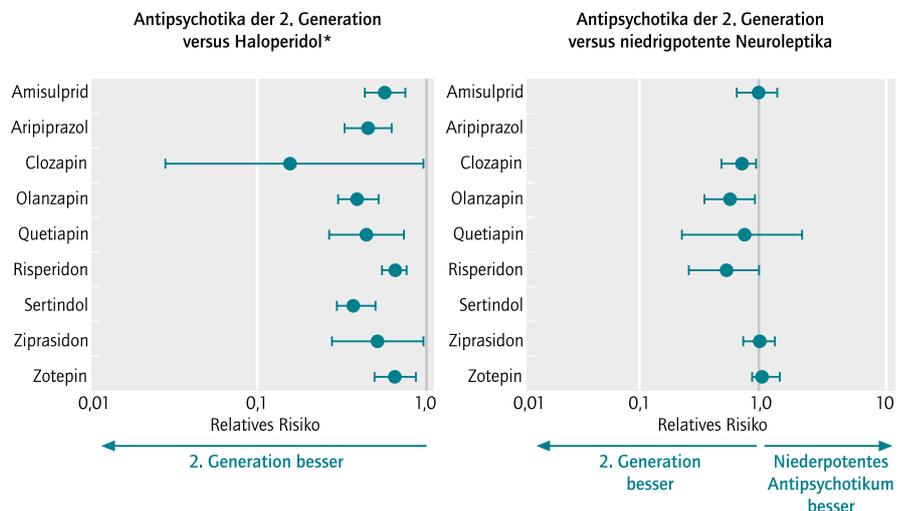


Abb. 2. Häufigkeit extrapyramidal-motorischer Störungen von Antipsychotika der zweiten Generation verglichen mit Haloperidol und niedrigpotenten Neuroleptika (\* plus Antiparkinson-Therapie)

Tab. 1. Gewichtsveränderung [kg] mit Antipsychotika der zweiten Generation im Vergleich zu Haloperidol und niedrigpotenten Antipsychotika der ersten Generation (K. A. = keine Angabe)

	Gewichtsveränderung [kg] (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
<b>Vergleich mit Haloperidol</b>		
Amisulprid	+0,9 (0,2; 1,6)	0,012
Aripiprazol	+0,6 (-0,12; 1,2)	0,071
Clozapin	+3,4 (2,0; 4,9)	<0,0001
Olanzapin	+3,3 (2,2; 4,4)	<0,0001
Quetiapin	+1,4 (0,9; 2,4)	<0,0001
Risperidon	+3,3 (0,2; 6,4)	0,040
Sertindol	+0,1 (-1,2; 1,3)	0,887
Ziprasidon	+2,7 (1,7; 3,7)	<0,0001
Zotepin	+2,7 (1,7; 3,7)	<0,0001
<b>Vergleich mit niedrigpotenten Antipsychotika der ersten Generation</b>		
Amisulprid	+0,3 (-3,6; 4,2)	0,881
Aripiprazol	K. A.	K. A.
Clozapin	+0,3 (-1,6; 2,2)	0,753
Olanzapin	K. A.	K. A.
Quetiapin	+0,5 (-1,0; 2,0)	0,518
Risperidon	K. A.	K. A.
Sertindol	K. A.	K. A.
Ziprasidon	-1,1 (-2,3; 0,2)	0,087
Zotepin	+1,0 (-0,9; 2,9)	0,306

signifikant weniger extrapyramidal-motorische Störungen als niedrigpotente Neuroleptika der ersten Generation. Nur bei Clozapin beruht dieser Unterschied auf mehr als zwei Studien (Abb. 2).

**Gewichtszunahme.** Bei den meisten Substanzen der zweiten Generation wurde im Vergleich zu Haloperidol eine stärkere Gewichtszunahme beobachtet, so bei Amisulprid, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Sertindol und Zotepin. Lediglich bei Aripiprazol und Ziprasidon ergab sich keine höhere Gewichtszunahme (Tab. 1). Im Vergleich zu den niedrigpotenten Substanzen der ersten Generation ergaben sich keine signifikanten Gewichtszunahmen (Tab. 1).

**Sedierung.** Signifikant stärker sedierend im Vergleich zu Haloperidol waren in der Metaanalyse Clozapin, Quetiapin und Zotepin. Aripiprazol

Tab. 2. Relatives Risiko für Sedierung mit Antipsychotika der zweiten Generation im Vergleich zu Haloperidol und niedrigpotenten Antipsychotika der ersten Generation (K. A. = keine Angabe)

	Relatives Risiko für Sedierung (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
<b>Vergleich mit Haloperidol</b>		
Amisulprid	0,69 (0,15; 3,13)	0,634
Aripiprazol	0,65 (0,45; 0,95)	0,024
Clozapin	1,50 (1,01; 2,23)	0,043
Olanzapin	0,95 (0,82; 1,10)	0,507
Quetiapin	2,07 (1,01; 4,27)	0,047
Risperidon	0,86 (0,70; 1,05)	0,137
Sertindol	0,77 (0,44; 1,34)	0,360
Ziprasidon	1,59 (0,82; 3,08)	0,169
Zotepin	1,86 (1,04; 3,33)	0,037
<b>Vergleich mit niedrigpotenten Antipsychotika der ersten Generation</b>		
Amisulprid	K. A.	K. A.
Aripiprazol	K. A.	K. A.
Clozapin	1,32 (1,10; 1,59)	0,003
Olanzapin	0,68 (0,41; 1,12)	0,132
Quetiapin	0,49 (0,23; 1,03)	0,061
Risperidon	2,59 (0,29; 22,94)	0,393
Sertindol	K. A.	K. A.
Ziprasidon	0,67 (0,44; 1,01)	0,055
Zotepin	1,09 (0,69; 1,73)	0,719

war dagegen signifikant weniger sedierend als Haloperidol (Tab. 2).

## Akuttherapie der Migräne

### Kombinationstherapie besser als Monotherapie?

In der Akuttherapie der Migräne ist die Kombination aus Rizatriptan und Paracetamol nicht wirksamer als eine Monotherapie mit Rizatriptan, so das Ergebnis einer doppelblinden, randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie.

In letzter Zeit ist es üblich geworden, Kombinationstherapien bei der Behandlung akuter Migräneattacken einzusetzen. Exemplarisch steht dafür die Kombination von Sumatriptan (z.B. Imigran®) und Naproxen (z.B. Aleve®, Proxen®).

In die vorliegende randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie wurden 173 Patienten eingeschlossen.

Im Vergleich zu den niedrigpotenten Substanzen der ersten Generation war nur Clozapin stärker sedierend (Tab. 2).

## Diskussion, Fazit

Die Ergebnisse der Metaanalyse zeigen insbesondere, dass weder die Antipsychotika der ersten noch der zweiten Generation eine wirklich homogene Gruppe sind und sich in vielen Eigenschaften unterscheiden, darunter Wirksamkeit, Nebenwirkungen und auch Kosten (inzwischen sind auch bei manchen Substanzen der zweiten Generation Generika verfügbar). Die Autoren betonen daher in ihrer Diskussion, dass eine Verallgemeinerung der Unterschiede zwischen Antipsychotika der ersten und zweiten Generation nicht möglich ist, vielmehr sei eine individuelle Betrachtung der Substanzen und somit eine individuelle Therapieentscheidung nötig.

## Quelle

Leucht S, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-41.

Bettina Christine Martini,  
Legau

Die Kombination von Rizatriptan und Paracetamol war mit einer Erfolgsquote von 90% signifikant besser als Placebo (46%;  $p < 0,001$ ) und Paracetamol (70%;  $p = 0,018$ ) als Monotherapie, aber nicht signifikant wirksamer als eine Monotherapie mit Rizatriptan (77%). Schmerzfreiheit nach zwei Stunden (sekundärer Endpunkt) erreichten mit der Kombination Rizatriptan und Paracetamol 54%, mit Rizatriptan-Monotherapie 40%, mit Paracetamol-Mo-

notherapie 26% und mit Placebo 15% der Patienten.

#### Kommentar

In der hier durchgeführten Studie war die Kombination von Rizatriptan und Paracetamol nicht wirksamer als eine Monotherapie mit Rizatriptan. Daher sollte diese Kombination nicht routinemäßig eingesetzt werden. Interessant war die Beobachtung, dass Para-

acetamol nur marginal wirksamer war als Placebo (sekundärer Endpunkt), was auch die Erfahrungen im klinischen Alltag bestätigen.

#### Quelle

Freitag F, et al. Efficacy and tolerability of coadministration of rizatriptan and acetaminophen vs rizatriptan or acetaminophen alone for acute migraine treatment. *Headache* 2008;48:921–30.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,  
Essen

## Kongresse, Symposien, Konferenzen

### Tumorerkrankungen

#### Supportivtherapie mit Filgrastim-Biosimilar

Nach der Einführung von Epoetin-Biosimilars im Jahr 2007 wurde mit Ratiograstim® das erste Filgrastim-Biosimilar für die Supportivtherapie von Patienten mit Tumorerkrankungen zur Verfügung gestellt. Der rekombinante humane Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (G-CSF) ist zugelassen zur Behandlung bestimmter Formen der Neutropenie und zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen. Die von der europäischen Arzneimittelagentur in der Guideline on Similar Biological Medicinal Products geforderte vergleichbare Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit des Biosimilars gegenüber dem Referenzprodukt wurde nachgewiesen. Eine Zusammenfassung wichtiger Studienergebnisse präsentierte die Firma ratiopharm direct bei der Einführungspresskonferenz in Frankfurt im Oktober 2008.

Durch die Gabe von rekombinatem humanem Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) können die Dauer einer Neutropenie bei Patienten, die aufgrund einer Tumorerkrankung eine zytostatische Chemotherapie erhalten, verkürzt und das je nach Schwere und Dauer der Neutropenie unterschiedlich große Infektionsrisiko reduziert werden. Hierbei ist der Zeitpunkt der G-CSF-Gabe entscheidend, Schwere und Dauer der Neutropenie können durch eine frühe G-CSF-Gabe (z. B. ein bis zwei Tage nach der zytostatischen Chemotherapie) besonders günstig beeinflusst werden. Dies kann auch zu einer Optimierung der Tumorthherapie beitragen – dies gilt insbesondere für Therapien mit kurativer Absicht: Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen aufgrund schwerer Neutropenien und

Infektionen können verhindert, die relative Dosisintensität der Therapie und damit die Chance auf ein gutes Therapieergebnis vergrößert werden. Entsprechend der EORTC-Richtlinie (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) sollten Patienten mit einem mit der geplanten zytostatischen Chemotherapie assoziierten Risiko für eine febrile Neutropenie von  $> 20\%$  stets prophylaktisch G-CSF erhalten. Als Beispiele für zytostatische Chemotherapien mit solch einem hohen Risiko für eine febrile Neutropenie können verschiedene Regime zur Therapie des Mammakarzinoms (z. B. Doxorubicin/Cyclophosphamid, gefolgt von Docetaxel), des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (z. B. Docetaxel/Carboplatin) und des Non-Hodgkin-Lymphoms (z. B. Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincrin-

stin/Prednison [CHOP]) genannt werden.

Die bislang für die Therapie bestimmter Formen der Neutropenie und zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen zur Verfügung stehenden rekombinant hergestellten Formen des humanen G-CSF waren die nicht glykosylierte Form Filgrastim (produziert in *Escherichia coli*; Neupogen®), pegyliertes Filgrastim (Neulasta®) und die glykosylierte Form Lenograstim (produziert in Ovarialzellen des Hamsters; Granocyte®). Am 15. September 2008 wurde dann auch das erste Filgrastim-Biosimilar (Ratiograstim®) in Europa für diese Indikationen zugelassen. Es ist seit dem 15. November 2008 im Handel verfügbar.

Das Biosimilar hat das von der europäischen Arzneimittelagentur vorgeschriebene spezielle Zulassungsverfahren für Biosimilars durchlaufen (siehe **Kasten**): Für das Biosimilar konnte in einem umfangreichen Studienprogramm die von der EMEA geforderte hinreichende Ähnlichkeit mit dem Referenzbiopharmazeutikum in Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit gezeigt werden.

#### Phase-III-Studien

In den Phase-III-Studien wurden insgesamt 680 Patienten mit dem Filgrastim-Biosimilar behandelt. Als Referenzprodukt wurde Filgrastim (Neupogen®) eingesetzt.

Die wichtigste Phase-III-Studie war eine Studie mit Mammakarzinom-Patientinnen. In dieser randomisierten

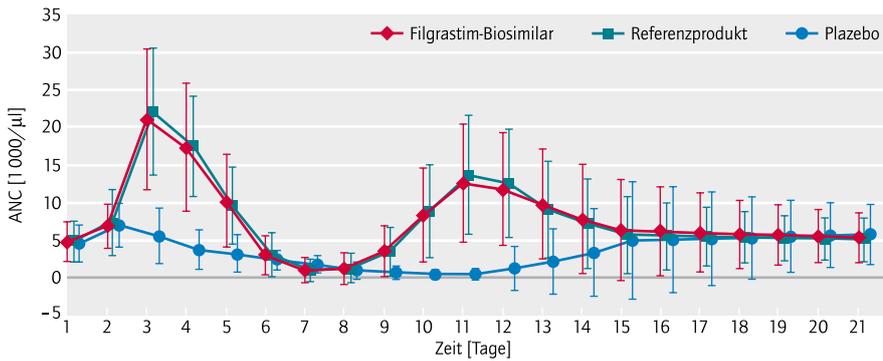


Abb. 1. Durchschnittliche Zahl der neutrophilen Granulozyten (ANC [absolute neutrophil count] ± Standardabweichung) bei Mammakarzinom-Patientinnen im 1. Zyklus einer zytostatischen Chemotherapie mit Docetaxel/Doxorubicin, die entweder ein Filgrastim-Biosimilar (Ratiograstim®), das Referenzprodukt (Neupogen®) oder Plazebo erhielten

Studie erhielten 140 Patientinnen im 1. Zyklus der zytostatischen Chemotherapie (Docetaxel/Doxorubicin) das Filgrastim-Biosimilar und 140 Patientinnen das Referenzprodukt (jeweils 5 µg/kg s. c.). Die Gabe der Studienmedikation erfolgte jeweils am ersten Tag nach der Verabreichung von Docetaxel/Doxorubicin (60 mg/m<sup>2</sup> i. v. Bolus bzw. 75 mg/m<sup>2</sup> i. v. Infusion über mindestens 1 Stunde, jeweils an Tag 1 eines dreiwöchigen Zyklus) über mindestens 5, maximal 14 Tage pro Zyklus.

Auf Wunsch der EMA wurde eine weitere Patientengruppe (n = 70) mitgeführt, in der die Patientinnen im 1. Zyklus der zytostatischen Chemotherapie kein G-CSF und in den folgenden Zyklen das Filgrastim-Biosimilar erhielten (Plazebo-Gruppe).

Das Studiendesign der beiden ergänzenden Studien mit Patienten mit Bronchialkarzinom (nichtkleinzelliges/kleinzelliges) und Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom war weitgehend vergleichbar; in diesen Studien gab es jedoch keine Plazebo-Gruppe und die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1.

Im primären Endpunkt, der Dauer einer schweren Neutropenie (ANC [absolute neutrophil count] <500/µl) im 1. Zyklus der zytostatischen Chemotherapie, konnte in allen drei Phase-

III-Studien eine vergleichbare Wirksamkeit des Filgrastim-Biosimilars mit dem Referenzprodukt gezeigt werden. In der Studie mit Mammakarzinom-Patientinnen litten die Patientinnen in den beiden aktiven Behandlungsgruppen im 1. Zyklus der zytostatischen Chemotherapie durchschnittlich rund 1,1 Tage an einer schweren Neutropenie (p = 0,8305; Per-Protocol-Analyse) (Abb. 1). In der Plazebo-Gruppe betrug die Dauer der schweren Neutropenie durchschnittlich rund 3,8 Tage (vs. Filgrastim-Biosimilar p < 0,0001; Per-Protocol-Analyse).

#### Ausblick

Die zugelassenen Indikationen für das Filgrastim-Biosimilar umfassen die zu-

gelassenen Indikationen des Referenzprodukts: Chemotherapie-induzierte Neutropenie, Neutropenie, verursacht durch knochenmarkschädigende Therapie mit nachfolgender Blutstammzelltransplantation, Mobilisation von Blutstammzellen, schwerwiegende kongenitale, zyklische oder idiopathische Neutropenie und Neutropenie bei HIV-Patienten.

Mit der Verfügbarkeit des im Vergleich zum Referenzprodukt preisgünstigeren Filgrastim-Biosimilars ist die Hoffnung verbunden, dass mehr Patienten leitliniengerecht therapiert werden. Der Preis des Biosimilars liegt etwa 15% unter dem des Referenzprodukts (Lauertaxe: Stand 15. Oktober 2008).

Von Experten wird die Austauschbarkeit von nichtglykosylierten Produkten gegenüber der von glykosylierten Produkten (z. B. Epoetin) als weniger problematisch bewertet. Für die Beurteilung der Langzeitverträglichkeit wäre es jedoch von Vorteil, wenn möglichst eine Weiterverordnung des gleichen Produkts erfolgen würde.

#### Quelle

Dr. Hermann, Allgäuer, Ulm, Dr. Hans-Peter Lipp, Tübingen, Prof. Dr. Andreas Engert, Köln. Einführungspresskonferenz „Ratiograstim® – Das erste Biosimilar von ratiopharm“, Frankfurt am Main, 15. Oktober 2008, veranstaltet von ratiopharm direct.

Dr. Annemarie Musch, Stuttgart

## Plättchenhemmung beim akuten Koronarsyndrom

### Zwölf Monate Clopidogrel als Rezidivprophylaxe

Wer einen Herzinfarkt überlebt hat, ist noch lange nicht auf der sicheren Seite. Dies gilt insbesondere für Patienten nach Nicht-ST-Hebungsinfarkt. Für einen wirksamen Rezidivschutz wird in den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) eine konsequente plättchenhemmende Therapie mit Clopidogrel über zwölf Monate empfohlen. Über ein optimales Akutmanagement des akuten Koronarsyndroms diskutierten Experten auf einem von Bristol-Myers Squibb veranstalteten Symposium im Rahmen der 32. Herbsttagung und 19. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) im Oktober 2008 in Hamburg.

Trotz der großen Fortschritte in Akuttherapie und Sekundärprävention des akuten Koronarsyndroms (ACS) ist die Prognose schlecht. Dies gilt vor-

allem für Patienten mit einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI-ACS): Jeder zehnte stirbt innerhalb der ersten zwölf Monate nach der Krankenhaus-

#### Tipp zum Weiterlesen

Krämer I. Biosimilars sind keine Biogenerics oder Ähnliches ist nicht das Selbe. Krankenhauspharmazie 2007;28:421-6.

Musch A. Biosimilars. Arzneimitteltherapie 2008;26:1.

entlassung, so das Ergebnis einer epidemiologischen Erhebung in Kanada. Da Thrombozytenaktivierung und -aggregation die entscheidende pathogenetische Rolle bei atherothrombotischen Prozessen spielen, kommt der Thrombozytenfunktionshemmung eine hohe therapeutische Bedeutung sowohl im Akutmanagement als auch in der Rezidivprophylaxe des akuten Koronarsyndroms zu. So konnte in der CURE-Studie mit der dualen Thrombozytenfunktionshemmung mit Clopidogrel (z. B. Iscover®) und Acetylsalicylsäure (ASS, z. B. Aspirin®) unabhängig von der primären Behandlungsstrategie bei Patienten mit NSTEMI-ACS ein starker Langzeitschutz über zwölf Monate gezeigt werden (CURE = Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events).

In den ESC-Leitlinien 2007 (European Society of Cardiology) wird ausdrücklich empfohlen, die Therapie mit Clopidogrel (75 mg einmal täglich) bei NSTEMI-ACS über zwölf Monate beizubehalten, sofern kein exzessives Blutungsrisiko vorliegt (Evidenzgrad I A). ASS wird für alle Patienten mit NSTEMI-ACS langfristig empfohlen, sofern keine Kontraindikation vorliegt (Erhaltungsdosis von 75–100 mg, Evidenzgrad I A). Bei allen Patienten mit Kontraindikation für ASS sollte stattdessen Clopidogrel gegeben werden (Evidenzgrad I B). Von einem verlängerten oder dauerhaften Absetzen der Plättchenhemmer wird abgeraten, außer es ist klinisch begründet (Evidenzgrad I C).

Clopidogrel ist für das gesamte Spektrum des akuten Koronarsyndroms zugelassen: für Patienten mit instabiler

Angina pectoris mit und ohne Stent, für NSTEMI-Patienten mit und ohne Stent sowie für STEMI-Patienten. Inzwischen lässt sich beim Atherothrombose-Management auf eine mehr als zehnjährige Erfahrung mit Clopidogrel-Hydrogensulfat zurückblicken, mit über 100 000 Patienten in klinischen Studien und 70 Millionen behandelten Patienten weltweit.

#### Quelle

Prof. Dr. Christian Hamm, Bad Nauheim, Prof. Dr. Uwe Zeymer, Ludwigshafen, Prof. Dr. Peter W. Radke, Lübeck, Prof. Dr. Hugo A. Katus, Heidelberg, Prof. Dr. Thomas Meinertz, Hamburg. Symposium „Herausforderung ACS – optimales Akutmanagement“, veranstaltet von Bristol-Myers Squibb im Rahmen der 32. Herbsttagung und 19. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK), Hamburg, 10. Oktober 2008.

Dr. med. Kirsten Westphal, München

## Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

#### Herausgeber

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen  
Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg  
Prof. Dr. Dr. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt  
Prof. Dr. Jürgen Schölmerich, Regensburg  
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

#### Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (verantwortlich)  
Dr. Tanja Liebing  
Dr. Tanja Sauße  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283  
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

#### Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

#### Verlag

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

#### Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

#### Anzeigen

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

**Anzeigenberatung:** Dr. Axel Sobek  
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erftstadt  
Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53  
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de  
**Anzeigentarif:** Zurzeit gültig Nr. 27 vom 1. 10. 2008

#### Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH  
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390  
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

#### Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 62,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 36,60. Einzelheft € 9,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 17,40 Ausland € 33,60). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

#### Urheber- und Verlagsrecht

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

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet

nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

#### Gebrauchsnamen

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

#### Hinweis

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



© 2009 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.  
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft 2008

#### Druck und buchbinderische Verarbeitung

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