



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Als Anfang des 20. Jahrhunderts die pharmazeutische Industrie entstand und begann, für ihre Produkte zu werben, wurde 1911 auf dem Kongress für Innere Medizin der Grundstein für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gelegt. Die Aufgabe der seinerzeit berufenen Kommission sollte es sein, *die Ärzteschaft durch Ärzte unabhängig und objektiv zu informieren*. Dieses Ziel verfolgen wir bis zum heutigen Tag, u. a. mit diesem Heft.

Impressum

Herausgeber:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig (Vorsitzender)

Wissenschaftlicher Beirat:

Dr. med. J. Bausch,
Dr. med. K. Ehrenthal,
Frau Prof. Dr. med. U. Gundert-Remy,
Prof. Dr. med. R. Lasek,
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen,
Prof. Dr. med. U. Schwabe,
M. Voss, Arzt,
Vorstand der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Chefredakteur:

Prof. Dr. med. D. Höffler

Stellvertretender Chefredakteur:

Dr. med. M. Zieschang

Anschrift der Redaktion:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Postfach 12 08 64
10598 Berlin
Telefon: 0 30 / 40 04 56-5 00
Telefax: 0 30 / 40 04 56-5 55
E-Mail: avp@akdae.de
www.akdae.de
ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb:

Triple MPR Group Verlagsgesellschaft mbH,
Postfach 19 01 30, D-53037 Bonn,
E-Mail: avp@triplempr.de, Telefax: 02 28/22 45 11
Druck: Franz Paffenholz GmbH, Bornheim

Abonnement:

Die Schutzgebühr des Jahresabonnements für 4–6 x AVP einschl. Sonderhefte Therapieempfehlungen beträgt EUR 39,- (für Studenten: EUR 19,-; Nachweis erforderlich). Ihre Abo-Anforderung richten Sie bitte an die Arzneimittelkommission abo@akdae.de. Bezug im Jahresabonnement, Kündigung zum Jahresende.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von Autorenartikeln – wie in jeder anderen Zeitschrift – haben. Für die Richtigkeit und Vollständigkeit der Angaben zur Dosierung und auch zu den Preisen kann keine Gewähr übernommen werden. Trotz sorgfältiger Recherche bitten wir Sie dringend, die aktuellen Angaben des jeweiligen Herstellers zu beachten. Die gemäß Arzneimittel-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses zu veröffentlichenden **Therapieempfehlungen** in ihrer aktuellen Fassung werden als solche gekennzeichnet.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2012



Arzneiverordnung in der Praxis
ist Mitglied der International
Society of Drug Bulletins
(www.isdbweb.org)

Editorial

Krank durchs Krankenhaus? Seite 98

Das aktuelle Thema

Arzneitherapiesicherheit – wie sie vor 50 Jahren in den USA begann Seite 100

Therapie aktuell

Harnwegsinfektionen bei Kindern Seite 101

Die medikamentöse Therapie des Glaukoms – heute Seite 104

Die Behandlung der Otitis media acuta im Kindesalter – ein Überblick Seite 108

Klinisches Bild und Therapie des Cluster-Kopfschmerzes Seite 109

Arzneimittel – kritisch betrachtet

Denosumab zur Behandlung einer Osteoporose bei eingeschränkter Nierenfunktion? Seite 111

ADHS-Medikation – assoziiert mit schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Arzneimittelwirkungen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen? Seite 112

Neue Arzneimittel

Zelboraf® (Vemurafenib) Seite 114

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Geschmacksveränderungen als unerwünschte Arzneimittelwirkung Seite 117

Zitate

Impfstrategie für Erwachsene in den USA Seite 117

Aus der Praxis – Für die Praxis

Zur Therapie der akuten Rhinosinusitis mit Amoxicillin Seite 119

In eigener Sache

Terminankündigungen Seite 120

Krank durchs Krankenhaus?

Nach Schätzungen des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für die Surveillance von nosokomialen Infektionen erkranken jährlich 400.000 bis 600.000 Patienten in Deutschland an Krankenhausinfektionen, und 10.000 bis 15.000 Patienten versterben daran (1). Angaben dieser Art basieren auf Hochrechnungen, z. B. von Zahlen des KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System) im NRZ oder großer nationaler Studien. Da schon die Ausgangszahlen aus methodisch unterschiedlichen Erhebungen stammen – freiwilliges Meldesystem KISS, Inzidenzstudien, Prävalenzstudien etc. – kommen die Berechnungen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. In Laienmedien wird zur Illustration der Problematik oft die Krankengeschichte einer Infektion durch multiresistente Erreger bei einem jungen Patienten gezeigt und so der Eindruck erweckt, dieser gehöre zum typischen Patientenkollektiv für nosokomiale Infektionen. Bei der Beurteilung ist aber im Gegenteil stets zu berücksichtigen, dass in den Krankenhäusern aller Länder mit einer modernen Hochleistungsmedizin der Anteil von Patienten mit bestehenden Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen seit Jahrzehnten kontinuierlich ansteigt und das Hauptkollektiv ausmacht.

Prädisponierende Faktoren für nosokomiale Infektionen

Schon unter den typischen Anamnese- Stichpunkten Alter, Allgemein- und Ernährungszustand, Grundkrankheiten ist zu nennen: Frühgeburt (derzeit 9,2 % aller Geburten in Deutschland), Senium (s. u.), Adipositas, Diabetes (1946/47 0,3 %, heute 8 – 10 % der deutschen Bevölkerung), maligne Erkrankungen etc. Der besondere Einfluss von Alter und Grundkrankheiten hat zu griffigen Merkwörtern für die Hauptbetroffenen Anlass gegeben: „Sehr jung, sehr alt, sehr krank“, ggf. noch ergänzt durch „chronisch kritisch krank“ (dauerhaft

auf medizintechnische Maßnahmen angewiesen), oder englisch: „YOPIS (Young, Old, Pregnant, Immunocompromised)“.

Weiterhin bedingen alle Eingriffe und viele Therapiemaßnahmen per se eine geringe bis stärkere Immunsuppression: konventionelle und minimalinvasive chirurgische Eingriffe, Narkosen, ambulante und teilstationäre Dialyseverfahren, immunsuppressive Therapieverfahren, Zytostatika-, Bestrahlungs- und Kortison-Therapie.

Moderne Techniken der invasiven und interventionellen Diagnostik und Therapie (expositionelle Faktoren, „device use“) schaffen potenzielle Eintrittspforten für verschiedenste trans- und parakanalikuläre Infektionen, so genannte Plastikinfektionen oder polymerassoziierte Infektionen. Sie verlaufen häufig subklinisch protrahiert, da überwiegend schwach virulente Bakterien der normalen Hautmikroflora wie koagulase-negative Staphylokokken mit besonderen Adhäsionsmechanismen für Kunststoffe die Auslöser sind. Aber auch opportunistisch pathogene, potenziell lebensbedrohliche *Candida*-Spezies und Hochvirulente wie *Staphylococcus aureus* können ursächlich für device-assoziierte Infektionen sein. Bei Intubation kommt die gesamte residente und transiente Schleimhautmikroflora des Nasopharynx als potenzielle Erreger hinzu. Aus KISS berechnen sich allein in deutschen Intensivstationen pro Jahr 2,9 Mio. Beatmungstage, 4,8 Mio. Zentrale-Venenkatheter-Tage und 5,7 Mio. Harnwegs-Katheter-Tage, insgesamt demnach 13,4 Mio. Risiko-Tage.

Die veränderte organspezifische Abwehrlage bei Bettruhe und Immobilisation führt zu einer gestörten Selbstreinigung des Tracheobronchialbaums. Organ- und Stammzell-Transplantationen sind als prädisponierende Faktoren jedem Laien bekannt. Der aus Kostengründen erzwungene Trend zum ambu-

lantem Operieren führt statistisch zu einer relativen Häufung von multimorbiden Problempatienten im Krankenhaus, während weniger schwierige Fälle ambulant behandelt werden. Neue Wege der Ausbreitung kommen zustande durch baulich-technische Neuerungen: Raumluft-technische Anlagen, Automatische Wagen-Transportsysteme, Rohrpost, energiesparende Warmwasserbereitung (Wachstum von Pseudomonaden und thermophilen Legionellen), zentrale Versorgungsanlagen für Gase, Trinkwasserschankanlagen.

Alter

Zu den wichtigsten Ursachen gehört ohne Zweifel der demografische Wandel mit einem stetig steigenden Anteil älterer Patienten in Krankenhaus und Praxis. Während die Prävalenz nosokomialer Infektionen in verschiedenen Studien bei Patienten unter 40 Jahren bei 3,1 % bis 5,1 % liegt, steigt sie bei Patienten über 70 Jahre auf 4,9 % bis 9,4 %. Nach KISS stiegen vom Jahr 2000 bis 2010 das mittlere Alter operierter Patienten von 55,5 auf 60,6 Jahre und das mittlere Alter der Patienten mit postoperativen Wundinfektionen von 59,3 auf 65,9 Jahre. Sowohl ambulant erworbene als auch nosokomiale Infektionen sind im Alter überdurchschnittlich häufig, da die Infektabwehr schwächer wird („Immunseneszenz“): sinkende Quantität und Qualität der Immunglobuline mit vermehrter Bildung irregulärer Antikörper, Abnahme von sekretorischem IgA, Interferonproduktion und opsonierenden Antikörpern, gestörte Lymphozytenproliferation, relative Lymphopenie, Verminderung von mucoziliärer Clearance, Darmmotilität, Harnfluss und gastraler Säureproduktion (natürlicherweise und/oder unter Protonenpumpen-Inhibitoren). So werden Infektionen mit Viren, Kapselbildnern (Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, Klebsiellen etc.) und vielen Nosokomialerregern im Alter häufiger.

Nosokomiale Kolonisation, nosokomiale Infektion, epidemische Krankenhausinfektion, Keimträgerproblematik

Hieraus resultiert die komplexe Problematik der nosokomialen Infektionen in der modernen Medizin: die Medizin in der Fortschrittsfalle! Erster Schritt ist häufig die in Praxis oder Klinik erworbene nosokomiale Kolonisation mit nicht zur normalen, residenten Haut- oder Schleimhautflora des Menschen gehörenden, fakultativ oder opportunistisch pathogenen Mikroorganismen, wobei zunächst noch keine Krankheits-symptomatik besteht.

Die nosokomiale Infektion sodann hat nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG §2,8.) folgende Definition: „Im Sinne des Gesetzes ist eine nosokomiale Infektion eine Infektion mit lokalen oder systemischen Infektionszeichen als Reaktion auf das Vorhandensein von Erregern oder ihrer Toxine, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer stationären oder einer ambulanten medizinischen Maßnahme steht, soweit diese Infektion nicht bereits vorher bestand.“ Der Gesetzgeber hat bei der Abfassung des neuen IfSG im Jahre 2001 bereits aus dem kausalen Zusammenhang im alten Bundesseuchengesetz einen zeitlichen Zusammenhang gemacht. Weiterhin hat er konsequenterweise auch die ambulanten medizinischen Maßnahmen in die Definition einbezogen, was nunmehr auch die konservativen, vor allem aber die ambulant operativ tätigen Praxen betrifft. Schließlich ist in IfSG §6(3) geregelt: „Dem Gesundheitsamt ist unverzüglich das gehäufte Auftreten nosokomialer Infektionen, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird, als Ausbruch nichtnamentlich zu melden.“ Dies gilt auch für Arztpraxen.

Schließlich ist zu unterscheiden zwischen exogenen und primär oder sekundär endogenen (autogenen) Infektionen (durch vor oder nach Krankenhausaufnahme in der körpereigenen Flora vorhandene Keime verursacht). In den westlichen Industrieländern überwiegen seit Beginn der 90er Jahre die endogenen

über die exogenen nosokomialen Infektionen. Dies kann als Erfolg der Krankenhaushygiene angesehen werden.

Besonders ausgeprägt ist dieser Effekt bei denjenigen Erregern, die ohnehin zu „gesundem“ Keimträgertum führen können. Mit *Staphylococcus aureus* als sensiblem MSSA sind 25–30 % der gesunden Bevölkerung symptomlos besiedelt und über 56 % der Typ-I-Diabetiker sowie über 52 % der Hämodialysepatienten. Der resistente MRSA besiedelt 1 % der Normalbevölkerung, bis 2 % der Patienten bei Krankenhausaufnahme und bis zu 3 % der Altenpflegeheimbewohner. Weitere Beispiele sind Pneumokokken (ca. 30 % der Gesunden sind besiedelt), der Bronchitiserreger *Haemophilus influenzae* (bis 16 %), *Pseudomonas aeruginosa* (14 %), *Streptococcus pyogenes* (bis 14 %), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE, 5 %), *Clostridium difficile* (1–40 %). Für die multiresistenten Erregern MRSA, VRE und *C. difficile* gibt es keine Sanierungsstudien, die den Kriterien einer evidenzbasierten Medizin genügen.

Richtlinien und offene Fragen

Bereits in den 70er Jahren hat man in Deutschland die Situation im Krankenhaus erkannt und zunächst eine Reihe von normativen Grundlagen erarbeitet. Besondere Bedeutung hat hierbei die „Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention“ vom 09. Januar 1976 ff., herausgegeben vom Robert Koch-Institut (RKI), Bundesinstitut für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten, Berlin (2) (www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/kommission_node.html). Sie gilt als die breiteste Darstellung des aktuellen Wissensstandes auf dem Gebiet der Krankenhaushygiene und hat in vielfältige gesetzliche Regelungen Eingang gefunden, so in das IfSG von 2001 und dessen Novellierung von 2011, u. a. mit Neuregelungen zur Erfassung (nicht Meldung) von nosokomialen Infektionen, Erregern mit speziellen Resistenzen und des Antibiotikaverbrauchs. Seit März 2012 besteht für alle Bundesländer eine gesetzliche Verpflichtung, eigen-

ständige Krankenhaushygiene-Verordnungen zu erlassen.

Die Problematik ist also seit langem bekannt. Dennoch gibt es nach wie vor eine Reihe offener und kontrovers diskutierter Fragen: Mehr Desinfektion in Praxis und Klinik zum Schutz von Patienten und Personal oder mehr Umweltschutz und weniger Chemie? Sanierung von Keimträgern bei weltweit ca. 1,5 bis 2 Milliarden Staphylokokken-Keimträgern, 60 bis 180 Millionen MRSA-Keimträgern, 2 Milliarden Pneumokokken-Keimträgern? Prävention device-assoziiierter Infektionen? Infektionssichere Implantate? Letztendlich propagieren die RKI-Richtlinien so genannte Multi-barrierensysteme, von denen aber kaum je die Wirksamkeit eines Einzelfaktors durch kontrollierte Studien im Sinne einer evidenzbasierten Medizin abgesichert ist, wie sie für jedes Arzneimittel selbstverständlich gefordert werden. So ist verschiedensten Lobby-Gruppen mit überzogenen Forderungen im Sinne ihres jeweiligen Geschäftsvorteils nur schwer entgegenzutreten.

Der Epidemiologe R. W. Haley, Centers for Disease Control, Atlanta, beendete Hygiene-Vorträge gern mit dem Joke: „Choose young and healthy patients only!“ Auch der Sozialstatistiker W. Krämer, Dortmund, fasste die Probleme vor Jahren medienwirksam in die Worte: „Moderne Medizin macht die Menschen immer kränker.“ Das klingt provokant, wurde von ihm aber statistisch korrekt begründet mit dem zynisch klingenden Beispiel, dass in einem Land ohne Dialyseplätze auch keine Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz leben, die Statistik sozusagen zugunsten der Gesunden bereinigt sei. Logisch richtig sollte der Satz allerdings besser lauten: „Die Moderne Medizin verbessert die Lebenserwartung und die Heilungschancen, erhöht aber die Zahl der Kranken und Anfälligen“.

Der Schutz dieser zunehmenden Zahl von Kranken und Anfälligen vor nosokomialen Infektionen in unseren Krankenhäusern und Praxen ist eine der vornehmsten Aufgaben für uns Ärzte im Sinne des *Primum nil nocere!* Zu den

FAZIT

Eine Diskussion der hohen Zahlen an nosokomialen Infektionen muss berücksichtigen, dass aufgrund des medizinischen Fortschritts die Zahl der Kranken und Anfälligen mit prädisponierenden Faktoren für diese Infektionen kontinuierlich gestiegen ist: Frühgeburten (9,2 % aller Geburten), Alter, Diabetes (8–10 %

der Bevölkerung), Intensivmedizin (2,9 Mio. Beatmungstage, 4,8 Mio. Zentrale-Venenkatheter-Tage, 5,7 Mio. Harnwegs-Katheter-Tage, insgesamt 13,4 Mio. Risiko-Tage) u. v. a. Eine restriktive Antibiotika-Verordnung schon in der Praxis kann helfen, weitere Resistenzentwicklungen zu vermeiden.

wichtigsten prophylaktischen Maßnahmen gehören klassische Hygienemaßnahmen wie Desinfektion, Sterilisation, ggf. Isolierung und – ganz primär – die Händedesinfektion in Praxis und Krankenhaus. Eine restriktive Antibiotika-Verordnung schon in der Praxis kann

helfen, weitere Resistenzentwicklungen zu vermeiden.

Literatur

1. Gastmeier P, Geffers C: Nosokomiale Infektionen in Deutschland: Wie viele

gibt es wirklich? Eine Schätzung für das Jahr 2006. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2008; 133: 1111–1115.

2. Robert Koch-Institut (Hrsg.): Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2011.
www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/kommission_node.html

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. Dr. med. Ulrich Höffler, Ludwigs-hafen
ulrich.hoeffler@t-online.de*

Das aktuelle Thema

Arzneitherapiesicherheit – wie sie vor 50 Jahren in den USA begann

Es ist heute kaum mehr vorstellbar, dass es eine Zeit gab, in der weder in der Öffentlichkeit noch innerhalb der Ärzteschaft ein klares Bewusstsein existierte, dass Medikamente umschriebene bekannte wie vor allem auch stets noch unbekannte Risiken für den Patienten bergen, und dass dieses Risiko bei gerade neu eingeführten Substanzen generell besonders hoch sein muß.

Ein international bekannter Vertreter einer pharmakritischen therapeutischen Rationalität, Jerry Avorn, erzählt uns im *N.Engl J of Medicine*, wie und warum sich diese Situation seit 1961 in den USA und dann auch weltweit radikal veränderte (1). Wir haben im Zusammenhang mit der Feier des hundertsten Geburtstages der Aka und im Gedenken an die Contergan-Katastrophe schon der wichtigsten Wegmarken zu verbesserter Arzneimittelsicherheit in Deutschland gedacht (AVP 38,1,2011, Seite 2–4). Avorn erinnert jetzt noch einmal an den hoch-

verdienten Senator Ester Kefauver, der 1961 eine Gesetzgebung in den Staaten bewirkte, die es der FDA erstmals (!) ermöglichte, im Rahmen eines Zulassungsverfahrens den Hersteller zu zwingen, valide Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneimittels vorzulegen, bevor es auf den Markt kommt. Diese neuen Gesetzesvorschriften wurden seinerzeit in den USA scharf attackiert, weil sie „die Lebenskraft der (amerikanischen) pharmazeutischen Industrie bedrohen, und sich zwischen die Patienten und ihre Ärzte die Bürokraten aus Washington drängen mit dem Ergebnis einer eingeschränkten Freiheit sowohl von Patienten wie der Ärzteschaft“ – eine sicher typisch amerikanisch-republikanische Positionierung.

1961 wurde weltweit eine Häufung von Phokomelien beobachtet, über deren Ursache erst einmal breit spekuliert wurde: Folgen der Atombombenversuche oder eines Toxins, das die Sowjetunion als

Test für einen kommenden chemischen Krieg gegen den Westen in Umlauf gebracht hatte? Die letztere Vermutung resultierte aus der Beobachtung, dass in Deutschland derartige Fehlbildungen praktisch nur in West- nicht aber in Ostdeutschland auftraten. Der Grund hierfür war freilich ein ganz anderer: In der DDR kam Contergan nicht auf den Markt. Die zuständigen Stellen hatten geprüft, ob der Import sinnvoll wäre, waren aber offenbar zum Schluss gekommen, dass dieses Mittel entbehrlich sei. Ob bei diesen Überlegungen auch Sicherheitsbedenken eine Rolle spielten, ist uns nicht bekannt.

Die Erkenntnis, die Widukind Lenz aufgrund seiner höchst primitiven Fall-Kontrollstudie gewann und dann wagte, öffentlich zu machen (2), wurde übrigens nur wenige Tage später ganz unabhängig von William McBride, einem Gynäkologen in Australien, bestätigt (3); wobei nur der letztere sich traute den in-

kriminierten Wirkstoff im Titel der Arbeit zu nennen. Beide Kollegen informierten die Herstellerfirma, die es aber zunächst ablehnte, „Contergan“ (in Australien „Distaval“) vom Markt zu nehmen.

Die USA hat es der Aufmerksamkeit und Gewissenhaftigkeit einer seinerzeit gerade erst in den Dienst der FDA getretenen Sachbearbeiterin, Francis Kelsey, zu verdanken, dass es von diesem Unglück verschont wurde: Sie hatte den entsprechenden Zulassungsantrag der Fa. Grünenthal für „Kevadon“ zu bearbeiten, kam aber zum Schluss, dass die klinischen Daten zur Wirksamkeit wie die tierexperimentellen Studien zur Sicherheit alles andere als überzeugend waren. Vor allem überraschte sie, dass die Daten zur Unbedenklichkeit bei Anwendung in der Schwangerschaft grotesk inadäquat waren, obwohl „Kevadon“ zur Therapie des Schwangerschaftsabbruchs vermarktet werden sollte. Freilich gab es trotzdem Opfer der Katastrophe auch bei Amerikanerinnen, die im Ausland das Präparat erworben hatten, oder unter den 20.000 Frauen, die von ihren Behandlern in „Anwendungsbeobachtungs“-Studien einbezogen wurden,

welche der Hersteller in den USA schon vor der erwarteten Zulassung initiiert hatte, um das Präparat schnell und wirksam am Markt zu platzieren. Vieles hat sich seitdem in den USA und andernorts verändert und verbessert. In den USA wurde danach keine Kritik mehr am Kefauver Act laut. Im Gegenteil: das Gesetz wurde zum Grundstein für die Verantwortung und neuen Befugnisse der FDA, die in den folgenden Jahrzehnten immer weiter ausgebaut werden sollten. Dass dies allein nicht ausreicht, sondern dass diese auch stringent und vorausschauend genutzt werden müssen, haben andere Arzneimittelskandale wie u. a. die bewusste Verschleierung der Risiken von „VIOXX“ durch den Hersteller deutlich gezeigt.

Literatur

1. Avorn J: Learning about the safety of drugs—a half-century of evolution. *N Engl J Med* 2011; 365: 2151–2153.
2. Lenz W: Kindliche Mißbildungen nach Medikament-Einnahme während der Gravidität? *Dtsch Med Wochenschr* 1961; 86: 2555–2556.

FAZIT

50 Jahre nach der Contergan-Katastrophe wird daran erinnert, welche Menschen uns seinerzeit vor noch größerem Unglück bewahrt haben: Widukind Lenz in Deutschland, McBride in Australien, und Frances Kelsey in den USA. Nur die Letztere hat dafür eine staatliche Auszeichnung erhalten. Contergan machte einer breiten Öffentlichkeit, aber auch der Ärzteschaft deutlich, dass die Verordnung bzw. Einnahme eines neuen Präparates ein u. U. erhebliches Risiko impliziert.

3. McBride WG: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; 278: 1358.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen, Berlin
bruno.mueller-oerlinghausen@web.de

Therapie aktuell

Harnwegsinfektionen bei Kindern

7 % aller Mädchen und 1,6 % aller Jungen erleiden bis zum Alter von 6 Jahren mindestens eine Harnwegsinfektion (HWI) (Marild and Jodal, 1998, Hellstrom et al., 1991). Im Neugeborenen- und frühen Säuglingsalter kommt es in über 10% der HWI zur Bakteriämie bzw. Urosepsis (Sastre et al., 2007, Magin et al., 2007).

Bei einer fieberhaften HWI lassen sich bei ca. 60% der Patienten im DMSA-Scan (Dimerkaptosuccinsäure-Szintigraphie) frische Parenchymveränderungen nachweisen, die in 10-40% der Fälle einige Monate später als Nierennarben persistieren (Faust et al., 2009). Risikofaktoren

für solche Narben sind insbesondere Therapieverzögerung, geringes Alter und dilatierender vesikoureteraler Reflux (VUR) (Winberg et al., 1982, Faust et al., 2009).

Meist erfordert eine HWI eine antibakterielle Therapie, bevor der Erreger bekannt ist. Die Auswahl des Antibiotikums erfolgt daher kalkuliert nach der größten Erreger-Wahrscheinlichkeit. Aktuelle Leitlinien fordern bei Säuglingen und Kleinkindern vor Einleitung der Therapie die Gewinnung einer Urinprobe mittels Katheter oder Blasenpunktion für die Urinkultur, um später die Therapie ggfs. entsprechend dem Resistenz-

ergebnis modifizieren zu können (AAP – Subcommittee on Urinary Tract Infection, 2011). (AAP – Subcommittee on Urinary Tract Infection, 2011).

Kriterien für die kalkulierte antibakterielle Therapie

Erregerwahrscheinlichkeit

E. coli sind die häufigsten Erreger von HWI. Die Erregerwahrscheinlichkeit ist jedoch alters- und geschlechtsabhängig. So ist der Prozentsatz von Enterokokken-Infektionen im frühen Säuglingsalter höher als im späteren Lebensalter (Gaspari et al., 2005). Auch bei Anomalien oder Funktionsstörungen des Harn-

trakts und unter antibakterieller Infektionsprophylaxe ist häufiger mit Non-E.coli-Keimen zu rechnen (Lutter et al., 2005).

Auswahl nach aktueller Resistenzlage (siehe hierzu auch AVP Band 37 · Ausgabe 5 · September 2010 Seite 101–103 „Aktuelle Antibiotika-Resistenz

E. coli zeigt gegenüber Aminoglykosiden, Nitrofurantoin, Cephalosporinen der Gruppe III (Cefixim, Cefditaben, Cefpodoxim) und Chinolonen die geringsten Resistenzraten. Dagegen hat die Resistenzrate gegenüber Ampicillin und Amoxicillin vielerorts bis auf 30-50% zugenommen, sodass diese Substanzen zur kalkulierten Monotherapie nicht mehr empfohlen werden können. Ein ähnlicher Trend zeichnet sich auch bei Trimethoprim (TMP) ab (Schmitt, 2007b, Ladhani and Gransden, 2003, Pape et al., 2004, Gokce et al., 2006, Prelog et al., 2008, Lutter et al., 2005, Haller et al., 2004, Anatoliotaki et al., 2007). TMP kann zur kalkulierten Therapie in solchen Regionen angewendet werden, in denen die Resistenzrate von E.coli unter 20% liegt. In Deutschland ist dies nicht mehr überall der Fall.

Besonderheiten im Säuglings- und Kindesalter

Nicht alle Antibiotika sind im Säuglings- und Kindesalter zugelassen. So ist Trimethoprim bei Früh- und Neugeborenen kontraindiziert; eine Anwendungsbeschränkung besteht für Säuglinge unter 6 Wochen wegen nicht ausreichender Erfahrungen. Ciprofloxacin ist in Deutschland lediglich ab dem 2. Lebensjahr für die Behandlung komplizierter HWI zugelassen. Es wird empfohlen, den Einsatz von Fluoroquinolonen wie Ciprofloxacin auf Infektionen durch Pseudomonas aeruginosa oder multiresistente gramnegative Keime zu beschränken, bei denen eine parenterale Therapie nicht möglich und kein anderes orales Antibiotikum einsetzbar ist (2006).

Antibakterielle Therapie bei Pyelonephritis

Im Säuglings- und Kindesalter ist die Differenzierung zwischen Pyelonephritis und Infektion der unteren Harnwege

mitunter schwierig. In der Praxis haben sich dafür nur wenige Parameter als verwertbar erwiesen (Tab. 1).

Eine frühzeitige Therapie ist die wirksamste Maßnahme zur Verhinderung pyelonephritischer Narben. Die Therapiestrategie richtet sich nach dem Alter des Kindes und nach der Schwere der HWI (Tab.3):

Neugeborene und junge Säuglinge

Die Kombination aus Ampicillin und einem Aminoglykosid (Tobramycin, Gentamicin) oder einem Cephalosporin der Gruppe 3 bringt in dieser Altersstufe eine große therapeutische Treffsicherheit (Tab. 2). Ein wichtiges Argument für Ampicillin ist die „Enterokokkenlücke“ des jeweiligen Kombinationspartners, die durch Ampicillin geschlossen wird.

Bei neonataler symptomatischer HWI ist eine parenterale Therapieeinleitung nicht zuletzt wegen der hohen Inzidenz einer Bakteriämie bzw. Urosepsis selbstverständlich (Tab. 3). Der Evidenzgrad für die Dauer der parenteralen Therapie entspricht lediglich dem einer Expertenempfehlung (Tab. 2). In einer retrospektiven Studie ließ sich zeigen, dass bei einer durchschnittlichen parenteralen Therapiedauer von 4 Tagen, gefolgt von oraler Behandlung, kein Therapieversagen auftrat (Magin et al., 2007).

Pyelonephritis jenseits des frühen Säuglingsalters

Bei unkomplizierter Pyelonephritis jenseits des frühen Säuglingsalters ist die orale Therapie mit einem Cephalosporin der Gruppe 3 (z.B. Cefixim, Cefditaben) oder Amoxicillin/Clavulansäure der üblichen 2–4 tägigen intravenösen Therapie mit nachfolgender oraler Behandlung ebenbürtig. Dies gilt sowohl für die Dauer des Fiebers, als auch für die Inzidenz von pyelonephritischen Parenchymnarben (Hodson et al., 2007, Hoberman et al., 1999, Montini et al., 2007, Neuhaus et al., 2008) (Tab. 2). Eine angemessene medizinische Betreuung und gegebenenfalls rasche Umstellung einer erfolglosen Therapie müssen garantiert sein. Inwieweit dies bei rein ambulanter Behandlung im Säuglings- und Kleinkindesalter zu gewährleisten ist, wurde

bislang nicht geprüft (Bloomfield et al., 2005).

Für Säuglinge ab einem Alter von 2 Monaten wird in den aktuellen amerikanischen Leitlinien eine Therapiedauer von 7–14 Tagen empfohlen (AAP – Subcommittee on Urinary Tract Infection, 2011), während die britischen NICE-Guidelines 10 Tage als ausreichend erachten (Mori et al., 2007).

Kinder mit Harnwegsanomalien wurden in allen o.g. Studien ausgeschlossen. Bevor auf die Einweisung in die Klinik verzichtet wird, sollte zumindest durch eine Ultraschalluntersuchung geklärt sein, dass keine relevante Harnwegsfehlbildung oder Urolithiasis vorliegt (Huang et al., 2008).

Bei komplizierter Pyelonephritis muss häufiger mit Non-E.coli-Keimen gerechnet werden. Eine parenterale Therapie ist in diesen Fällen u.U. der oralen Behandlung vorzuziehen (Tab. 2).

Antibakterielle Therapie bei unkomplizierter Zystitis und Zystourethritis

Afebrile HWI mit Dysurie, Unterbauchschmerzen und/oder neu auftretender Inkontinenz bedürfen zur raschen Symptombeseitigung einer Therapie, die hohe Antibiotikaspiegel im Urin garantiert. TMP gilt bislang neben Amoxicillin/Clavulansäure und Cephalosporinen der Gruppen 3 als eines der Mittel der ersten Wahl. Zunehmende Resistenzquoten von E.coli gegen TMP führen derzeit in der Praxis öfter zur Bevorzugung eines Cephalosporins gegenüber TMP. Prinzipiell sollten jedoch bei unkomplizierter Zystitis herkömmliche Antiinfektiva den hochwirksamen Reserveantibiotika vorgezogen werden.

Bei unkomplizierten Zystitiden älterer Mädchen kann aus den vorgenannten Gründen auch Nitrofurantoin eingesetzt werden. Im Erwachsenenalter gilt heute die Substanz nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie wieder als ein Mittel der Wahl in der Behandlung bei ansonsten gesunden Frauen (Wagenlehner et al., 2011).

Die empfohlene Therapiedauer liegt bei

3 (–5) Tagen (Evidenzgrad I) (Michael et al., 2003).

Antibakterielle Langzeit-Infektionsprophylaxe

Mit einem Rezidiv muss bei 1/3 der Kinder gerechnet werden (Nuutinen and Uhari, 2001). Die Empfänglichkeit ist in den ersten 3 Monaten nach einer HWI am größten und korreliert mit der Zahl vorangegangener Infektionen (Kasanen et al., 1983, McCracken, 1984).

Bei besonders hohem Rezidiv- und Schädigungsrisiko kann eine antibakterielle Langzeit-Infektionsprophylaxe sinnvoll sein. Zu den Risikokindern gehören u.a. Säuglinge und Kleinkinder mit dilatierendem VUR, mit häufig rezidivierenden Pyelonephritiden oder mit hochgradigen Harntransportstörungen.

Nitrofurantoin und Trimethoprim gelten seit Jahrzehnten als Standardpräparate für die antibakterielle Infektionsprophylaxe bei Risikokindern.

Trimethoprim

Wegen seiner guten Verträglichkeit und seinem Wirkungsspektrum ist TMP ein ideales Prophylaktikum. Leider ist eine zunehmende Resistenzentwicklung bei E.coli zu verzeichnen, die seine Einsetzbarkeit einschränkt (Towner et al., 1980, Ladhani and Gransden, 2003, Schmitt, 2007a).

Nitrofurantoin

Der Vorteil von Nitrofurantoin liegt im geringen Einfluss auf die intestinale Flora. Die zunehmende Resistenz gegen zahlreiche Antibiotika gilt nicht für Nitrofurantoin, sodass diese Substanz derzeit eine regelrechte Renaissance erfährt (Arya et al., 2006, Kashanian et al., 2008). Nachteile der in Deutschland erhältlichen Präparate sind ihr schlechter Geschmack und die relativ häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen (Brendstrup et al., 1990).

Im Gegensatz zum Erwachsenenalter sind schwerwiegende Nebenwirkungen von Nitrofurantoin bei Kindern extrem selten berichtet worden (Holmberg et al., 1980, Coraggio et al., 1989), sodass es von Experten als ein ausreichend sicheres Medikament zur Infektionsprophylaxe angesehen wird (Karpman, 2004, Uhari et al., 1996). Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat allerdings kürzlich mit der Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche (KAKJ) eine Neubewertung zu Nutzen und Risiken von Nitrofurantoin vorgenommen und hält eine Änderung der Produktinformation für erforderlich (<http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2010/stp-nitrofurantoin.html>). Beabsichtigt ist u. a. eine Begrenzung der Anwendungszeit auf 6 Monate.

Cephalosporine

Cephalosporine werden nicht selten zur Infektionsprophylaxe bei Säuglingen eingesetzt (Kaneko et al., 2003). Problematisch ist jedoch ihr Einfluss auf die Selektion von ESBL (β -Lactamase)–produzierenden Keimen, deren Anteil bei kindlichen HWI beängstigend zunimmt (Bitsori et al., 2009). Nicht zuletzt deshalb sollten Cephalosporine äußerst zurückhaltend eingesetzt werden.

Effektivität der antibakteriellen Prophylaxe

Dass die derzeitige Praxis der Infektionsprophylaxe hinterfragt werden muss, zeigen ernüchternde Ergebnisse mehrerer prospektiver Studien, die keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die Rezidivrate von HWI erkennen ließen (Montini and Hewitt, 2009, Montini et al., 2008, Pennesi et al., 2008, Roussey-Kessler et al., 2008, Garin et al., 2006, Craig et al., 2009). Beim dilatierenden VUR erwies sich die antibakterielle Prophylaxe jedoch als wirksam (Brandstrom et al., 2010a, Brandstrom et al., 2010b).

Literatur

Das Literaturverzeichnis kann beim Autor angefordert werden.

Tabelle 1: Laborchemische und klinische Parameter, die in der Praxis häufig zur Höhenlokalisierung der HWI eingesetzt werden *

	Pyelonephritis wahrscheinlich	Pyelonephritis weniger wahrscheinlich
CRP (C-reaktives Protein)	> 20 mg/l	< 20 mg/l
Procalcitonin ¹	> 0,5 ng/ml	< 0,5 ng/ml
Fieber	> 38,5°C	< 38,5°C
Leukozytose und Linksverschiebung	vorhanden	nicht vorhanden
Leukozytenzylinder	beweisend für Pyelonephritis	–
Nierenvolumen	Vergrößerung (sonographisch > 2 Standardabweichungen)	keine Vergrößerung
Perfusionsausfälle im DMSA-Scan ²	Vorhanden	Nicht vorhanden

* Voraussetzung für die Diagnose HWI ist ein eindeutiger Befund in der Urinkultur

¹ Procalcitonin gilt heute als einer der sensitivsten inflammatorischen Labor-Parameter für die Diagnose einer Pyelonephritis

² Goldstandard für die Diagnose einer Pyelonephritis ist derzeit der DMSA-Scan, dessen Einsatz in der Primärdiagnostik jedoch nicht empfohlen werden kann (AAP – Subcommittee on Urinary Tract Infection, 2011)

Tabelle 2: Empfehlung zur kalkulierten antibakteriellen Therapie einer Pyelonephritis in Abhängigkeit von Alter und Schweregrad.

Erkrankung	Therapievorschlag	Applikation	Gesamte Therapie-Dauer	Evidenzgrad
Pyelonephritis im ersten Lebenshalbjahr	Ceftazidim + Ampicillin ¹ oder Aminoglycosid + Ampicillin ¹	3–7 Tage parenteral, bis mindestens 2 Tage nach Entfieberung, dann orale Therapie ² bei Neugeborenen: parenterale Therapie 7–14 Tage, dann orale Therapie ²	10 (–14) Tage Neugeborene 14–21 Tage	IV
unkomplizierte Pyelonephritis jenseits des Säuglingsalters	Cephalosporin Gruppe 3 ²	oral (initial ggf. parenteral)	(7–)10 Tage	I
komplizierte Pyelonephritis/ Urosepsis (jedes Alter)	Ceftazidim + Ampicillin ¹ oder Aminoglycosid + Ampicillin ¹	7 Tage parenteral, dann ggf. orale Therapie ²	mindestens 10–14 Tage	IV

¹ nach Erhalt der Resistenztestung ggf. Anpassung der Therapie

² i.v. z.B. Cefotaxim; oral z.B. Cefpodoximproxetil, Ceftibuten, Cefixim

Tabelle 3: Indikationen zur parenteralen antibakteriellen Therapie

- Junger Säugling (< 4 Lebensmonate)
- Klinischer Verdacht auf Urosepsis
- Erhebliche Beeinträchtigung des AZ
- Nahrungs- und/oder Flüssigkeitsverweigerung
- Erbrechen, Durchfall
- Non-Compliance
- Komplizierte Pyelonephritis (z.B. bei Harnwegsobstruktion)

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Priv.-Doz. Dr. med. Rolf Beetz
rolf.beetz@unimedizin-mainz.de

FAZIT

Die kalkulierte antibakterielle Therapie symptomatischer HWI im Säuglings- und Kindesalter orientiert sich an der Erregerwahrscheinlichkeit und an der lokalen Resistenzsituation. Die Anlage einer Urinkultur erlaubt die resistenzgerechte Weiterbehandlung. Während im frühen Säuglingsalter die parenterale Behandlung einer fieberhaften HWI empfohlen wird, ist die orale Applikation eines Cephalosporins der Gruppe 3 bei unkomplizierten Pyelonephritiden jenseits des frühen Säuglingsalters angemessen. Eine antibakterielle Langzeit-Infektionsprophylaxe bei VUR scheint lediglich im Falle höherer Refluxgrade wirksam zu sein.

Die medikamentöse Therapie des Glaukoms – heute

Das Ziel der Glaukomtherapie ist der Erhalt der Sehfunktion und der Lebensqualität des Patienten zu vertretbaren Kosten. Der Senkung des intraokularen Drucks (IOD) kommt dabei gegenwärtig in der medikamentösen Therapie des Glaukoms die größte Bedeutung zu. Bislang ist nur für die IOD-Senkung belegt worden, dass die Progression des Glaukomschadens aufgehalten werden kann. So konnte gezeigt werden, dass eine 25 %ige Senkung des IOD vom Ausgangs-

wert das Risiko einer Progression des Glaukomschadens um 50 % reduziert. Neben der Senkung des IOD gibt es den Ansatz der Neuroprotektion, bei dem der mit der Glaukomerkrankung einhergehende Ganglienzelluntergang aufgehalten werden soll. Über den neuroprotektiven Effekt der dafür eingesetzten Medikamente Brimonidin (selektiver α_2 -Agonist) und Memantin (Glutamat-Modulator) liegen bislang jedoch keine aussagekräftigen klinischen Daten vor.

Behandlungsbeginn und Ziel-druck

Vor Beginn einer Therapie sollten mehrmalige Messungen des IOD zu unterschiedlichen Tageszeiten erfolgen, um die maximalen IOD-Werte und die Druckschwankungen im Tagesverlauf beurteilen zu können. Anschließend sollte der Augeninnendruck auf einen sogenannten Zieldruck gesenkt werden, der für jeden Patienten individuell fest-

gelegt werden muss. Unter Zieldruck versteht man den Augeninnendruck, bei dem es voraussichtlich zu keiner Progression von Gesichtsfeld- und Sehnervenverfall kommt. Die Festlegung von Zieldruckwerten sollte dabei in Relation zum Glaukomschaden erfolgen. Je größer der Glaukomschaden ist, desto niedriger sollte der Zieldruck sein. Als Faustregel kann gelten, dass im Frühstadium der Erkrankung eine IOD-Senkung von 25–30 % des unbehandelten Niveaus ausreichend ist. Beim Spätstadium sollten es 40 % und bei zusätzlichem Vorliegen von Risikofaktoren (s. u.) 50 % sein. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Progressionsgeschwindigkeit, d. h. der zeitliche Verlauf des Gesichtsfeld- und Sehnervenverfalls, also des Glaukomschadens die Intensität der Therapie beeinflusst. Lässt sich unter einem gegebenen Zieldruckkonzept eine weitere Progression des Glaukomschadens nicht verhindern, muss der Zieldruck neu definiert werden.

Patienten sollten nur dann behandelt werden, wenn ein definitiver Glaukomschaden vorliegt, bzw. wenn mit einem Glaukomschaden in hohem Maße zu rechnen ist. Bei gutem Gesichtsfeldbefund sollte mit einer Therapie begonnen werden, wenn der IOD über 26 mmHg liegt. Auch bei IOD-Werten von ≤ 26 mmHg und dem Vorliegen eines weiteren Risikofaktors bzw. IOD-Werten von ≤ 22 mmHg und dem Vorliegen mehrerer Risikofaktoren ist ein Therapiebeginn indiziert.

Wichtige Risikofaktoren für eine erhöhte Prävalenz und Inzidenz des primären Offenwinkelglaukoms, der häufigsten Glaukomform, sind neben einem erhöhten IOD, höheres Lebensalter, afrokaribische Abstammung, eine positive Familienanamnese, das Vorliegen eines Diabetes mellitus oder einer Myopie. Von diesen Risikofaktoren ist derzeit nur der IOD beeinflussbar.

Eine medikamentöse Behandlung sollte auch nur dann eingeleitet werden, wenn damit gerechnet werden kann, dass dadurch der Zieldruck überhaupt erreicht werden kann. So kann eine medikamentöse Monotherapie den Augeninnen-

Tabelle 1: Wirkmechanismen der verschiedenen Substanzklassen

Wirkstoffgruppe	Verminderung der Kammerwasserproduktion	Verbesserung des Kammerwasserabflusses
Betarezeptorenblocker	+	
Prostaglandinderivate		+
Carboanhydrasehemmer	+	
Sympathomimetika/ α_2 -selektive adrenerge Agonisten	+	+
Cholinergika/ Parasympathomimetika		+

druck um bis zu 30 % und eine Kombinationstherapie um bis zu 40 % senken.

Aktuelle Antiglaukomatosa

Im Wesentlichen stehen gegenwärtig folgende Substanzklassen für die medikamentöse Glaukomtherapie zur Verfügung:

- Betarezeptorenblocker (z. B. Timolol (nicht selektiv), Betaxolol (β_1 -selektiv))
- Prostaglandinderivate und Prostamide (z. B. Bimatoprost, Latanoprost, Travoprost, Tafluprost)
- lokale Carboanhydrasehemmer (z. B. Brinzolamid, Dorzolamid)
- α_2 -selektive adrenerge Agonisten (z. B. Brimonidin, Clonidin)
- nicht selektive Sympathomimetika (z. B. Dipivefrin)
- Cholinergika / Parasympathomimetika (z. B. Pilocarpin, Carbachol)

Antiglaukomatosa bewirken eine Senkung des IOD durch eine Verbesserung des Kammerwasserabstroms oder durch eine Drosselung der Kammerwasserbildung (Tab. 1). Aus pathophysiologischen Überlegungen heraus ist es dabei günstiger, den Abstrom zu verbessern.

Die medikamentöse Glaukomtherapie erfolgt in der Regel durch eine lokale Therapie mit Augentropfen. Die systemische Gabe von Carboanhydrasehemmern ist nur bei akuten Druckentgleisungen gerechtfertigt.

Neben Unterschieden in der Wirksamkeit der Substanzen sind Häufigkeit der Applikation und die damit einhergehen-

de Compliance, Kontraindikationen und Nebenwirkungen sowie Tagestherapiekosten für die Therapieauswahl von Bedeutung (Tab. 2).

Monotherapie

Der Beginn der Glaukomtherapie sollte als lokale Monotherapie mit einem zur Ersttherapie zugelassenen Wirkstoff (First-line-Therapie) erfolgen. Dazu gehören Prostaglandinderivate, Betarezeptorenblocker, topische Carboanhydrasehemmer und selektive α_2 -Agonisten. Cholinergika werden heute fast nur noch beim Engwinkelglaukom eingesetzt.

Aufgrund der langen Anwendungserfahrung und der geringen Tagestherapiekosten wurden Betarezeptorenblocker dabei lange Zeit als Medikamente der 1. Wahl angesehen. Jedoch sind modernere Antiglaukomatosa sicherer und wirksamer, also bezüglich des therapeutischen Index überlegen. Auch aufgrund ihrer Anwenderfreundlichkeit (einmal tägliche Applikation) setzen sich daher Prostaglandinderivate zunehmend als Mittel der ersten Wahl durch. Die Versagerquote der Prostaglandinderivate, definiert als eine Augendrucksenkung von weniger als 20 Prozent, liegt bei 15 bis 20 Prozent.

Sollte der anvisierte Zieldruck durch die gewählte Monotherapie nicht erreicht werden, ist das Präparat gegen ein Präparat einer anderen Substanzklasse auszutauschen. Bei Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen kann auch in-

Tabelle 2: Haupteigenschaften antiglaukomatöser Substanzklassen (nach European Glaucoma Society und Arzneiverordnungsreport 2011)

Lokale Wirkungen	Betarezeptorenblocker	Prostaglandinderivate	Carboanhydrasehemmer	α_2 -selektive adrenerge Agonisten
IOD-Reduktion	20–25%	25–33%	15–20%	20–25%
Instillationshäufigkeit	1–2x	1x	2–3x	2–3x
lokale Verträglichkeit	+++	++/+++	+/+++	++
Allergien	+/-	+/-	+/-	++++
ohne Konservierungsmittel	ja	nur Tafluprost	ja	nur Clonidin
Systemische Wirkungen				
Bradyarrhythmie / Hypotonie	+	-	-	-
Tachykardie / Hypertonie	-	-	-	-
Bronchokonstriktion	+++	-	-	-
erhöhte Serumlipide	+++	-	-	-
ältere Patienten stürzen häufiger	++	-	-	-
Schläfrigkeit / Antriebsarmut	++	-	-	+++
trockener Mund	+/-	-	-	+/+++
Tagestherapiekosten	0,19 bis 0,39 €	0,81 bis 0,99 €	0,75 bis 1,34 €	0,21 € (Clonidin) 0,76 € (Brimonidin)

nerhalb der gleichen Substanzklasse ein anderes Präparat gewählt werden. Der IOD-senkende Effekt eines Antiglaukomatosums kann meist erst nach 4–6 Wochen beurteilt werden. Dies gilt auch nach einem Therapiewechsel. Erst wenn mehrere Versuche des Umsetzens der Primärtherapie nicht ausreichen, kann eine Kombinationstherapie mit einem zweiten oder auch dritten Wirkstoff versucht werden. Eine Erhöhung der empfohlenen Dosierung verbessert die IOD-Senkung nicht und führt nur zu mehr unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Mit einer Monotherapie wird nach mehr als zwei Therapiejahren bei 40 bis 75 % aller Patienten keine ausreichende Drucksenkung mehr erreicht.

Kombinationstherapie

Kann im Zuge einer Monotherapie der IOD nicht ausreichend kontrolliert werden, empfiehlt sich die zusätzliche Gabe eines zweiten Wirkstoffs. Die Wirksamkeit der Einzelkomponenten sollte beim

Patienten nachgewiesen sein. Dabei kommen Wirkstoffe aus verschiedenen Wirkstoffgruppen mit verschiedenen Wirkprinzipien zum Einsatz (z. B. Förderung des Kammerwasserabflusses und Hemmung der Kammerwasserproduktion). Die Anwendung von Kombinationspräparaten hat sich dabei – auch aus Gründen der Compliance – für die IOD-Senkung als wirksamer erwiesen als die separate Verabreichung dieser Medikamente. Derzeit erhältliche fixe Kombinationspräparate bestehen aus Timolol und zusätzlich Dorzolamid, Latanoprost, Travoprost, Bimatoprost, Brimonidin, Brinzolamid oder Pilocarpin.

Nicht geeignet ist die Kombination von Sympathomimetika mit Carboanhydrasehemmern, α_2 -selektiven adrenergen Agonisten oder Betarezeptorenblockern. Auch sollten aufgrund ihrer antagonistischen Wirkung am Ziliarmuskel Cholinergika nicht mit Prostaglandinderivaten kombiniert werden. Erfolgt bereits eine systemische Applikation von Carboanhy-

drasehemmern, ist deren gleichzeitige lokale Gabe nicht sinnvoll. Bei systemischer Betablocker-Therapie sind lokale Betarezeptorenblocker weniger wirksam.

Ist der angestrebte Zieldruck auch mit einer Kombinationstherapie nicht zu erreichen, sind operative Therapien anzustreben. Dies gilt auch für eine Progression des Glaukomschadens bei fraglicher Compliance des Patienten und bei Intoleranz der Therapie aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Kontraindikationen

Neben den für die einzelnen Substanzgruppen spezifischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Anwendungsbeschränkungen und Kontraindikationen (Tab. 3) treten Reizzustände des äußeren Auges unter der Lokalthherapie häufig auf. Es ist bekannt, dass mit Benzalkoniumchlorid konservierte An-

tiglaukomatosa die Entwicklung eines trockenen Auges fördern und Schmerzen sowie Fremdkörpergefühl verursachen können. Konservierungsmittelfreie Antiglaukomatosa, die aber deutlich teurer sind, reduzieren die lokalen Beschwerden am Auge fast auf die Hälfte und verbessern dadurch die Compliance.

Eine Resorption lokal applizierter Antiglaukomatosa über die Schleimhaut des Nasen-Rachenraums und damit deren systemische Wirkung lässt sich durch kurzzeitige Kompression des inneren Lidwinkels nach der Applikation reduzieren.

Therapietreue (Compliance)

Studien zur Compliance bei der Glaukomtherapie lassen annehmen, dass nur 60 bis 70 % der verordneten Augentropfen auch angewendet werden. Eine Therapie mit mehr als zwei Tropfflaschen bzw. die Applikation von Augentropfen mehr als 5x tgl. ist deshalb nicht akzeptabel. Eine schriftliche Tropfanweisung sollte stets mitgegeben werden.

Operation

Die derzeitige Operation der Wahl bei einem Offenwinkelglaukom ist die Tra-

bekulektomie, die zu einer gedeckten Fistel zwischen der Vorderkammer und dem subkonjunktivalen Raum führt. Eine Operation wird immer häufiger in einem früheren Stadium und nicht mehr als letzte Therapieoption eingesetzt. Ophthalmologen müssen die Risiken und Vorteile einer frühen Operation für jeden individuellen Fall abschätzen. Ein Teil der Patienten benötigt aber auch nach der Operation weiterhin eine medikamentöse Glaukomtherapie.

Tabelle 3: Lokale unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen antiglaukomatöser Medikamente

Substanzklasse	lokale unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Kontraindikationen (KI) und Anwendungsbeschränkungen (AW)
Betarezeptorenblocker	<ul style="list-style-type: none"> • Verschlechterung einer Sicca-Symptomatik 	<ul style="list-style-type: none"> • dekompensierte Herzinsuffizienz (KI) • Sinusknotensyndrom, sinuatrialer Block, AV-Block II. und III. Grades (KI) • Bradykardie (KI) • COPD (KI) • Bronchialasthma (KI) • schwere dystrophische Störungen der Hornhaut (KI) • ausgeprägte Hypotonie (AW)
Prostaglandinderivate	<ul style="list-style-type: none"> • irreversible Iris-Hyperpigmentierung • vermehrtes Wimpernwachstum • Risiko eines zystoiden Makulaödems 	<ul style="list-style-type: none"> • Asthma (AW) • Leber- und Nierenerkrankungen (AW)
Carboanhydrasehemmer	<ul style="list-style-type: none"> • lokale Reizungen mit Brennen bei der Instillation • bitterer metallischer Geschmack 	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegen. Sulfonamide (KI) • schwere Nierenfunktionsstörungen (KI) • hyperchlorämische Azidose (KI) • Leberfunktionsstörungen (AW)
α_2 -selektive adrenerge Agonisten	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperämie der Bindehaut • topische Allergisierungsrate >25% 	<ul style="list-style-type: none"> • gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern / tricyclischen Antidepressiva (KI) • Kinder unter 12 Jahren (AW) • schwere koronare Herzerkrankung (AW) • Beeinträchtigung der Leber- und Nierenfunktion (AW) • Depressionen (AW)
nichtselektive Sympathomimetika	<ul style="list-style-type: none"> • Bindehautrötung • allergische Blepharokonjunktivitis • Melaninpigmentation 	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder unter 2 Jahren (KI) • schwere organische Herz- und Gefäßveränderungen (KI) • Engwinkelglaukom (KI) • koronare Herzerkrankung (AW) • Hypertonie (AW) • Herzrhythmusstörungen (AW)
Cholinergika / Parasympathomimetika	<ul style="list-style-type: none"> • schmerzhafte Engstellung der Pupille • Akkomodationsstörung 	<ul style="list-style-type: none"> • Iritis (KI) • Malignes Glaukom (KI) • schwere Herzinsuffizienz (AW) • Asthma bronchiale (AW) • Hyperthyreose (AW) • Ulcus ventriculi / duodeni (AW) • Harnwegsobstruktionen (AW) • Morbus Parkinson (AW)

FAZIT

Eine moderne Glaukomtherapie besteht idealerweise in der Balance einer effektiven intraokularen Drucksenkung sowie einer guten Verträglichkeit der verordneten Antiglaukomatosa. Der Beginn der Glaukomtherapie sollte als lokale Monotherapie erfolgen. Aufgrund ihrer guten Wirksamkeit, der geringen systemischen unerwünschten Arzneimittelwir-

kungen und der nur einmal täglich erforderlichen Applikation setzen sich Prostaglandinderivate trotz der hohen Tagestherapiekosten zunehmend als Mittel der ersten Wahl durch. Konservierungsmittelfreie Zubereitungen reduzieren die lokalen Beschwerden am Auge und verbessern dadurch die Compliance.

Literatur (nur zusammenfassende Arbeiten)

(1–7)

1. European Glaucoma Society: Terminologie und Handlungsrichtlinien für die Glaukome. 3. Aufl.; Savona: Dogma, 2008.
2. Pillunat LE: Grundlagen und Prinzipien der medikamentösen Glaukomtherapie. In: Kampik A, Grehn F (Hrsg.): Augenärztliche Therapie. Stuttgart:

Georg Thieme Verlag KG, 2002; 378–388.

3. Krieglstein GK: Medikamentöse Glaukomtherapie: Prinzipien und Grundsätze. Z prakt Augenheilkd 2008; 29: 457–460.
4. Dietlein TS, Hermann MM, Jordan JF: The medical and surgical treatment of glaucoma. Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 597–606.
5. Erb C: Glaukom. In: Erb C, Schlote T (Hrsg.): Medikamentöse Augenthera-

pie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2010; 430–457.

6. Ophthalmologische Ratschläge. In: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneiverordnungen. 22. Aufl., Neu-Isenburg: Medizinische Medien Informations GmbH, 2009; 1247–1261.
7. Lohse MJ: Ophthalmika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2011. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2011; 759–784.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

*Dr. med. Christian Meltendorf (FEBO),
Halle/Saale
mail@dr-meltendorf.de*

*Prof. Dr. med. habil. Hans-Gert Struck,
Halle/Saale
hans-gert.struck@uk-halle.de*

Klinisches Bild und Therapie des Cluster-Kopfschmerzes

Der Cluster-Kopfschmerz gehört zur Gruppe der trigemino-autonomen Kopfschmerzen. Darunter versteht man halbseitige Kopfschmerzen, die in Attacken auftreten und mit autonomen Begleitscheinungen wie Augentränen, Augerrötung, Naselaufen, Ptosis und Gesichtsschwellung einhergehen. Die Inzidenz des Cluster-Kopfschmerzes beträgt etwa 50 pro 100.000. Von Deutschlands rund 80 Mil. Einwohnern dürften als rund 40.000 betroffen sein. Männer sind im Verhältnis 3,5 : 1 häufiger befallen als Frauen. Das Ersterkrankungsalter liegt um das 30. Lebensjahr. Sehr wahrscheinlich gibt es eine genetische Komponente, wobei umschriebene Gendefekte bisher nicht bekannt sind. Für Familienangehörige 1. Grades ist das Risiko um das 18-fache erhöht.

Klinik

Beim Cluster-Kopfschmerz kommt es zu heftigsten halbseitigen Kopf- und Gesichtsschmerzen mit Tränen des Auges,

konjunktivaler Rötung, Nasenfluss, Nasenkongestion, Miosis und Ptosis. Während der Attacken kann ein ausgeprägter Bewegungsdrang bestehen. Der Schmerz ist überwiegend retro- und periorbital lokalisiert. Die Intensität der Kopfschmerzen ist sehr hoch. Die Attackendauer liegt meistens zwischen 15 und 180 Minuten. Es besteht ein zirkadianer Rhythmus bezogen auf 24 Stunden mit häufigem Auftreten der Attacken bei Nacht und eine jährliche Rhythmik mit bevorzugtem Auftreten der Episoden im Frühjahr und im Herbst. Die Cluster-Episoden selbst dauern zwischen zwei und acht Wochen mit beschwerdefreien Intervallen. 85 % der Patienten leiden unter einem episodischen Cluster-Kopfschmerz und 15 % unter einem chronischen Cluster-Kopfschmerz, d. h. Cluster-Perioden ohne zeitliche Begrenzung. Leider ist nach wie vor die Diagnosestellung deutlich zeitlich verzögert. Bei vielen Patienten werden zunächst erfolglose operative

Eingriffe an Zähnen oder Nasennebenhöhlen durchgeführt.

Akuttherapie der Cluster-Attacke

Die Inhalation von reinem Sauerstoff, 7 bis 15 Liter pro Minute, über eine geschlossene Mund- und Nasenmaske, führt bei 60–70 % der Patienten innerhalb von 10 bis 15 Minuten zur Schmerzfremie (1). Patienten, bei denen Sauerstoff nicht oder nicht ausreichend wirkt, können ihre Attacken sehr gut mit 6 mg Sumatriptan subkutan (2–4), Zolmitriptan 5 mg Nasenspray (5–7) oder Sumatriptan 20 mg Nasenspray (5, 8, 9) behandeln. Orale Triptane sollten nicht verabreicht werden, weil der Wirkeintritt verzögert ist. Übliche Analgetika und Opioide sind nicht wirksam.

Prophylaxe des Cluster-Kopfschmerzes

Ziel der Prophylaxe ist es, die Zahl und Schwere der Attacken zu reduzieren

Tabelle 1: Prophylaktische Therapie bei Cluster-Kopfschmerz

Erste Wahl
<ul style="list-style-type: none">• Bei Beginn der Clusterperiode Prednison/Prednisolon 100 mg/Tag oral über 5 Tage, ausschleichend dosieren über 4–12 Tage• Verapamil 240–720 mg/Tag oral
Zweite Wahl
<ul style="list-style-type: none">• Lithium-Karbonat 600–1500 mg/Tag oral (die Dosis muss nach dem Blutspiegel titriert werden)• Topiramamat 100–200 mg/Tag oral• Methysergid bis zu 12 mg/d (Medikationsdauer max. 6 Monate Dauer) über die Internationale Apotheke

(siehe Tabelle 1). Zu Beginn einer Cluster-Periode kann versucht werden, mit einer fünftägigen Gabe von Prednison, initial 100 mg mit Reduktion um jeweils 20 mg jeden weiteren 1. bis 3. Tag, die Cluster-Periode zu durchbrechen (10, 11). Verapamil ist die Substanz der 1. Wahl zur Prophylaxe von Cluster-Attacken (12, 13). Die wirksame Tagesdosis von Verapamil liegt zwischen 240 und 720 mg. Höhere Dosierungen als 560 mg täglich (bis 960 mg) sollten nur bei ausreichender Erfahrung verabreicht werden. Vor Therapiebeginn, bei Aufdosierung und auch im weiteren Verlauf müssen regelmäßige EKG-Kontrollen durchgeführt werden. Prophylaktikum der 2. Wahl ist Lithium (14–16). Ebenfalls wirksam, in randomisierten Studien aber nicht belegt, ist Topiramamat in Tagesdosen zwischen 100 und 200 mg (17, 18). Auch Methysergid (8–12 mg) ist wirksam, in Deutschland aber nicht mehr im Handel (19). Unwirksam sind andere Substanzen zur Prophylaxe der Migräne wie Betablocker, Flunarizin, NSMRI = trizyklische Antidepressiva, Valproinsäure, Gabapentin und Melatonin.

Therapieresistenter Cluster-Kopfschmerz

Bei Patienten mit therapieresistentem chronischen Cluster-Kopfschmerz, bei denen eine medikamentöse Prophylaxe in ausreichender Dosierung nicht wirksam ist oder aufgrund von Nebenwirkungen nicht toleriert wird, wird seit neuestem die bilaterale Stimulation des N. occipitalis major eingesetzt (20–23). Hier liegen die Erfolgsquoten, d. h. eine signifikante Reduktion der Häufigkeit der Cluster-Attacken sowie der Schmerzintensität bei 75 % der so behandelten Patienten. Dieser Eingriff sollte aber an den Kopfschmerzzentren durchgeführt werden, in denen eine entsprechende neurochirurgische Kompetenz besteht.

Literatur

Das Literaturverzeichnis kann beim Autor [Hans.Diener@uk-essen.de] angefordert werden.

Interessenkonflikte

K. Rabe: Keine Interessenkonflikte

FAZIT

Der Cluster-Kopfschmerz ist eine seltene Erkrankung. Er ist sehr schwer zu behandeln. Betroffene Patienten sollten in spezialisierten Kopfschmerz-Zentren betreut werden. Die Behandlung umfasst die Therapie der Clusterattacken mit Sauerstoff und/oder nasalen/subkutanen Triptanen und die medikamentöse Prophylaxe mit Verapamil, Lithium oder Topiramamat. Patienten sollten auf die sehr aktiven Selbsthilfe-Organisationen hingewiesen werden. Auf den Webpages der Organisationen findet sich auch eine Vielzahl von Informationen für betroffene Patienten.

HCD: Hans-Christoph Diener hat Honorare für die Planung, Ausführung oder Teilnahme an Klinischen Studien, Teilnahme an Advisory Boards oder Vorträge erhalten von: Addex Pharma, Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer Vital, Berlin Chemie, Böhringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, CoLucid, Coherex, GlaxoSmithKline, Grünenthal, Janssen-Cilag, Lilly, La Roche, 3M Medica, Mennerini, Minster, MSD, Neuroscore, Novartis, Johnson & Johnson, Pierre Fabre, Pfizer, Schaper and Brümmer, Sanofi-Aventis, St. Jude Medical und Weber & Weber. Finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte wurde gewährt von: Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer, GSK, Janssen-Cilag, MSD und Pfizer.

*Prof. Dr. med. HC Diener, Essen,
Dr. med. K. Rabe, Essen
Hans.Diener@uk-essen.de*

Die Behandlung der Otitis media acuta im Kindesalter – ein Überblick

Definition, Epidemiologie, klinisches Bild

Die akute Otitis media ist eine der häufigsten Infektionskrankheiten in der ärztlichen – insbesondere pädiatrischen

– Praxis. Sie wird definiert als Entzündung des Mittelohrraumes mit raschem Beginn und kurzer Dauer (< 3 Wochen). Eine akute Mittelohrentzündung entwickelt sich während oder kurz nach einer – meistens viralen – Atemwegsinfektion. Hierbei kommt der anatomischen Situation des Kleinkindes mit einer kurzen und geraden, anders als beim Erwachsenen verlaufenden, Eustachischen Röhre eine wichtige Bedeutung zu. Wichtige *Symptome* sind Oh-

–

renschmerzen, erhöhte Reizbarkeit oder Unruhe, Fieber, Hörstörungen. Bei Kleinkindern sind auch Allgemein-Symptome wie Erbrechen, Durchfall, Nahrungsverweigerung möglich.

Die **Diagnostik** beruht auf Anamnese, klinischem und vor allem auf dem otoskopischen bzw. ohrmikroskopischen Befund. Typische Trommelfellbefunde einer Otitis media acuta sind Hyperämie, Reflexverlust, Entdifferenzierung, Vorwölbung des Trommelfelles, ggfs. Trommelfellperforation.

Wichtigste **Komplikationen** sind die Mastoiditis (Operationsindikation!), und (heutzutage nur selten zu beobachten) die periphere Fazialisparese, Labyrinthitis, Meningitis, Hirnabszess.

Ätiologie

Häufigste Erreger der akuten Otitis media sind Viren (RS-, Rhino-, Influenza-, Adenoviren u.a.). Bei bis zu etwa 60 % der Erkrankten können – bei entsprechend speziellen Diagnoseverfahren – im Mittelohr gemeinsam Viren und Bakterien nachgewiesen werden. *S. pneumoniae* und *H. influenzae* (überwiegend nicht bekapselte Stämme) sind die wichtigsten bakteriellen Erreger, seltener werden *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* und – insbesondere bei Komplikationen – *S. aureus* nachgewiesen.

Mikrobiologische Untersuchungen

Während in den USA und einigen anderen Ländern häufig versucht wird, den Krankheitserreger mittels Parazentese oder Trommelfellpunktion nachzuweisen, wird in Deutschland nur bei therapierefraktärem Krankheitsverlauf, bei Komplikationen (z. B. Mastoiditis, otogene Meningitis) und bei immundefizienten Kindern und Neugeborenen ein mikrobiologischer Erregernachweis angestrebt.

Therapie

Die akute Otitis media weist eine hohe Selbstheilungsrate auf (70–80 %). Wichtigste Basistherapie ist eine adäquate Schmerzbehandlung mit Ibuprofen oder Paracetamol.

Daneben erfolgt eine symptomatische Behandlung mit abschwellenden Nasentropfen oder Kochsalzlösung intranasal. Hierdurch wird ein Abschwellen der Nasen – und Nasenrachenschleimhäute – bewirkt. Eine direkte Beeinflussung der Ohrtrompete ist hierdurch leider nicht möglich. Eine Indikation für Ohrentropfen existiert bei diesem Krankheitsbild nicht. Es gibt keine Belege für die Wirksamkeit homöopathischer Präparate.

Ein deutlicher Wandel zeigt sich in letzter Zeit bei den antibiotischen Therapieempfehlungen der akuten Otitis media! Bei Verlässlichkeit der Eltern und bei gesicherter Nachuntersuchung (nach 24–48 Stunden) ist eine „wait-and-see-Strategie“ möglich. Es gibt keine Erkenntnisse über den Nutzen einer primären antibiotischen Behandlung bei allen Patienten mit Otitis media acuta.

Lediglich in nachfolgend aufgeführten speziellen Situationen ist die primäre Antibiotikatherapie indiziert:

- Schwere Otitis media (hohes Fieber, starke Ohrenscherzen, deutlich reduziertes Allgemeinbefinden, Erbrechen).
- Kinder mit beidseitiger oder perforierter Otitis media in den ersten 3 Lebensjahren.
- Kinder im Alter von weniger als 6 Monaten.
- Kinder mit Risikofaktoren (z. B. Immundefizienz, schwere Grundkrankheiten, kraniofaziale Fehlbildungen, letzthörendes Ohr).
- Kinder mit beginnenden Komplikationen (z. B. Fazialisparese, seröse Labyrinthitis).

Mittel der Wahl in der kalkulierten Therapie über einen Zeitraum von 5–7 Tagen ist Amoxicillin in einer Dosierung von 80–90 mg/kgK/Tag. Eine Alternative ist Cefuroximaxetil (Dosierung 1. bis 12. Lebensjahr: 20–30 mg/kgK/Tag). Bei Patienten mit Betalaktam-Allergie kann Clarithromycin (1. bis 12. Lebensjahr: 15 mg/kgK/Tag) Anwendung finden. Lediglich bei therapieresistentem Verlauf besteht eine Indikation für die Kom-

bination Aminopenicillin plus Betalaktamaseinhibitor.

In jüngster Zeit publizierte, finnische und amerikanische Studien zeigen statistisch signifikant selteneres Therapieversagen in der Behandlungsgruppe bei Patienten mit akuter Otitis media gegenüber der Placebogruppe, allerdings fanden sich bei den antibiotisch behandelten Kindern erhöhte Raten unerwünschter Arzneimittelwirkungen wie insbesondere Diarrhoe und Hautsymptome.

Eine Influenzaimpfung kann die Häufigkeit der akuten Mittelohrentzündung um etwa 30 % reduzieren, die konjugierte Pneumokokken-Vakzine vermindert das Auftreten der rezidivierenden Otitis media acuta in den ersten beiden Lebensjahren.

FAZIT

Auch wenn weltweit eine sehr unterschiedliche Verordnungsweise von Antibiotika bei akuter Otitis media im Kindesalter praktiziert wird, ist eine restriktive Indikationsstellung zur antibiotischen Therapie sinnvoll (obligate Befundkontrolle nach spätestens 48 Stunden). Eine adäquate Schmerztherapie und die symptomatische Gabe von abschwellenden Nasentropfen oder Kochsalzlösung intranasal sind die Grundpfeiler der medikamentösen Behandlung von Kindern mit akuter Mittelohrentzündung.

Ist eine Antibiotikatherapie indiziert (siehe Kasten), stellt Amoxicillin das Mittel der Wahl dar. Alternativen sind Oral-Cephalosporine der Gruppe 2 und Makrolide.

Literatur

Das Literaturverzeichnis kann beim Autor angefordert werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Dr. med. Horst Luckhaupt, Dortmund
Horst.Luckhaupt@joho-dortmund.de*

Denosumab zur Behandlung einer Osteoporose bei eingeschränkter Nierenfunktion?

Osteoporose bedeutet, dass der Knochenabbau den Neuaufbau überwiegt. Osteoklasten führen diesen Abbau durch. Anzahl und Aktivität funktionsfähiger Osteoklasten werden durch RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappaB Ligand) gesteigert. OPG (Osteoprotegerin) kann durch Neutralisierung von RANKL die Knochenresorption hemmen. Ein monoklonaler Antikörper (Denosumab) kann die Bindung von RANKL an seinen Rezeptor hemmen. Dies ist ein neuer Ansatz, die Osteoklastentätigkeit und damit den Abbau von Knochenmasse zu vermindern (1).

Denosumab (Prolia®) ist zur Behandlung einer postmenopausalen Osteoporose bei Frauen mit hohem Frakturrisiko sowie zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko zugelassen und wird alle sechs Monate s. c. (60 mg) appliziert (2). Eine Bewertung des Medikaments haben wir schon publiziert (3) und wir schrieben in Wirkstoff AKTUELL (4): „Ein zusätzlicher Nutzen für das teurere, subkutan zu applizierende Denosumab ist bisher nicht erwiesen. Nur in Einzelfällen bei Unverträglichkeit der Bisphosphonate kann Denosumab als Mittel der Reserve eingesetzt werden. Die nach einer dreijährigen Behandlung von Denosumab angestiegene Knochendichte fällt nach Absetzen von Denosumab innerhalb eines Jahres wieder auf das Ausgangsniveau ab, wobei die Bedeutung dieses Knochendichteabfalls nach Absetzen von Denosumab für das Frakturrisiko unklar ist.“

Der Gebrauch von Bisphosphonaten ist mit vielen Einschränkungen bei Niereninsuffizienz verbunden (5). Insbesondere die lange Ablagerung im Knochen über mehr als 10 Jahre bei der möglicherweise auftretenden adynamen renalen Osteopathie kann deletäre Folgen haben.

Denosumab wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz untersucht. Die Pharmakokinetik wurde nicht verändert (6) und es wurden keine nephrotoxischen Nebenwirkungen beobachtet. Als wesentliche unerwünschte Arzneimittelwirkung trat bei 9 von 55 Patienten eine Hypokalzämie auf (< 7,5 mg/dl) auf. In der Zulassungsstudie war eine Störung der Nierenfunktion nicht als Ausschlusskriterium definiert (7). In einer post-hoc Analyse (8) lag bei 2.817 (von insgesamt 7.808) Patienten ein chronisches Nierenleiden (CKD) Stadium 3 (GFR 30–59 ml/min) und bei 73 ein CKD 4 (GFR 15–29 ml/min) vor. Patienten mit CKD 5 (GFR < 15 ml/min) wurden nicht untersucht. Die Subgruppenanalyse ergab keine Unterschiede bezüglich Wirkungen (vertebrales Frakturrisiko, Knochendichte) und unerwünschten Arzneimittelwirkungen (8). Allerdings lag bei den Patienten mit CKD 4 das 95 % Konfidenzintervall der odds ratio für vertebrale Frakturen über 1 (0,02–5,08), sodass eine Zufälligkeit des Ergebnisses hier nicht ausgeschlossen war.

Nicht untersucht wurde die Wirkung von Denosumab auf die renale Osteopa-

thie. Renal bedingte Knochenerkrankungen stellen ein völlig unterschiedliches Krankheitsbild dar und werden anders behandelt auch wenn sie oft zusammen mit einer Osteoporose auftreten.

Literatur

1. Faßbender WJ: Ein neues Konzept evidenzbasierter Osteoporosetherapie: RANK-Ligand-Hemmung mit Denosumab. In: Evidenzbasierte Therapie der Osteoporose. 3. Auflage, Bremen: Uni-Med Verlag, 2010; 110.
2. Amgen Europe B.V.: Fachinformation „Prolia 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze“. Stand: Mai 2010.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Prolia® (Denosumab). Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2010; 37: 137–138.
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Denosumab. Dtsch Arztebl 2011; 108: Beilage „Wirkstoff AKTUELL“ 3/2011.

FAZIT

Ein zusätzlicher Nutzen in der Behandlung der Osteoporose ist für das teure neue Medikament Denosumab (Prolia®) nicht erwiesen. In wenigen begründeten Einzelfällen kann der Einsatz von Denosumab bei Unverträglichkeiten von Bisphosphonaten erwogen werden, wobei zu beachten ist, dass z. B. Osteonekrosen des Kiefers auch unter Denosumab auftreten können. Eine direkte Vergleichsstudie mit Bisphosphonaten, die den routinemäßigen Einsatz in dieser Indikation rechtfertigen könnte, gibt es allerdings nicht. Bei postmenopausalen

Patientinnen mit hohem Frakturrisiko und chronischer Niereninsuffizienz 3 (GFR 59–30 ml/min) kann Denosumab, wenn keine laborchemischen Hinweise (Ca/Ph, intaktes Parathormon) auf eine renale Osteopathie vorliegen, ohne Dosisverminderung eingesetzt werden. Bei fast allen Patienten mit Niereninsuffizienz 4 und 5 (GFR < 29 ml/min) wird eine renale Osteopathie vorliegen. In dieser Indikation ist Denosumab weder ausreichend untersucht noch zugelassen und kann daher nicht empfohlen werden.

5. Zeier M: Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus und der renalen Osteopathie. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2011; 38: 85–86.

6. Block G, Bone HG, Fang L et al.: [57] A Single Dose Study of Denosumab in Patients With Various Degrees of Renal Impairment. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: B46.

7. Cummings SR, San MJ, McClung MR et al.: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–765.

8. Jamal SA, Ljunggren O, Stehmann-Breen C et al.: [1068] The effects of denosumab on Bone Mineral Density (BMD) and fracture by level of renal

function. *J Bone Miner Res* 2010; 25 (Suppl. 1): S21–S22.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt
Dr. med. Thomas Stammschulte, Berlin
mzieschang@me.com

ADHS-Medikation – assoziiert mit schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Arzneimittelwirkungen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen?

Das Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) ist die häufigste psychiatrische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter. Gemäß der aktuell umfangreichsten Erhebung durch die Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen (KIGGS 2006) lag die durch Ärzte oder Psychologen diagnostizierte Prävalenz von ADHS bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland bei 4,8 %; bei Vorschulkindern bis zu 2,4 % und bei Jugendlichen bis zu 9,7 %. ADHS wird bei Jungen etwa viermal häufiger diagnostiziert als bei Mädchen (1) und dauert bei 40–60 % der Patienten bis ins Erwachsenenalter (2). Für die Gesamtbevölkerung ergibt sich eine Prävalenz von ca. 1–4 % (3, 4, 5).

Seit Ende der Neunziger Jahre ist ein kontinuierlicher Zuwachs bei der Verordnung von Arzneimitteln zur Therapie des ADHS auf dem deutschen Arzneimittelmarkt zu verzeichnen. Vergleicht man die Verordnungszahlen von 1997 mit 2010 so ist eine 14-fache Steigerung allein für den Wirkstoff Methylphenidat (Ritalin®, Concerta®, Medikinet®, Equasym®, Generika) ersichtlich (3,9 Mio. DDD 1997 vs. 55,3 Mio. DDD 2010) (6). Darüber hinaus nimmt für dieses Indikationsgebiet die Verordnungszahl bei Erwachsenen stärker zu als bei Kindern (7).

Neben Methylphenidat werden in Deutschland noch Atomoxetin (Strattera®) in der Therapie des ADHS angewendet. Nicht zuletzt durch die im Jahre 2006 erfolgte Warnung vor plötzlichem Herztod seitens der FDA werden deren kardiovaskuläre Risiken in Fachkreisen kontrovers diskutiert. Das „FDA-Adverse event reporting system“ (8) zählt Herzstillstand, Myokardinfarkt und plötzlichen unerklärlichen Herztod zu den 50 häufigsten Nebenwirkungen nach Anwendung von Methylphenidat und Amphetamin-Präparaten. Auch die EMA (9) hat in einem „Question and answer paper“ die Sicherheit von Methylphenidat bei kardiovaskulären Störungen kritisch bewertet. Laut Fachinformation (10) gehören u. a. Blutdruckerhöhung und Steigerung der Herzfrequenz zu den zu erwartenden Arzneimittelrisiken von Atomoxetin und Methylphenidat. Inwieweit allerdings diese kardiovaskulären Faktoren in Verbindung mit schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Myokardinfarkt, plötzlichem Herztod oder Schlaganfall stehen, wurde in umfangreichen retrospektiven Kohortenstudien (11,12) kürzlich untersucht und soll nachfolgend referiert werden. Da auch in Deutschland die Zulassung zur Behandlung des Aufmerksamkeitsdefizit/Hyper-

aktivitäts-Syndroms mit Methylphenidat seit Mitte 2011 auf Erwachsene erweitert wurde, erhalten diese Ergebnisse eine zusätzliche Bedeutung.

Die Studienergebnisse wurden zweigeteilt nach dem Alter abgedruckt. Während Daten zur Therapie erwachsener Patienten (25–64 Jahre) publiziert wurden (11), finden sich Untersuchungen zur kardiovaskulären Sicherheit der ADHS-Medikation bei Kindern, Jugendlichen und junge Erwachsenen (2–24 Jahre) bei (12).

Studie an erwachsenen Patienten

Für die retrospektive Studie wurden elektronische Krankenakten von vier US-amerikanischen Untersuchungszentren aus der Zeit von 1986 bis 2005 ausgewertet. Die Studie umfasste eine Kohorte von 150.359 Patienten mit ADHS-Medikation und ungefähr doppelt so vielen Nicht-Exponierten, wobei auf Übereinstimmung von Studienzentrum, Geburtsjahr, Geschlecht und Kalenderjahr bei der Abstimmung der Studienpaare Wert gelegt wurde. Risikofaktoren, Krankheitsbilder und die Höhe der Medikation waren in beiden Gruppen ausgewogen verteilt, ebenso die Verteilung zwischen Männern und Frauen (4:5);

dies entspricht jedoch nicht der Verteilung der Erkrankung in der Bevölkerung.

Eingeschlossen wurden alle Patienten im Alter zwischen 25 und 64 Jahren, wenn diese mindestens zwölf Monate in einem Gesundheitszentrum betreut wurden und über eine Krankenversicherung verfügten.

Zudem erfolgte eine Stratifizierung nach aktueller und ehemaliger Medikation (90–364 Tage nach der letzten Arzneistoffeinnahme). Weiterhin wurde zur Kontrolle etwaiger Störgrößen für jeden Endpunkt ein kardiovaskuläres Risikoscore eingeführt. Alle nicht messbaren Störgrößen wurden mittels Sensitivitätsanalyse überprüft.

Von den 150.359 Patienten mit ADHS-Medikation nahmen 45 % Methylphenidat, 44 % Amphetamine, 8 % Atomoxetin und 3 % Pemolin (nicht für den deutschen Arzneimittelmarkt zugelassen) ein. Patienten waren überwiegend Weiße mit höherer Schulbildung.

Es wurden keine Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen (insgesamt 2.228 Fälle) in beiden Kohorten gefunden (RR [95% CI]: 0,97[0,84-1,12] vs. 1,03[0,86-1,24]).

Andere kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie Arrhythmien, Palpitationen oder Dyspnoen sind nicht angegeben. Auch war der Einnahmezeitraum von im Median 0,33 Jahren (max. 13,5 Jahre) recht kurz. Allerdings konnte im Untersuchungszeitraum keine Zunahme des Risikos über die Dauer der Einnahme beobachtet werden (RR [95% CI]: 1,03 [0,86-1,24]). Ferner wurde die Therapie-treue nicht überwacht und die Dosierungen der Medikamente bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Studie an Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen

Analog zu dem Vorgehen bei der Studie an Erwachsenen wurden zur Identifikation von plötzlichem Herztod, akutem Myokardinfarkt und Schlaganfall unter

ADHS-Therapie elektronische Krankenakten von vier Gesundheitszentren in den USA ausgewertet (12). Einschluss in die Kohorte fanden alle Patienten mit einer ADHS-Therapie im Alter von 2–24 Jahren. Im Gegensatz zur Studie an Erwachsenen wurden Patienten mit angeborenen Herzfehlern bewusst eingeschlossen. Ausschlusskriterien hingegen waren lebensbedrohliche schwere Erkrankungen oder Zustände wie Cystische Fibrose, Krebs, Organtransplantation, Sichelzellanämie etc. sowie das Eintreten eines Schlaganfalls oder Myokardinfarkts innerhalb des vorausgegangen Jahres. Damit wurden 1.200.438 Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene in die Studie eingeschlossen. Es erfolgte eine Zuteilung von Nicht-Exponierten zu Exponierten im Verhältnis von ungefähr 2:1, wobei ausgewogen u. a. demografische Daten, Arztbesuche, Erkrankungen und Ko-Medikation Berücksichtigung fanden.

Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel 2,1 Jahre pro Proband (1,5–3,9 Jahre), was bei der großen Teilnehmerzahl 2,5 Millionen Personenjahren entspricht. Insgesamt erlitten innerhalb des Beobachtungszeitraums von 1986 bis 2005 81 Studienteilnehmer ein schweres kardiovaskuläres Ereignis, wovon 7 auf die Gruppe der „aktuellen“ Nutzer entfielen [4 Schlaganfälle, 3 plötzliche Herztode]. Es wurde kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Herzinfarktes, Schlaganfalls oder plötzlichen Herztodes unter der ADHS-Therapie gefunden und damit das 7-fach erhöhte Risiko eines plötzlichen unerklärbaren Herztodes einer früheren Fall-Kontroll-Studie(13) nicht bestätigt. Auf Grund der wenigen schweren Ereignisse (3,1 pro 100.000 Personenjahre) in diesem Kollektiv ist die statistische Aussagekraft dieser sehr umfangreichen Studie eingeschränkt. Die Häufigkeit der Ereignisse ist jedoch konsistent mit anderen Studienergebnissen (14,15). Eine statistische Aussage basierend auf der Verordnungshäufigkeit hinsichtlich der drei Endpunkte kann nur für Methylphenidat gemacht werden, da alle anderen Arzneistoffe zu selten eingesetzt wurden (RR [95% CI]: 0,96 [0,31–2,97]). Bemerkenswert an der Kinderstudie ist die Untersu-

chung an Kindern mit angeborenen Herzfehlern. Selbst mit der Grunderkrankung eines schweren Herzfehlers, welcher mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für plötzlichen Herztod jeglicher Art einhergehen kann, konnte kein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt, Schlaganfall oder plötzlichen Herztod unter ADHS-Therapie gefunden werden (RR [95% CI]: 0,71 [0,29–1,72]).

FAZIT

Eine ADHS-Medikation erhöht das Risiko von Schlaganfall, Myokardinfarkt und plötzlichem Herztod nicht. Dies ist das Resultat zweier großer US-amerikanische Kohortenstudien an Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (2–64 Jahre). Dies steht im Widerspruch zu früheren Arbeiten und Verlautbarungen. Die Autoren weisen auf die verschiedenen Möglichkeiten der Ergebnisverzerrung von Kohortenstudien hin.

Literatur

Die Literatur kann unter Stephanie.Laeer@uni-duesseldorf.de angefordert werden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

*Cand rer. nat. Björn Burckhardt
Prof. Dr. med. Stephanie Läer, Düsseldorf
Stephanie.Laeer@uni-duesseldorf.de*

Hinweise zur Erstellung der Information „Neue Arzneimittel“

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln/neu zugelassenen Indikationen.

Ziel ist es, den Vertragsärzten eine zeitnahe Information zu neu zugelassenen Arzneimitteln bei Markteinführung zur Verfügung zu stellen. Diese Information ist ebenfalls auf der Homepage der AkdÄ abrufbar (<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/index.html>) und wird auch mittels elektronischem Newsletter aktiv versandt.

Dargestellt werden in der Information „Neue Arzneimittel“ von dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) als positiv bewertete und von der Europäischen Kommission neu zugelassene Arzneimittel bzw. Indikationserweiterungen. Grundlage der Information und der Bewertung des Arzneimittels ist der European Public Assessment Report (EPAR) der EMA.

Zelboraf® (Vemurafenib)

Indikation

Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

Bewertung

Etwa 50 % der malignen Melanome weisen die Mutation BRAF-V600 auf, davon 74–90 % BRAF-V600E und 15–25 % BRAF-V600K. Nur bei Patienten mit dem Genotyp BRAF-V600E wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Vemurafenib ausreichend untersucht. In einer Phase-III-Studie wurde gezeigt, dass bei nicht vorbehandelten Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) um 3,3 Monate und des progressionsfreien Überlebens (PFS) um 3,7 Monate führte. Eine geplante Interimsanalyse zeigte im Vemurafenib-Arm ein deutlich geringeres Sterblichkeitsrisiko

im Vergleich zum Dacarbazin-Arm. Das Studienprotokoll wurde daraufhin auf Empfehlung des Data Safety Monitoring Boards (DSMB) so verändert, dass Dacarbazin-Patienten in den Vemurafenib-Arm wechseln konnten. Weitere Daten zum Überleben sollen vom Hersteller bis zum 31. Mai 2012 der Zulassungsbehörde vorgelegt werden. Die bessere Wirksamkeit von Vemurafenib muss in Relation gesetzt werden zu dessen höherer Toxizität (z. B. häufigeres Auftreten von kutanen Plattenepithelkarzinomen, Keratoakanthomen, Arthralgie, Rash) im Vergleich zu Dacarbazin und der Resistenzentwicklung gegenüber Vemurafenib, deren Mechanismen derzeit noch ungeklärt sind. Die Lebensqualität unterschied sich nicht unter der Therapie mit Vemurafenib oder Dacarbazin.

Pharmakologie und klinische Studien

Vemurafenib ist ein oral zu verabreichender Hemmer der BRAF-Serin-Threonin-Kinase, die als wichtiger Be-

standteil des RAS-RAF-Signalwegs die normale Zellteilung stimuliert. V600-Mutationen im Gen, das die BRAF-Serin-Threonin-Kinase kodiert, führen zu verstärkter Zellproliferation und verhindern den programmierten Zelltod (Apoptose). In einer offenen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie mit 675 nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600E Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom wurde Vemurafenib (n = 337; Dosierung: 960 mg zweimal täglich) mit Dacarbazin (n = 338; Dosierung: 1000 mg/m² alle drei Wochen am Tag 1) verglichen. Weitere Einschlusskriterien waren u. a. messbare Erkrankung, ein Allgemeinzustand von 0–1 gemäß ECOG¹ (ECOG 0: Vemurafenib- und Dacarbazin-Arm jeweils 68 %, ECOG 1: jeweils 32 %) sowie eine Lebenserwartung > 3 Monate. Eine Interimsanalyse ergab ein OS nach 6 Monaten im Vemurafenib-Arm von 84 % (95 % Konfidenzintervall [CI] 76–89) und von 67 % (95 % CI 62–73) im Dacarbazin-Arm. Nach Empfehlung des DSMB wurde das

¹ ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

Studienprotokoll verändert und Dacarbazin-Patienten ermöglicht, in den Vemurafenib-Arm zu wechseln. Zum Zeitpunkt des Cut-off (date of cross over) der Studie betrug das mediane OS 13,2 Monate (95 % CI 12,0–15,0) unter der Behandlung mit Vemurafenib im Vergleich zu 9,9 Monaten (95 % CI 9,1–12,2) unter Dacarbazin (Hazard Ratio [HR] 0,67; 95 % CI 0,54–0,84; $p = 0,0003$). Vemurafenib führte im Vergleich zu Dacarbazin zu einer Verlängerung des PFS im Median um 3,7 Monate (Vemurafenib: $n = 275$; PFS = 5,3 Monate; 95 % CI 4,86–6,57; Dacarbazin: $n = 274$; PFS = 1,6 Monate; 95 % CI 1,58–1,74; [HR 0,26; 95 % CI 0,20–0,33; $p < 0,001$]). Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten im Vemurafenib-Arm häufiger auf als im Dacarbazin-Arm (26 % vs. 5 %). Sie führten zu einer Dosisanpassung oder Abbruch der Behandlung bei 129 von 336 Patienten (38 %) in der Vemurafenib-Gruppe und bei 44 von 282 Patienten (16 %) in der Dacarbazin-Gruppe. Kutane Plattenepithelkarzinome traten bei 11,3 % ($n = 38$) der Patienten unter Behandlung mit Vemurafenib und bei 0,4 % ($n = 1$) der Patienten im Dacarbazin-Arm auf. Das Auftreten von Keratookanthomen wurde bei 6 % ($n = 20$) der mit Vemurafenib behandelten Patienten und bei keinem der Patienten, die Dacarbazin erhielten, beobachtet.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Plattenepithelkarzinom der Haut, aktinische Keratose, seborrhoische Keratose, Hautpapillom, Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Pruritus, Hyperkeratose, Erythem, Alopezie, trockene Haut, Sonnenbrand, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, verminderter Appetit, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, Schmerzen des Bewegungsapparates, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Asthenie, Dysgeusie, Husten, Pyrexie, periphere Ödeme, γ -GT-Anstieg.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Follikulitis, Basalzellkarzinom, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Erythema

nodosum, Keratosis pilaris, Arthritis, Lähmung des Nervus facialis, Uveitis, Gewichtsabnahme, Anstieg der ALT, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Anstieg des Bilirubins.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, periphere Neuropathie, retinaler Verschluss, Vaskulitis, Anstieg der AST.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen:

- Vemurafenib kann die Plasmaverfügbarkeit von vorwiegend über CYP1A2 metabolisierten Wirkstoffen (z. B. Clozapin, Paracetamol, Theophyllin) erhöhen. Dosisanpassungen sollten deshalb erwogen werden.
- Vemurafenib kann die Plasmaverfügbarkeit von vorwiegend über CYP3A4 metabolisierten Substanzen verringern. Die Wirksamkeit gleichzeitig angewendeter, über CYP3A4 metabolisierter oraler Kontrazeptiva kann verringert sein. Dosisanpassungen von CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite sollten erwogen werden (z. B. Vitamin-K-Antagonisten, Clopidogrel, Prasugel, Cyclosporin, Pimozid).
- Vemurafenib sollte in Kombination mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Nefazodon, Atazanavir) mit Vorsicht angewendet werden.
- Die gleichzeitige Gabe potenter Induktoren von P-Glykoprotein (P-gp), der Glucuronidierung und/oder CYP3A4 (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) kann zu einer suboptimalen Plasmaverfügbarkeit von Vemurafenib führen und soll vermieden werden.
- Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Pharmakokinetik von Vemurafenib durch andere Arzneimittel, die P-gp inhibieren oder beeinflussen (z. B. Verapamil, Clarithromycin, Cyclosporin, Ritonavir, Chinidin, Dronedaron, Amiodaron, Itraconazol, Ranolazin), beeinträchtigt wird.

Kontraindikationen:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Warnhinweise:

- Vor der Einnahme von Vemurafenib muss bei den Patienten mittels validiertem Test das Vorliegen eines BRAF-V600 Mutation-positiven Tumorstatus nachgewiesen worden sein. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vemurafenib wurden bei Patienten mit Tumoren, die andere als BRAF-V600E Mutationen aufweisen, nicht ausreichend untersucht. Vemurafenib soll bei Patienten mit malignem Melanom und BRAF-Wildtyp nicht angewendet werden.
- Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor Beginn der Therapie eine dermatologische Untersuchung durchzuführen und sie im Verlauf der Behandlung routinemäßig zu überwachen. Jede verdächtige Hautläsion soll operativ entfernt, zur dermatopathologischen Untersuchung eingeschickt und nach lokalem Pflegestandard behandelt werden.
- Der verschreibende Arzt soll den Patienten während und bis zu sechs Monate nach der Behandlung monatlich auf kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC) untersuchen. Bei Patienten, die cuSCC entwickeln, wird empfohlen, die Behandlung ohne Dosisanpassung fortzuführen. Die Überwachung soll nach Beendigung der Behandlung mit Vemurafenib noch 6 Monate oder bis zur Einleitung einer anderen antineoplastischen Therapie fortgeführt werden. Die Patienten sollen aufgefordert werden, ihre Ärzte über das Auftreten jeglicher Hautveränderungen zu informieren.
- Zur Überwachung auf nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom (nicht-cuSCC) soll bei Patienten vor Behandlungsbeginn und alle drei Monate im Verlauf der Behandlung Kopf und Hals untersucht werden (mindestens visuelle Überprüfung der Mundschleimhaut und Abtasten der Lymphknoten). Vor der Behandlung und alle 6 Monate im Verlauf der Behandlung ist eine Computertomographie des Thorax durchzuführen. Untersuchungen des Anus

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Zelboraf® (Vemurafenib)	
Ältere Patienten	Bei Patienten im Alter von > 65 Jahren ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte oder mäßige Nierenfunktionsstörung: Keine Anpassung der Anfangsdosis notwendig. Schwere Nierenfunktionsstörungen: Vemurafenib nur mit Vorsicht anwenden und Patienten engmaschig überwachen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen begrenzte Daten vor. Da Vemurafenib über die Leber ausgeschieden wird, können Patienten mit mittleren bis schweren Leberfunktionsstörungen eine erhöhte Exposition haben und sollen engmaschig überwacht werden.
Frauen im gebärfähigen Alter	Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 6 Monate nach der Behandlung eine effektive Kontrazeption durchführen. Vemurafenib kann die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva verringern.
Anwendung bei Schwangeren	Keine Anwendung bei Schwangeren, es sei denn der mögliche Nutzen für die Mutter wiegt das mögliche Risiko für den Fötus auf.
Anwendung bei Stillenden	Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter muss die Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen oder die Behandlung mit Vemurafenib abzubrechen.

Dosierung und Kosten

Zelboraf® (Vemurafenib)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ^{1,2}	Kosten pro Jahr [€] ³
Filmtabletten	2 x 960 mg	12.549,92

Stand Lauertaxe: 01.06.2012

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Informationen über Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen sind der Produktinformation zu entnehmen; ³Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import.

und des Beckens (bei Frauen) vor und bei Beendigung der Behandlung, oder wenn klinisch indiziert, werden empfohlen. Nach Beendigung der Behandlung mit Vemurafenib soll die Überwachung auf nicht-cuSCC bis zu 6 Monate oder bis zur Einleitung einer anderen anti-neoplastischen Therapie fortgesetzt werden. Abnorme Befunde sol-

len gemäß klinischer Praxis behandelt werden.

- In klinischen Studien wurden neue Fälle von primären Melanomen berichtet. Diese Fälle wurden durch Exzision behandelt und die Behandlung wurde ohne Dosisanpassung fortgesetzt. Eine Überwachung auf Hautläsionen sollte, wie oben für das kutane

Plattenepithelkarzinom beschrieben, erfolgen.

- Bei Patienten unter Vemurafenib-Behandlung wurden schwere dermatologische Reaktionen berichtet, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse. Bei Patienten, bei denen eine schwere dermatologische Nebenwirkung auftritt, sollte die Behandlung mit Vemurafenib dauerhaft abgebrochen werden.
- Bei Patienten mit metastasiertem Melanom sind expositionsabhängige QT-Verlängerungen beobachtet worden. Diese können zu einem erhöhten Risiko ventrikulärer Arrhythmien, einschließlich vom Typ Torsade de pointes, führen. Eine Behandlung mit Vemurafenib wird nicht empfohlen bei Patienten mit nicht behebbaren Störungen des Elektrolythaushalts (einschließlich Magnesium), Long-QT-Syndrom oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall (z. B. Amiodaron, Quetiapin) verlängern. Vor einer Behandlung mit Vemurafenib, nach einem Monat der Behandlung und nach einer Dosisänderung müssen bei allen Patienten Elektrokardiogramm und Serumelektrolyte (einschließlich Magnesium) überwacht werden.
- Schwere ophthalmologische Reaktionen, einschließlich Uveitis, Iritis und retinaler Venenverschluss, sind berichtet worden. Die Patienten sollten routinemäßig auf ophthalmologische Veränderungen überwacht werden.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) Zelboraf® vom 19.03.2012.

Stand: 12.06.2012

Geschmacksveränderungen als unerwünschte Arzneimittelwirkung

Über dieses Thema hatten wir bereits einmal berichtet (1). Nun erschien eine Arbeit (2), die sich mit dem gleichen Thema beschäftigt und sich dabei auf das italienische Spontan-Erfassungssystem stützt.

Unter insgesamt 52.166 UAW-Berichten fanden die Autoren 182, die sich auf Geschmacks- oder Geruchsveränderungen bezogen. Dies entspricht einem relativ kleinen Prozentsatz von 0,35 %. Wie immer bei Meldungen aus dem Spontanerfassungssystem konnte nur bei einer Minderzahl von Fällen die Kausalität als absolut gesichert angesehen werden z. B. durch Wiederauftreten bei erneuter Exposition. Bei 137 Patienten war allein der Geschmack, bei 20 allein der Geruchssinn und bei 25 beides beeinträchtigt. In einer Reihe von Fällen dauerte es lange (Monate), bis sich wieder Normalität einstellte. Es gab auch Fälle bleibenden Schadens. Die UAW kann nach Meinung der Autoren auf drei Wegen entstehen:

1. durch direkte Einwirkung des Pharmakons auf die Geschmacks- und Geruchsnerven,

2. durch die Austrocknung der Schleimhaut oder Anschwellen der Nasenschleimhaut,

3. schließlich dadurch, dass das Pharmakon via Speichel an die Geschmackspapillen gerät und dort die UAW auslöst.

Die Substanzgruppe, die am häufigsten die genannte UAW auslöste, sind die Makrolide. 31 Meldungen bezogen sich auf sie. Auch wir hatten diese Substanzgruppe in den Vordergrund gestellt. Mit 17 Fällen folgte Terbinafin. An dritter Stelle nennen die Autoren die Fluorchinolone mit 15 Fällen. Es folgen dann Protein-Kinase-Inhibitoren wie Sunitinib (als Mittel der Krebstherapie), ACE-Hemmer, Statine und PPI mit jeweils einstelligen Fallzahlen sowie eine große Zahl von Einzelmeldungen.

Literatur

1. Jaffan L, Lär S: Geschmacksveränderungen als unerwünschte Wirkung vieler Arzneistoffe – nichts Genaues weiß man (noch) nicht. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2009; 36: 120-122.

FAZIT

Störungen des Geschmacks und des Geruchs können Folge einer Medikation sein. Es handelt sich um eine eher seltene, in manchen Fällen allerdings irreversible UAW, die am ehesten bei Makroliden, Terbinafin und Fluorchinolonen zu erwarten ist.

2. Tuccori M, Lapi F, Testi A et al.: Drug-induced taste and smell alterations: a case/non-case evaluation of an Italian database of spontaneous adverse drug reaction reporting. *Drug Saf* 2011; 34: 849-859.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Hö

Zitate

Impfstrategie für Erwachsene in den USA

Im Februar 2012 wurden die Impfempfehlungen für Erwachsene in den USA erneut aktualisiert (1). Sie wurden geprüft und gebilligt vom ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices), von den US-Amerikanischen Akademien bzw. Gesellschaften der Familienärzte, der Frauenärzte sowie der Hebammen. Den Empfehlungen zu einzelnen Impfungen vorangestellt sind Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen. Als Kontraindikation werden insbesondere Allergien gegenüber Impfstoffbestandteilen sowie bei Lebendvirusimpfstoffen außerdem Immundefekte und Schwangerschaft hervorgehoben. Sorgfältige Überlegungen vor Impfungen werden bei bzw. nach akuten und chronischen Krankheiten angemahnt.

Der tabellarische Impfkalendar für Erwachsene ab 19 bis > 65 Jahren enthält folgende *Impf-Empfehlungen*, die sich zum Teil von den Impfempfehlungen der BRD unterscheiden:

• *Influenza* für alle Altersgruppen, eine Impfdosis jährlich
In der BRD empfiehlt die STIKO die Influenza-Impfung jährlich für alle Personen ab 60 Jahre. Die jährliche

Tabelle 1: Verzeichnis der Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
ap	azellulärer Pertussisimpfstoff ab 6 Jahren
aP	azellulärer Pertussisimpfstoff für Kinder unter 6 Jahren
d	Diphtherietoxoidimpfstoff ab 6 Jahren
D	„ für Kinder unter 6
HAV	Hepatitis A Virus
HBV	Hepatitis B Virus
HIV	Human immunodeficiency virus
HPV	Human papilloma virus
MMR	Masern, Mumps, Röteln
T	Tetanustoxoidimpfstoff

Influenza-Impfung aller Altersgruppen, besonders auch aller Schulkinder, wäre aus epidemiologischen Gründen wünschenswert

- **Tetanus, Diphtherie, Pertussis** (mit Td oder mit Tdap) einmal Nachholimpfung und dann (mit Td) alle 10 Jahre Wiederholungsimpfungen
Die STIKO empfiehlt ebenfalls Wiederholungsimpfungen mit Td alle 10 Jahre, beim ersten Mal jedoch mit dem Pertussisanteil (Tdap)
- **Varizellen** für alle Altersgruppen zwei Impfdosen
- **HPV** für Frauen und Männer drei Impfdosen
Die STIKO empfiehlt die HPV-Impfung für alle Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren
- **Zoster** ab 60 Jahre eine Impfdosis
Eine Zosterimpfung wird von der STIKO bisher nicht empfohlen; geplant ist die Empfehlung einer Zosterimpfung für Personen ab 50 Jahren
- **MMR** bis 50 Jahre eine oder zwei Impfdosen; nach 50. Lj. eine Impfdosis
Die STIKO empfiehlt die einmalige Masernimpfung für alle nach 1970 geborenen Personen ab 18 Jahren mit unklarem Impfstatus oder mit nur einer Impfung in der Kindheit, vorzugsweise mit einem MMR-Impfstoff
- **Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff** bis 64 Jahre eine oder zwei Impfdosen; ab 65. Lj. eine Impfdosis
Die STIKO empfiehlt die einmalige Pneumokokken-Impfung für alle Personen ab 60 Jahren; bisher wird der

Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff verwendet.

- **Meningokokken** eine oder mehr Impfdosen
In der BRD für Erwachsene keine Standard-, sondern Indikationsimpfung
- **Hepatitis A** zwei Impfdosen
In der BRD keine Standard-, sondern Indikationsimpfung
- **Hepatitis B** drei Impfdosen
In der BRD für Erwachsene keine Standard-, sondern Indikationsimpfung

Eine zweite tabellarische Übersicht gibt Auskunft über Indikationsimpfungen im Erwachsenenalter. Sie beinhaltet folgende Indikationen mit den entsprechenden Impfeempfehlungen:

- **Schwangerschaft:** *Influenza, Tetanus, Diphtherie, Pertussis als Td oder Tdap*
- **Immundefekt-Zustände:** *Influenza, Td oder Tdap, HPV für Frauen und Männer bis 26. Lj.; Pneumokokken*
- **HIV mit < 200 CD4+:** *Influenza, Td oder Tdap, HPV für Frauen und Männer bis 26. Lj., Pneumokokken, HBV*
- **HIV mit >200 CD4+:** *Influenza, Td oder Tdap, Varicella, HPV für Frauen und Männer bis 26. Lj., MMR, Pneumokokken, HBV*
- **Homosexuelle Männer:** *Influenza, Td oder Tdap, Varicella, HPV für Männer bis 26. Lj., Zoster, MMR, Pneumokokken, HAV, HBV*
- **Chron. Herz-Lungen-Krankheit/Alkoholismus:** *Influenza, Td oder Tdap, Va-*

ricella, HPV Frauen bis 26. Lj., Männer bis 21. Lj., Zoster, MMR, Pneumokokken, evtl. HAV, evtl. HBV

- **Asplenie:** *Influenza, Td oder Tdap, Varicella, HPV für Frauen bis 26. Lj., für Männer bis 21. Lj., Zoster, MMR, Pneumokokken, Meningokokken, evtl. HAV, evtl. HBV*
- **Chron. Leberkrankheit:** *Influenza, Td oder Tdap, Varicella, HPV für Frauen bis 26. Lj., für Männer bis 21. Lj., Zoster, MMR, Pneumokokken, HAV, HBV, evtl. Meningokokken*
- **Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Dialyse:** *Influenza, Td oder Tdap, Varicella, HPV für Frauen bis 26. Lj., für Männer bis 21. Lj., Zoster, MMR, Pneumokokken, HBV, evtl. Meningokokken, evtl. HAV*
- **Medizinisches Personal:** *Influenza, Td oder Tdap, Varicella, HPV für Frauen bis 26. Lj., für Männer bis 21. Lj., Zoster, MMR, HBV, evtl. Pneumokokken, evtl. Meningokokken, evtl. HAV.*

Inhaltlich weichen diese USA-Impfeempfehlungen kaum von Indikationsimpfeempfehlungen in der BRD ab, wenn man von der Zosterimpfung und der HPV-Impfung von Männern absieht. Der Impfschutz des medizinischen Personals regelt in der BRD die Biostoffverordnung. Eine derartige Übersicht von Risikopersonen mit entsprechenden Impfeempfehlungen liegt von der STIKO bisher nicht vor. Für einzelne Indikationen wurden Empfehlungen veröffentlicht, beispielsweise für Patienten mit Immundefizienz (Epidemiol Bull 2005, Heft 39).

Literatur

1. Recommended adult immunization schedule: United States, 2012. *Ann Intern Med* 2012; 156: 211–217.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

*Prof. Dr. med. B. Schneeweiß, Berlin
schneeburk@gmx.de*

Zur Therapie der akuten Rhinosinusitis mit Amoxicillin

Eine Gruppe von Allgemein-, HNO- und Kinderärzten hat im „Journal of American Medical Association“ (JAMA) eine Studie zur Therapie der akuten Rhinosinusitis mit Amoxicillin veröffentlicht (1).

Da evidenzbasierte wissenschaftliche Erkenntnisse zum Vorteil von Antibiotika bei der akuten Rhinosinusitis nicht vorliegen, Antibiotika jedoch trotzdem häufig gegeben werden, erschien es angebracht, die Frage zu untersuchen, ob Antibiotika gegenüber einer rein symptomatischen Therapie im Hinblick auf eine Verkürzung der Krankheitsdauer und einer frühzeitigen Verbesserung der Lebensqualität von Vorteil sind. Eine Gesamtzahl von 166 erwachsenen Patienten mit akuter Rhinosinusitis wurde in einer randomisierten plazebo-kontrollierten Studie entweder für zehn Tage mit Amoxicillin (3x500 mg/Tag) (n = 85) oder mit Plazebo (n = 81) behandelt. Die meisten Patienten (92 %) erhielten je nach Bedarf für 5 – 7 Tage eine zusätzliche symptomatische Therapie, z. B. zur Schmerzbekämpfung, Fiebersenkung, Nasen-Abschwellung. Als primärer Studienendpunkt wurde die krankheitsspezifische Verbesserung der „Quality of life“ nach 3 oder 4 Tagen mittels des „Sinonasalen Outcome Test-16, (SNOT-16 Score) ermittelt. Als sekundäre Endpunkte galten die retrospektive Beurteilung seines Krankheitszustandes durch den Patienten selbst, wie z. B. der Rückgang der Symptome, die Verbesserung der Funktionalität der Nase, Rezidiv und Wiederauftreten der Symptomatik, eventuelle Nebenwirkungen und Anderes. Telefoninterviews erfolgten an den Tagen 3, 7, 10 und 28.

Ergebnisse

Die mittlere Veränderung des erwähnten SNOT-16 Scores war an den Tagen 3 und 10 in beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich, jedoch an Tag 7 geringfügig besser zu Gunsten der Amoxicillin-Gruppe.

Diskussion

In einigen früheren Studien wurde eine raschere Verbesserung der Symptomatik der akuten Rhinosinusitis nach Antibiotikagabe ermittelt (2), in anderen Studien dagegen nicht (3;4). Eine Verbesserung des Therapieerfolges bei der Behandlung der akuten Rhinosinusitis durch die Gabe von Amoxicillin neben der üblichen symptomatischen Therapie ist nach den Ergebnissen dieser Studie unter Verwendung des SNOT-16 Scores jedoch nicht zu erwarten. Der geringfügige signifikante Unterschied zu Gunsten der mit Amoxicillin behandelten Gruppe an Tag 7 war zu klein, um daraus einen Nutzen für den Patienten abzuleiten.

FAZIT

Es bleibt dabei: keine Antibiotika bei akuter, meist ja viraler Rhinosinusitis.

Literatur

1. Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E, Piccirillo JF: Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. JAMA 2012; 307: 685-692.

2. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL: Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxycillin in treatment of acute sinus infections in adults. BMJ 1996; 313: 325-329.

3. van Buchem FL, Knottnerus JA, Schrijnemaekers VJ, Peeters MF: Primary-care-based randomised placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. Lancet 1997; 349: 683-687.

4. Williamson IG, Rumsby K, Bengt S et al.: Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: a randomized controlled trial. JAMA 2007; 298: 2487-2496.

Interessenkonflikte

Der Autor hat früher vor seiner Pensionierung vor 10 Jahren mit praktisch allen einschlägigen Antibiotika-Herstellern (z.B. Bayer, Hoechst, MSD, Boehringer etc.) zusammengearbeitet.

*Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. hc. mult.
Dieter Adam München
dieter.adam@med.uni-muenchen.de*

Terminankündigungen

Fortbildungsveranstaltungen 2012/2013 der AkdÄ in Kooperation mit den jeweiligen Landesärztekammern und Kassenärztlichen Vereinigungen

Weimar, 29.09.2012, 10.00 Uhr – 13.00 Uhr
Tagungsort: KV-Thüringen

Düsseldorf, 10.10.2012, 15.00 Uhr – 18.00 Uhr
Tagungsort: ÄK-Nordrhein

Hamburg, 21.11.2012, 15.00 Uhr – 18.00 Uhr
Tagungsort: ÄK-Hamburg

Halle, 27.04.2013, 10.00 Uhr – 13.00 Uhr

Themen:

Neue Arzneimittel 2011/2012 – eine kritische Bewertung,
Prof. Schwabe, Heidelberg

Neue Antikoagulantien in der Therapie des Vorhofflimmerns,
Prof. Pötzsch, Bonn; Dr. Wille, Bremen

Aktuelle Themen und interessante Verdachtsfälle aus der
Pharmakovigilanz, Dr. Stammschulte, Berlin

Arzneimitteltherapiesicherheit: Eine Herausforderung im Alltag,
Dr. Aly, Berlin

Die Teilnahme ist kostenfrei, als Fortbildungsveranstaltungen
anerkannt.

Auskunft:

Karoline Luzar, AkdÄ, karoline.luzar@akdae.de, 030-4004 56 518

Erscheint demnächst:

Empfehlungen zur Therapie akuter Atemwegsinfektionen und der ambulant erworbenen Pneumonie, 3. Auflage



Akute Atemwegsinfektionen gehören zu den häufigsten Erkrankungen weltweit und sind auch in Deutschland für erhebliche direkte und indirekte Krankheitskosten verantwortlich. Aufgabe der vorliegenden Therapieempfehlung der AkdÄ ist es daher zu prüfen, für welche pharmakotherapeutische Behandlung, besonders mit Antibiotika, hinreichende Belege anhand von klinischen Studien vorliegen, die eine Empfehlung rechtfertigen.

Im Rahmen Ihres AVP-Abonnements erhalten Sie die neue Therapieempfehlung demnächst mit einer aktuellen Ausgabe der AVP.