



T. Sauerbruch Th. Benzing T. Bieber H.-Ch. Diener P. Falkai
B. M. Ghadimi H. Kölbl B. Manger S.C. Müller F. Nauck
G. Nickenig W.-B. Niebling K. G. Parhofer W. Rascher R.-J. Schulz
H. Serve U. Voderholzer C. Vogelmeier M. M. Weber (Hrsg.)

Therapie-Handbuch

Jahrbuch 2019

Leseprobe

2. Auflage

- + Online-Zugriff auf das gesamte Therapie-Handbuch
- + kontinuierliche Updates

ONKOLOGIE
PÄDIATRIE UROLOGIE
INNERE MEDIZIN
KARDIOLOGIE
PSYCHIATRIE
PSYCHOSOMATIK
INFEKTIONSKRANKHEITEN
NEUROLOGIE
GYNÄKOLOGIE

Inhaltsverzeichnis

A Allgemeine Therapieprinzipien

- 1 **Schmerzbehandlung**
C. Sommer, B. Kröner-Herwig und W. Rascher 3
- 2 **Die psychische Situation des sterbenden Patienten**
C. Riedner und P. Heußner 15
- 3 **Arzneimitteltherapie bei Patienten mit Niereninsuffizienz**
F. Keller 21

B Spezielle Therapieverfahren

- 4 **Antikoagulanzen- und Fibrinolysebehandlung**
E. Hiller 27
- 5 **Prinzipien der Chemotherapie – antibakterielle Therapie**
W. Rascher 39
- 6 **Antivirale Therapie**
W. Rascher 50

C Kardiovaskuläre Erkrankungen

- 7 **Akutes Koronarsyndrom (ACS)**
Felix Jansen, Nikos Werner 61
- 8 **Stabile koronare Herzerkrankung**
Felix Jansen, Nikos Werner 67
- 9 **Therapie von bradykarden Herzrhythmusstörungen**
A. Schuchert und R. P. Andrié 72
- 10 **Entzündliche Erkrankungen des Herzens – Endokarditis**
H. Aubin, J. Balzer, M. Kelm und A. Lichtenberg 82
- 11 **Perikarderkrankungen aus kardiologischer und kardiochirurgischer Sicht**
Guido Michels, Stephan Baldus und Thorsten Wahlers 93
- 12 **Erkrankungen der Aorta**
N. Schahab, F. Mellert, Y. von Kodolitsch, C. Detter, B.T. Weis-Müller, T. Pfeiffer, K. Grabitz, W. Sandmann und C. Probst 100

- 13 **Pulmonale Hypertonie**
C. Pizarro und D. Skowasch 110

D Erkrankungen der Atmungsorgane

- 14 **Lungentuberkulose und andere Mykobakteriosen**
R. Diel, R. Loddenkemper und K. Magdorf (päd.) 121
- 15 **Obstruktive Atemwegserkrankungen bei Kindern – Asthma bronchiale**
T. Zimmermann 134
- 16 **Obstruktive Atemwegserkrankungen bei Kindern – Bronchitis**
T. Zimmermann 142
- 17 **Sarkoidose**
B. C. Frye, J. Schupp und J. Müller-Quernheim 145
- 18 **Interstitielle Lungenerkrankungen**
J. Behr 157

E Erkrankungen von Mundhöhle, Speiseröhre und Magen

- 19 **Ulcus-ventriculi- und Ulcus-duodeni-Krankheit**
F. Gundling, W. Schepp, K. Lindner, N. Senninger und M. Brüwer 169
- 20 **Perioperative Chemotherapie: Magen- und Ösophaguskarzinom**
M. Stahl 180

F Erkrankungen des Dünn- und Dickdarms

- 21 **Akute infektiöse Enteritiden bei Erwachsenen**
H.-J. Epple und B. Siegmund 187
- 22 **Morbus Crohn**
A. Stallmach und M. Kreis 196
- 23 **Obstipation**
S. Müller-Lissner 209
- 24 **Colitis ulcerosa**
J. Schölmerich und S. Fichtner-Feigl 215
- 25 **Clostridium-difficile-Infektion**
N. Lügering und W. Domschke 224

26 Akute Darmblutung – internistische Aspekte F. Tacke	228	40 Karzinome in der Schwangerschaft M. Friedrich und J. Baltzer	326
G Erkrankungen der Leber, der Gallenwege und des Pankreas		41 Deszensus und Prolaps E. Petri, H. Kölbl und S. C. Müller	340
27 Leber bei Stoffwechselerkrankungen U. Merle und W. Stremmel	233	42 Prostatitis F. M. E. Wagenlehner und A. Pilatz	349
28 Hereditäre Hämochromatose U. Merle	236	43 Sexuell übertragbare Krankheiten G. Haidl und T. Hornung	356
29 Cholelithiasis Innere Medizin: F. Lammert Chirurgie: C. N. Gutt	238	44 Akutes Skrotum S. C. Müller	372
H Erkrankungen der Nieren und der Harnwege		45 Varikozele S. C. Müller	381
30 Genetische Nierenerkrankungen R.-U. Müller	243	46 Hydrozele S. C. Müller	384
31 Harnwegsinfektionen im Säuglings- und Kindesalter M. R. Benz und L. T. Weber	252	47 Somatoforme Miktionsstörungen U. Hohenfellner	386
32 Nephropathien bei Stoffwechselstörungen – Diabetische Nephropathie G. Wolf	261	L Hämatologische und onkologische Erkrankungen	
33 Chronische Nierenerkrankung U. Schönermark und M. Fischereider	269	48 Hämorrhagische Diathesen E. Hiller	391
34 Tumoren der ableitenden Harnwege J. Ellinger und S. C. Müller	285	M Erkrankungen endokriner Organe	
J Erkrankungen des weiblichen und männlichen Genitales		49 Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen Innere Medizin: J. Schopohl (J. S.) Neurochirurgie: J. Honegger (49.4.6, Neurochirurgie in 49.5.1, 49.5.2, 49.5.3)	403
35 Harninkontinenz der Frau E. Petri und S. C. Müller	293	50 Hypophysenhinterlappen Innere Medizin: J. Schopohl Neurochirurgie: J. Honegger (50.6)	422
36 Urogenitales Altern der Frau E. Petri	303	51 Primärer Hyperparathyreoidismus – Internistische Therapie F. Raue	429
37 Klimakterium – Hormonsubstitution S. E. Segerer und C. Keck	309	52 Hypoparathyreoidismus F. Raue	433
38 Tumorerkrankungen in der Gynäkologie – Zervixkarzinom P. Mallmann	314	N Stoffwechselerkrankungen	
39 Tumorerkrankungen in der Gynäkologie – Vulvakarzinom H.-G. Schnürch	319	53 Diabetes mellitus – Spätfolgen K. Parhofer, D. Ziegler, K. Doppler und A. Burk	439

O Muskuloskelettale Erkrankungen und Autoimmunopathien	
54 Rheumatoide Arthritis – Internistische Aspekte C. Reindl und H. Schulze-Koops	455
55 Systemische Vaskulitiden R. Max, N. Blank und H.-M. Lorenz	467
P Ausgewählte Erkrankungen des Nervensystems	
56 Zerebrovaskuläre Erkrankungen – zerebrale Ischämie Neurologie: H. C. Diener Kardiologie: R. Erbel Neuroradiologie: M. Forsting Neurochirurgie: U. Sure	481
57 Zerebrovaskuläre Erkrankungen – Sinus- und Hirnvenenthrombosen Neurologie: H. C. Diener Neuroradiologie: M. Forsting	487
58 Zerebrovaskuläre Erkrankungen – Hirnblutungen Neurologie: H. C. Diener Neurochirurgie: U. Sure Neuroradiologie: M. Forsting	489
59 Therapie der Polyneuropathien D. Heuß	494
60 Kopf- und Gesichtsschmerzen H.C. Diener und V. Limmroth	511
61 Myopathien B. Jordan und S. Zierz	521
Q Psychische Krankheiten	
62 Angsterkrankungen J. Angenendt und U. Frommberger	533
63 Zwangsstörungen U. Voderholzer und A. K. Külz	539
64 Funktionelle (bisher: somatoforme) Körperbeschwerden und Bodily Distress C. Hausteiner-Wiehle	545
65 Schlafstörungen D. Riemann und M. Berger	559
66 Kinder- und jugendpsychiatrische Störungen T. D. Vloet und B. Herpertz-Dahlmann	564
67 Sexuelle Störungen U. Hartmann und C. Neuhof	573
R Vergiftungen, Wiederbelebung, Erstversorgung bei Unfällen, physikalische Schädigungen	
68 Vergiftungen A. Schaper, A. Kilian und A. Groeneveld	595
69 Neurotrauma – Schädel-Hirn- und spinales Trauma A. Kleindienst, V. Röckelein und M. Buchfelder	611
S Infektionskrankheiten und Schutzimpfungen	
70 Neisseria-gonorrhoeae-Infektionen – Gonorrhö bei Erwachsenen S. Schliep und M. Sticherling	627
71 HIV-Infektion, AIDS – internistische Aspekte U. Seybold und F.-D. Goebel	629
72 Endoparasitosen, Wurmerkrankungen T. Jelinek	653
73 Ektoparasitosen T. Jelinek	659
Register	663

Arzneimitteltherapie bei Patienten mit Niereninsuffizienz

3.1	Vorbemerkungen	21	3.4	Dosisanpassung	22
3.2	Maß der Nierenfunktion	21	3.5	Nierenersatztherapie	23
3.3	Halbwertszeit	21			

Kernaussagen

- Aufgrund des altersphysiologischen Clearance-Verlustes sind die **Hälfte aller Patienten > 65 J.** als niereninsuffizient zu bezeichnen.
- Als Maß der Nierenfunktion dient die **glomeruläre Filtrationsrate (GFR)**.
- Die **Halbwertszeit** eines Medikaments bestimmt seine Dosierung. Fällt die GFR auf 50% der Norm so kann sich die Halbwertszeit höchstens verdoppeln.
- Eine **Dosisanpassung** wird nur erforderlich wenn die GFR weniger als 60 ml/Min. beträgt.
- Nach **Hämodialyse** ist eine Supplementärdosis von wasserlöslichen und damit renal eliminierbaren Medikamenten nötig.

3.1 Vorbemerkungen

Etwa 5% aller Patienten, die im Krankenhaus behandelt werden, und etwa 20% aller Patienten auf der Intensivstation haben eine Niereninsuffizienz. Die Häufigkeit der terminalen Niereninsuffizienz beträgt 500–1.000/Mio. Einwohner. Das ist aber nur die Spitze des Eisbergs. In Wirklichkeit sind die Hälfte aller Patienten > 65 J. niereninsuffizient. Das entspricht einem Bevölkerungsanteil von 10%. Der **altersphysiologische Clearance-Verlust** der Niere beträgt 1 ml/Min./J. Wegen des kreatininblinden Bereichs bleibt die Einschränkung der Nierenfunktion im Alter unbemerkt bis zu einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/Min.

Die Dosisanpassung von Arzneimitteln ist somit nicht nur eine Aufgabe der Intensivmediziner, der Dialyseärzte, der Nephrologen oder der Transplantationsmediziner sondern vor allem auch der praktischen Ärzte, der Geriater und der Allgemeinmediziner.

3.2 Maß der Nierenfunktion

Das wichtigste Maß der Nierenfunktion ist die **Urinproduktion**. Die **glomeruläre Filtrationsrate** beträgt bei einem Patienten, der anurisch ist ($GFR_{anur} = 0$), Null. Für die Abschätzung der Nierenfunktion bei allen anderen Zuständen mit Nierenversagen (akut und/oder chronisch) hat sich die CKD-EPI-Formel durchgesetzt. Bei akuter Nierenschädigung hinkt die GFR nach allen Schätzformeln der wirklichen Nierenleistung immer um 24 h hinterher.

Im Kopf kann man die koeffizientenfreie Version der Cockcroft-Gault-Gleichung ausrechnen. Dabei sind das Alter in J., das Gewicht in kg und der Kreatinin-Wert in $\mu\text{mol/l}$ anzugeben ($\text{mg/dl} \times 88,4 = \mu\text{mol/l}$):

$$GFR = (150 - \text{Alter}) \times \frac{\text{Gewicht}}{\text{Krea}}$$

Die GFR eignet sich auch zur **Abschätzung der Eliminationsleistung** bei Patienten, die auf der Intensivstation eine kontinuierliche Hämofiltration benötigen – manchmal parallel zur noch erhaltenen eigenen Diurese. Die kontinuierliche Filtrationsrate bei Nierenersatztherapie von 2000–3000 ml/h entspricht einer GFR von 30–45 ml/Min. Dementsprechend wird auch von vielen Intensivmedizinern die volle Normaldosierung gegeben.

3.3 Halbwertszeit

Der wichtigste pharmakokinetische Parameter eines Arzneimittels ist die **Eliminationshalbwertszeit** ($T_{1/2}$). Sie gibt Auskunft darüber, nach welcher Zeit die Konzentration des Arzneimittels im Körper auf die Hälfte oder auch um die Hälfte abgenommen hat. Die Halbwertszeit gibt uns eine Vorstellung davon, wie lange das Medikament wirken wird (Wirkdauer) und nach welcher Zeit die nächste Dosis verabreicht werden muss (Dosierungsintervall). Wenn man eine allgemeine Regel der Arzneimitteldosierung formulieren müsste, dann könnte man sagen: **Dosiere nach Halbwertszeit**.

Die Halbwertszeit ($T_{1/2}$) verhält sich umgekehrt proportional zur Clearance.

$$T_{1/2} \approx 1 \div \text{Cl}$$

Wobei sich die **Arzneimittel-Clearance** aus der Clearance bei fehlender Nierenfunktion (Cl_{fail}) und der Konstanten (K) errechnet, die ein Maß dafür ist, wie stark die Arzneimittel-Clearance von der Nierenfunktion abhängt.

$$Cl = Cl_{\text{fail}} + K \times GFR$$

Grundlage der Dosisanpassung ist dann die lineare Abnahme der Arzneimittel-Clearance bzw. die reziprok verlängerte $T_{1/2}$ mit der Nierenfunktion.

Als Faustregel gilt

Wenn die Clearance auf die Hälfte abnimmt, verdoppelt sich die Halbwertszeit und umgekehrt.

Wenn wir wissen, dass von einem Medikament die Halbwertszeit bei Anurie $10 \times$ länger ist als bei normaler Nierenfunktion, dann können wir interpolieren, dass bei einer GFR von 30 ml/Min. die Halbwertszeit etwa $3 \times$ länger sein muss als bei normaler Nierenfunktion und die Clearance $\frac{1}{3}$ des normalen Werts beträgt.

3.3.1 Halbwertszeit bei Anurie

Angaben über die Arzneimittel elimination bei normaler Nierenfunktion findet man in vielen Nachschlagewerken. Was uns i.d.R. fehlt, sind Angaben darüber, wie sich die **Arzneimittel elimination** in verschiedenen Stadien der **eingeschränkten Nierenfunktion** verändert. Die hilfreichste Information erhalten wir aus der Halbwertszeit eines Arzneimittels bei Nierenversagen (fail) bzw. Anurie oder aus der renal eliminierten Fraktion (Fren). Im Internet (www.dosing.de) findet man die nichtrenale Dosisfraktion Q_0 , die sich mit der renal eliminierten Fraktion immer zur Zahl 1 ergänzt ($Q_0 = 1 - \text{Fren}$).

$$\text{Fren} = 1 - \frac{T_{1/2\text{norm}}}{T_{1/2\text{fail}}}$$

Die individuelle GFR kann man als Prozent der Norm angeben ($\text{GFR}_{\%} = \text{GFR} \div 100$) und die individuelle Halbwertszeit berechnen.

$$T_{1/2} = T_{1/2\text{norm}} \div (1 - \text{Fren} \times [1 - \text{GFR}_{\%}])$$

CAVE

Wenn 90% eines Medikaments über die Nieren ausgeschieden werden ($\text{Fren} = 0,9$), dann verlängert sich bei fehlender Nierenfunktion die Halbwertszeit auf das 10-Fache.

Nützlich ist auch die Kenntnis der physikochemischen Eigenschaften Lyophile Substanzen wie z. B. Psychopharmaka (außer Lithium) werden überwiegend von der Leber abgebaut. Sie können also nierenunabhängig dosiert werden. Hydrophile Substanzen werden über die Niere ausgeschieden wie z. B. Kreislaufmedikamente, Antidiabetika, Antikoagulanzen und viele Antibiotika. Sie benötigen eine Anpassung der Dosis an die Nierenfunktion.

3.4 Dosisanpassung

Leitliniengemäß wäre nach Fachinformation zu dosieren. Viele zytostatische Chemotherapeutika und andere wichtige Medikamente sind aber bei Nierenpatienten nicht untersucht und oft nicht zugelassen. Angaben der Hersteller neigen auch häufig zur Unterdosierung. Bei einigen wichtigen Substanzen muss und kann die

Nierenfunktion beachtet werden, z. B. Lenalidomid. Zukünftig werden komplexe computergestützte Algorithmen zur Verfügung stehen.

Für die antivirale Therapie der Hepatitis B und der Hepatitis C sowie der HIV Infektion gibt es glücklicherweise nierenunabhängige Alternativen (Grazeprovir statt Sofosbuvir). Da aber sonst nur selten nierenunabhängige Arzneimittel als Alternativen zur Verfügung stehen, muss die Arzneimitteldosis der eingeschränkten Nierenfunktion angepasst werden. Voraussetzung der Dosisanpassung ist zunächst die Kenntnis der GFR als Maß der Nierenfunktion. Zusätzlich muss die Eliminationshalbwertszeit des Arzneimittels bekannt sein, dann kann die Dosis für jeden Grad der Nierenfunktionseinschränkung interpoliert werden (www.dosing.de).

3.4.1 Die 4 × 50-Regel

Bei vielen neueren Medikamenten kennt man weder Halbwertszeit noch die renal eliminierte Fraktion. Dann kann die **4 × 50-Regel** nützlich sein (Antibiotika, Antidepressiva, Antipsychotika, Analgetika, Antidementiva, Antiepileptika, Antikonvulsiva, Antiparkinson-Mittel, Antikoagulanzen, Antidiabetika, ACE-Hemmer):

- 50% der Medikamente werden über die Nieren ausgeschieden.
- 50% der älteren Patienten haben eine auf
- 50% der Norm eingeschränkte Nierenfunktion, deshalb sollen von neueren Medikamenten höchstens
- 50% der maximalen Dosis gegeben werden.

Konkrete **Hinweise zur Dosierung** für einige Medikamente bei Niereninsuffizienz finden sich in > Tab. 3.1. Auch eine Dosiserhöhung (!) kann erforderlich sein.

Es gab lange Faustregeln für die Dosisanpassung (z. B. bei Patienten > 65 J. immer nur die halbe Dosis). Faustregeln sollten jedoch wenn irgend möglich näher präzisiert werden. Wenn die individuelle Halbwertszeit eines Arzneimittels bei einem Patienten abgeschätzt wurde, kann eine der in > Tab. 3.2 aufgeführten vier Dosierungsregeln angewendet werden (> Abb. 3.1). Beträgt die Halbwertszeit eines Medikaments z. B. 24 h, dann kann man jeweils die halbe Startdosis $1 \times / 24 \text{ h}$ als Erhaltungsdosis geben (Kunin-Regel).

Die angepasste Therapie braucht eine Startdosis (D_{start}), die oft der normalen Standarddosis entspricht:

$$D_{\text{start}} = D_{\text{norm}}$$

Vereinfachend wird als Zielspiegel (C_{target}) die mittlere Gleichgewichtskonzentration unterstellt (C_{average}), die dem logarithmischen

Tab. 3.1 Dosierungsempfehlungen

Medikament	Normaldosis [mg/d]	Dosis bei GFR < 15 ml/Min.
Allopurinol	300	100
Sotalol	3×160	3×80
Disopyramid	3×200	3×100
Atorvastatin	40	20
Ramipril	10	5
Furosemid	40	250 (!)
Empagliflozin	10	25 (!)

Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

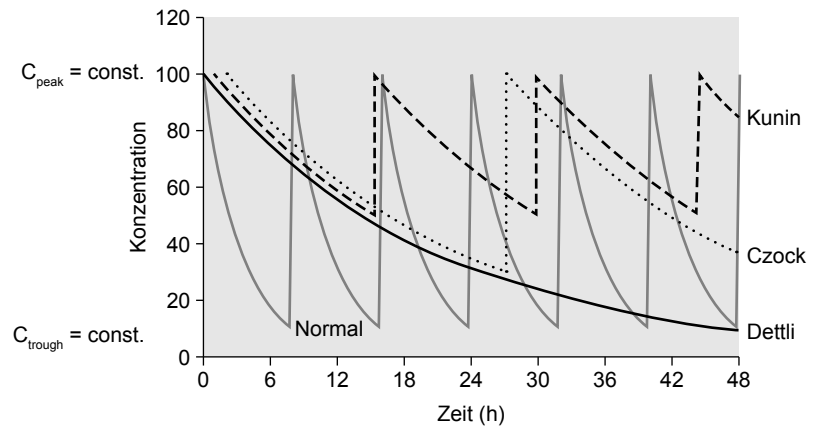


Abb. 3.1 Dosisanpassung nach Kunin, Czock oder Dettli. Die Kunin-Regel kann mit einer doppelt so hohen Dosierung wie die Dettli-Regel einhergehen. Sie führt aber nicht zur toxischen Kumulation. [L231]

Tab. 3.2 Dosierungsregeln bei eingeschränkter Nierenfunktion abhängig von der Halbwertszeit ($T_{1/2}$). Es kann entweder die Dosis (D) oder das Intervall (Tau) angepasst werden (> Abb. 3.1).

Dettli-Regel	$D \div \text{Tau} = (D \div \text{Tau})_{\text{norm}} \times T_{1/2\text{norm}} \div T_{1/2}$
Kunin-Regel	$D \div \text{Tau} = 1/2 \times D_{\text{start}} \div T_{1/2}$
Czock-Regel	$D = D_{\text{start}} \times [1 - \exp(-0,693 \times \text{Tau} \div T_{1/2})]$
Holford-Regel	$D \div \text{Tau} = C_{\text{target}} \times \text{Cl}$

Mittel aus Spitzen- und Talspiegel entspricht. Die Zielkonzentration ist aber eine Funktion des erwünschten pharmakodynamischen Effekts. Sie entspricht im Ideal der Konzentration die den halbmaximalen Effekt produziert (CE50 oder auch EC50):

$$C_{\text{target}} = C_{\text{average}}$$

$$C_{\text{target}} \cong \text{CE}_{50}$$

3.5 Nierenersatztherapie

Besondere Umstände bestehen bei Patienten, die mit **kontinuierlicher Hämofiltration** oder mit **intermittierender Hämodialyse** behandelt werden. Hier gelten **drei Grundsätze**:

- Hydrophile, also wasserlösliche Medikamente sind i.d.R. renal eliminierbar.
- Renal eliminierte Medikamente müssen bei eingeschränkter Nierenfunktion reduziert dosiert werden.
- Wasserlösliche also nierenabhängige Medikamente werden bei Nierenersatztherapie entfernt und müssen nachdosiert werden. Gerade bei diesen nierenabhängigen Medikamenten ist daher jeweils nach Durchführung der Hämodialyse eine **Supplementärdosis** notwendig um den eliminierten Anteil zu ersetzen und die therapeutisch erforderliche Menge im Körper wieder herzustellen. Die Supplementärdosis berechnet man aus der während der Dialy-

se eliminierten Fraktion (FR) eines Medikaments und der üblichen Startdosis.

$$D_{\text{suppl}} = \text{FR} \times (D_{\text{start norm}} - D_{\text{fail}})$$

$$D_{\text{HD}} = D_{\text{fail}} + D_{\text{suppl}}$$

$$D_{\text{HD}} \cong D_{\text{start norm}}$$

Daten zur eliminierten Fraktion kann man der Literatur entnehmen. Häufig kann als Dosis nach Hämodialyse einfach die normale Startdosis empfohlen werden (D_{start}).

Essentials für den Hausarzt

- **Arzneimittel** müssen nicht dem Kreatinin-Wert angepasst, sondern **entsprechend der GFR dosiert** werden.
- Erst ab einer $\text{GFR} < 60 \text{ ml/Min.}$ muss die Dosis reduziert werden.
- Im Zweifel sollte höchstens die Hälfte der Maximaldosis gegeben werden (**4 × 50-Regel**).

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- Czock D, Spitaler M, Keller F: Suboptimal antimicrobial drug exposure in patients with renal impairment. *Int J Clin Pharm.* 37 (2015) 906–916
- Dettli L: Drug dosage in renal disease. *Clin Pharmacokinet.* 1 (1976) 126–134
- Holford NHG: The target concentration approach to clinical drug development; *Clin Pharmacokinet.* 29 (1995) 297–291
- Kunin CM: A guide to use antibiotics in patients with renal disease. *Ann Intern Med.* 67 (1967) 151–160
- Lea-Henry TN, Carland JE, Stocker SL et al.: Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Fundamental Principles. *Clin J Am Soc Nephrol.* 13 (2018) 1085–1095
- Roberts DM, Sevastos J, Carland JE et al.: Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Application to Rational Design of Dosing Regimens. *Clin J Am Soc Nephrol.* 13 (2018) 1254–1263

Prinzipien der Chemotherapie – antibakterielle Therapie

5.1	Klinische Aspekte	39	5.2	Charakterisierung der antibakteriellen Therapeutika	41
-----	-------------------------	----	-----	--	----

Kernaussagen

- **Antibiotika** gehören zu den wichtigsten Medikamenten, die Leben retten können.
- Antibiotika werden zu häufig und zu **unkritisch** eingesetzt.
- Zwischen dem Einsatz von Antibiotika und der Verbreitung **antibiotikaresistenter Bakterien** besteht ein Zusammenhang durch den dabei auftretenden Selektionsdruck.
- Die **Zunahme** von mehrfach gegen Antibiotika **resistenten Erregern** hat ein bedrohliches Ausmaß angenommen und muss systematisch angegangen werden.
- **Nosokomiale Infektionen** gehören zu den häufigsten Infektionen in entwickelten Industrieländern und weltweit zu den häufigsten Komplikationen medizinischer Behandlungen insgesamt.

5.1 Klinische Aspekte

Am Anfang jeder antibakteriellen Chemotherapie steht eine klare **Indikationsstellung**. Diese an sich banale und für jede Therapie gültige Forderung wird gerade bei der Verordnung von Antibiotika oft nicht beachtet. Viel zu häufig werden Antibiotika schon eingesetzt, wenn Krankheitssymptome eine Infektion ankündigen. Diese **unkritische Antibiotikaaanwendung** wie auch der zu großzügige Einsatz von Antibiotika in der Tiermast haben uns ein gravierendes Problem mit therapieschwierigen Erregern beschert und zu einer Neueinschätzung des Umgangs mit antibakteriellen Chemotherapeutika geführt. Heute werden Antibiotika kritischer, gezielter auf den möglichen Erreger und weniger breit eingesetzt. Daneben ist zu bedenken, dass Antibiotika häufig unerwünschte Arzneimittelwirkungen hervorrufen und damit – v.a. bei nichtindizierter Gabe – die Beschwerden der Patienten verlängern.

Antibiotika sind wirksame Medikamente, die der Bekämpfung und Abtötung von Bakterien dienen. Für den Einsatz von Antibiotika müssen die **Diagnosekriterien** (Falldefinitionen) einer bakteriellen Infektion erfüllt sein, bzw. eine behandlungsbedürftige bakterielle Infektionskrankheit muss mit hoher Wahrscheinlichkeit vorliegen. Dies setzt die klinische Diagnose und möglichst auch die bakteriologische Erregerdiagnose voraus.

MERKE

Antibiotika sind nicht zur symptomatischen Therapie bei einer Infektion, wie z. B. Antipyretika, geeignet

5.1.1 Klinische Symptome

Klinisch weisen Fieber, Schüttelfrost, aber auch Tachykardie und niedriger Blutdruck auf eine schwerwiegende Infektion hin. Neben einer Leukozytose mit Linksverschiebung und Thrombopenie,

bei gramnegativen Keimen auch eine Leukopenie und Thrombopenie, sind ein Anstieg des CRP und Procalcitonin Zeichen einer schwerwiegenden Infektionskrankheit.

Nicht selten zeigen **organspezifische Symptome** wie Tachydyspnoe, Dysurie, Weichteilschwellung, Abwehrspannung und Meningismus an, von welchem Organ die generalisierte bakterielle Infektion ihren Ursprung nahm. Mit gezielten Untersuchungen – Röntgen, Urinprobe, Lumbalpunktion etc. – kann rasch die klinisch vermutete Diagnose bestätigt werden.

Bei den klassischen und häufigen Symptomen eines **Virusinfekts** der Atemwege mit Fieber, Konjunktivitis, Rhinitis, Kopfschmerzen, Rachenrötung, gefäßinjizierten Trommelfellen, Schleimproduktion und Husten ist die Gabe eines Antibiotikums nicht indiziert, eine symptomatische Therapie mit Antipyretika/Antiphlogistika ist ausreichend. Auch ist ein moderater Anstieg des Entzündungsmarkers CRP nicht ausreichend für eine Antibiotikaverordnung. Erst bei einem Symptomwechsel, z. B. erneuter Fieberanstieg oder Tachydyspnoe, muss erneut evaluiert werden, ob die Symptome zum Verlauf der Virusinfektion gehören oder sich sekundär eine bakterielle Infektion entwickelt hat, die einer antibiotischen Therapie bedarf.

5.1.2 Bakteriologische Diagnostik

Die klinische Diagnose einer bakteriellen Infektion sollte grundsätzlich durch einen bakteriologischen **Erregernachweis** gesichert werden. Daher muss vor Beginn der Chemotherapie gezielt Material zu bakteriologischen Untersuchung gewonnen werden. Dazu gehören Blutkulturen (aerob und anaerob), Wundabstriche, Punktionsmaterial, Urinproben, Trachealsekret und andere Körperflüssigkeiten, aber auch Biopsate, operativ gewonnenes Material und Katheterspitzen. Neben der Materialentnahme ist der fachgerechte Probentransport entscheidend.

5.1.3 Planung der antibiotischen Therapie

Die Therapie mit Antibiotika kann entweder **gezielt** erfolgen, d. h. nach Erregernachweis und Resistenztestung, oder **kalkuliert** (empirisch), d. h. nach der Wahrscheinlichkeit des verursachenden Erregers.

Nach der klinischen Indikationsstellung und der Probenentnahme muss die Therapie sofort unter Berücksichtigung der zu erwartenden Erreger und ihrer wahrscheinlichen Empfindlichkeit begonnen werden. Beim Eintreffen der mikrobiologischen Befunde, die wahrscheinlich auf den die Infektion verursachenden Erreger hinweisen, wird die Therapie angepasst.

Für den Fall, dass die antibiotische Therapie bei **liegenden Kathetern**, z. B. ventrikulo-peritonealer Shunt, Hickman- oder Broviac-Kathetern, Herzklappen, Schrittmacherelektroden oder Tenckhoff-Katheter bei Peritonealdialyse, nicht erfolgreich ist, müssen die Fremdmaterialien entfernt oder ausgetauscht werden.

Auch **Eigenschaften der Antibiotika**, wie die Gewebepenetration am Infektionsort, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und unerwünschte Arzneimittelwirkungen, sowie die Organfunktionen des Patienten (Nieren-, Leberfunktion) müssen bei der Auswahl der Antibiotika berücksichtigt werden. Neben der klinischen Symptomatik und dem Risiko bekannter Vorerkrankungen orientiert sich die empirische Therapie am typischen Erregerspektrum für die jeweilige Infektion, dem Wirkungsspek-

trum der Antibiotika und der lokalen Resistenzsituation. Gelingt der Erregernachweis, sollte die Therapie mit weniger breit wirksamen Antibiotika fortgeführt werden (> Tab. 5.1).

5.1.4 Erregerspektrum

Das Erregerspektrum ist davon abhängig, wo sich der Patient infiziert hat – ambulant oder nosokomial im Krankenhaus. Während das Erregerspektrum und die Empfindlichkeit gegen Antibiotika bei ambulant erworbenen Infektionen gut kalkulierbar sind, spielen bei nosokomial erworbenen Infektionen nicht selten resistente Problemkeime eine wichtige Rolle. Die Wirksamkeit von Antibiotika gegenüber nosokomialen Erregern hängt auch vom lokalen **Resistenzspektrum** ab, das jeder Klinik bekannt sein muss. Gerade bei nosokomial erworbenen Infektionen ist der Erregernachweis dringend nötig. Die Kenntnis der lokalen Resistenzlage dient auch der Früherkennung und der Eradikation multiresistenter Keime. Aus diesem Grund muss ein Klinikum heute lokale Erreger- und Resistenzstatistiken führen.

CAVE

Bei der kalkulierten antibiotischen Therapie **nosokomial erworbener Infektionen** muss das lokale Erreger- und Resistenzspektrum beachtet werden!

Tab. 5.1 Penicilline (Dosierung nach Fachinformation, Kinderdosierung auch nach DGPI-Handbuch 2009)

Wirkstoff	Dosierung	Dosierung Kinder
Benzylpenicilline		
Benzylpenicillin (Penicillin G)	Normale Dosis: 1–3 Mio. IE/d in 4 ED, hohe Dosis: 18–24 Mio. IE/d in 4 ED	<ul style="list-style-type: none"> Kinder > 12 J.: <ul style="list-style-type: none"> – Normale Dosis: 1–3 Mio. IE/d in 4 ED – Hohe Dosis: 18–24 Mio. IE/d in 4 ED Kinder < 12 J.: 30.000–500.000 IE/kg/d in 4 ED
Benzathin-Benzylpenicillin	1,2 Mio. IE/alle 2 Wo. i.m.	<ul style="list-style-type: none"> 2–17 J.: 1,2 Mio. IE/1–2 x/Mon. i.m. 1–2 J.: 0,6 Mio. IE/1–2 x/Mon. i.m.
Oral-Penicilline		
Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V)	3–12 E/d in 3–4 ED	<ul style="list-style-type: none"> Jugendliche > 12 J.: 1,5–3–6 Mio. E/d in 2–3 ED Kinder 1–11 J.: 0,05–0,1 Mio. E/kg/d in 2–3 ED Säuglinge 1–11 Mon.: 0,1 Mio. E/kg/d in 2–3 ED
Isoxazolyl-Penicilline		
Flucloxacillin (p.o.)	3–4–8 g/d in 3–4 ED	<ul style="list-style-type: none"> Jugendliche > 12 J.: 3–4–8 g/d in 3–4 ED Kinder 1–11 J.: 1–3 g/d in 3–4 ED Säuglinge 1–11 Mon.: 40–100 mg/kg/d in 3–4 ED
Flucloxacillin (i.v.)	3–8–12 g/d in 3–4 ED	<ul style="list-style-type: none"> Jugendliche > 12 J.: 3–8–12 g/d in 3–4 ED Kinder 1–11 J.: 2–6 g/d in 3–4 ED Säuglinge 1–11 Mon.: 40–100 mg/kg/d in 3–4 ED
Aminopenicilline		
Amoxicillin (p.o.)	1,5–6 g/d in 2–3 ED	<ul style="list-style-type: none"> Jugendliche > 12 J.: 1,5–6 g/d in 2–3 ED Kinder 1–11 J.: 50–90 mg/kg/d in 2–3 ED Säuglinge 1–11 Mon.: 50–90 mg/kg/d in 2–3 ED
Ampicillin (i.v.)	3–6–15 g/d in 3 ED	<ul style="list-style-type: none"> Jugendliche > 12 J.: 3–6–15 g/d in 3 ED Kinder 1–11 J.: 100–300 mg/kg/d in 3 ED Säuglinge 1–11 Mon.: 100–300 mg/kg/d in 3 ED
Acylaminopenicilline		
Mezlocillin (i.v.)	6–12–15 g/d in 3 ED	<ul style="list-style-type: none"> Jugendliche > 12 J.: 6–12–15 g/d in 3 ED Kinder 1–11 J.: 200 mg/kg/d in 3 ED, max. 8 g Säuglinge 1–11 Mon.: 200 mg/kg/d in 3 ED
Piperacillin (i.v.)	6–12–16 g/d in 3 ED	<ul style="list-style-type: none"> Jugendliche > 12 J.: 6–12–16 g/d in 3 ED Kinder 1–11 J.: 200 mg/kg/d in 3 ED, max. 12 g Säuglinge 1–11 Mon.: 150 mg/kg/d in 3 ED

5.1.5 Multiresistente Bakterien

Mehrfach gegen Antibiotika resistente Erreger haben ein bedrohliches Ausmaß angenommen. **Nosokomiale Infektionen** gehören zu den häufigsten Infektionen in entwickelten Industrieländern und weltweit zu den häufigsten Komplikationen medizinischer Behandlungen. Basierend auf Hochrechnungen des Nationalen Referenzzentrums für die Überwachung nosokomialer Infektionen (KISS-Surveillancesystem) ergaben sich 2008 bei 17,5 Millionen vollstationären Krankenhausaufenthalten in Deutschland etwa

- 28.000 primäre, nosokomiale Septikämien
- 126.000 katheterassoziierte Harnwegsinfektionen
- 225.000 postoperative Wundinfektionen
- 80.000 Infektionen der unteren Atemwege

Während die Verbreitung von Resistenzen bei grampositiven Keimen zwar therapeutisch schwierig ist, geben die Resistenzen bei gramnegativen Enterobakterien einschließlich der dabei zu beobachtenden Dynamik in den letzten Jahren Anlass zur Sorge, da die Therapieoptionen bei Mehrfachresistenz hier noch stärker eingeschränkt sind als bei den grampositiven Bakterien.

Derzeit besteht die Problematik der Mehrfachresistenz insbesondere bei **methicillin-/oxacillinresistenten Staphylococcus aureus** (MRSA) sowie bei **vancomycinresistenten Enterokokken** (VRE), außerdem bei **Escherichia-coli-Stämmen und Klebsiella-Stämmen** mit **Betalaktamasen** mit erweitertem Wirkspektrum (ESBL). Das Auftreten von **Carbapenem-Resistenzen** bei bereits mehrfach resistenten **Enterobacteriaceae** sowie bei multiresistenten Stämmen von **Pseudomonas spp.** und **Acinetobacter species** ist in Deutschland im Vergleich zu süd- und osteuropäischen Ländern noch selten, aber trotzdem als hoch problematisch anzusehen. Ein weiteres Problem durch den Einsatz von Antibiotika ist die Zunahme von Infektionen mit **toxinbildenden Clostridium difficile**.

Die Zunahme der Resistenzen erfordert neue Therapiestrategien. MRSA haben sich in Krankenhäusern, aber auch im ambulanten Bereich sowie in Pflege- und Altenheimen ausgebreitet. Reservoir sind kolonisierte Personen (meist Nase, Rachen, Haut), die nur dann erkranken, wenn Wunden, Katheter, Beatmung oder Dialyse sowie andere Maßnahmen eine invasive Infektion ermöglichen. Eine Übertragung auf andere Patienten ist nur durch Einhaltung strikter Hygienemaßnahmen, Isolation und einer konsequenten Händedesinfektion zu vermeiden.

Risikopatienten sollten vor der stationären Aufnahme auf Besiedelungen mit multiresistenten Keimen getestet werden – auf MRSA mit Nasen und Rachenabstrichen, auf ESBL und VRE mit Analabstrichen oder Stuhl. Der Infektionsprophylaxe und einem kritischen, rationalen Antibiotikaeinsatz muss hohe Aufmerksamkeit gezollt werden.

5.2 Charakterisierung der antibakteriellen Therapeutika

Bei der Auswahl der Antibiotika sind heute aufgrund der Resistenzentwicklung kritische Maßstäbe anzuwenden und vorliegende Leitlinien müssen berücksichtigt werden wie auch das lokale Erregerspektrum in einem Krankenhaus. In der folgenden Übersicht werden die Antibiotika und Antibiotikagruppen dargestellt, die heute in der praktischen und klinischen Medizin eingesetzt wer-

den. Neben Wirkungsspektrum, Indikationsgebieten, Dosierungen und Nebenwirkungen werden Besonderheiten dargestellt.

Die wichtigsten Daten werden zusätzlich in Übersichtstabellen zusammengefasst. Wegen der großen Anzahl der zur Verfügung stehenden Chemotherapeutika musste eine Auswahl erfolgen, die sich an der Bedeutung der Substanzen orientiert, aber natürlicherweise auch die subjektive Meinung des Autors widerspiegelt. Die angegebenen Dosierungen beziehen sich auf Erwachsene. Dosisangaben für Kinder sind besonders ausgewiesen. Bei der Dosierung muss selbstverständlich die jeweilige individuelle Situation des Patienten (Körpergewicht und evtl. Körperoberfläche) berücksichtigt werden.

5.2.1 Penicilline

Die Penicilline sind Derivate der **6-Aminopenicillansäure** und sind eine große Gruppe wichtiger Substanzen für die antibakterielle Chemotherapie.

Benzylpenicilline (Penicillin G)

Wirkungsspektrum: Das Wirkungsspektrum von Penicillin G richtet sich gegen α - und β -hämolyisierende und anhämolysierende Streptokokken, Pneumokokken, Meningokokken, Gonokokken, nicht penicillinasebildende Staphylokokken, Clostridien, Corynebacterium diphtheriae, Erysipelothrix rhusiopathiae, mikroaerophile Streptokokken und **Peptococcaceae**.

Applikation und Pharmakokinetik: Das klassische Penicillin G ist säurelabil und kann deshalb nur in Form seiner Salze parenteral appliziert werden. Die Applikation sollte bei höherer Dosierung grundsätzlich in Kurzinfusionen erfolgen. Aufgrund der Pharmakokinetik sind Gaben alle 6 h erforderlich. Bei entzündeten Meningen ist Penicillin G gut liquorgängig.

Nebenwirkungen: Bei hoher Dosierung wird die Zufuhr von Natrium und Kalium bedeutsam und muss in der Bilanz berücksichtigt werden. Nicht selten sind bei der Gabe von Penicillin G allergische Reaktionen, sowohl vom Früh- als auch vom Spättyp. Eine besondere Nebenwirkung ist die **Herxheimer-Reaktion**: Bei der Therapie bestimmter bakterieller Infektionen, z. B. Lues, kommt es durch vermehrte Freisetzung von Endotoxin zu einer toxisch bedingten Herz-Kreislauf-Reaktion. Hier ist deshalb ausnahmsweise eine einschleichende Dosierung geboten. Weitere Nebenwirkungen wie Neurotoxizität von Hyperreflexie bis hin zu Krampfanfällen und interstitielle Nephritis treten nur selten und bei extrem hohen Dosen von Penicillin G auf.

Depotformen von Benzylpenicillin: Die längste Depotwirkung hat Benzathin-Benzylpenicillin, das ca. alle 2 Wo. i.m. appliziert werden muss. Die i. m. Injektion ist z. T. jedoch sehr schmerzhaft. Dieses Depot-Penicillin wird heute nur noch sehr begrenzt angewendet, z. B. zur Rezidivprophylaxe bei rheumatischem Fieber, wenn die Compliance des Patienten als schlecht beurteilt werden muss.

Oral-Penicilline

Das Penicillinderivat **Phenoxymethylpenicillin** (Penicillin V) ist säurestabil und kann deshalb oral appliziert werden. Der Wirkungsbereich gleicht dem von Penicillin G. Die primäre Gabe von

oralen Penicillinen sollte sich auf leichtere Infektionsverläufe beschränken. Ein weiterer Indikationsbereich liegt in der Folgetherapie einer primär parenteralen Penicillin-G-Gabe.

Klassische Anwendungsgebiete sind z. B. die Therapie der eitrigen Streptokokkenangina und die Rezidivprophylaxe nach rheumatischem Fieber. Die möglichen Nebenwirkungen sind ähnlich denen bei parenteraler Penicillin-G-Gabe. Allergische Reaktionen sind etwas seltener, dafür treten gelegentlich gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf.

Isoxazolyl-Penicilline

Wirkungsspektrum: Die Isoxazolyl-Penicilline **Methicillin, Oxacillin, Dicloxacillin** – in Deutschland nicht bzw. nicht mehr im Handel – und **Flucloxacillin** sind penicillinasefest. Ihr Wirkungsbereich ist auf penicillinasebildende und damit Penicillin-G-resistente Staphylokokken beschränkt. Vermehrt kommt es zum Auftreten von methicillinresistenten *S. aureus*-Stämmen (MRSA) in örtlich sehr unterschiedlichem Ausmaß (Ausbrüche!). Koagulase-negative Staphylokokken im Krankenhaus sind bereits sehr häufig methicillinresistent. Gegen diese Stämme sind sämtliche Betalaktam-Antibiotika unwirksam!

Applikation und Pharmakokinetik: Da alle Substanzen z. T. säurestabil sind, können sie neben der parenteralen Gabe auch per os gegeben werden. Dabei werden Dicloxacillin und Flucloxacillin bei oraler Gabe noch akzeptabel resorbiert. Die orale Gabe von Oxacillin ist heute obsolet. Diese Substanzen zeigen ebenfalls bei der parenteralen Gabe die bessere Pharmakokinetik: höhere und länger anhaltende Serumspiegel und geringere Verstoffwechselung zu **Penicilloylsäure**.

Nebenwirkungen: Die Hauptnebenwirkungen entsprechen denen von Penicillin G. Bei oraler Gabe können dazu intestinale Beschwerden auftreten. Bei der Gabe von Oxacillin kommt es in seltenen Fällen zu einer Cholestasesymptomatik. Bei der parenteralen Gabe von Dicloxacillin können Phlebitiden auftreten.

Aminopenicilline

Wirkungsspektrum: Die Aminopenicilline **Ampicillin** und **Amoxicillin** haben ein gegenüber Penicillin G erweitertes Spektrum. Ein Teil der Stämme von *E. coli*, *Proteus mirabilis* sowie *Salmonellen* und *Shigellen* werden erfasst. Bezogen auf die heutige Resistenzlage muss jedoch davon ausgegangen werden, dass bei Harnwegsinfektionen *E. coli* und *Proteus mirabilis* in einem hohen Prozentsatz bis ca. 30 % als ampicillinresistent angesehen werden müssen. Dementsprechend ergibt sich heutzutage für die Aminopenicilline überwiegend ein spezieller Indikationsbereich: Sie sind Mittel der Wahl bei Infektionen durch Streptokokken, Enterokokken, *Haemophilus influenzae* und Listerien. Amoxicillin liegt auch als fixe Kombination mit dem Betalaktamase-Inhibitor Clavulansäure vor (Augmentan®, Amoclav® i. v.). Dadurch ergibt sich eine Erweiterung des Spektrums insbesondere auf Betalaktamase-produzierende Stämme von *Klebsiella*-Spezies, *Haemophilus influenzae*, Staphylokokken und Anaerobier (*Bacteroides*). Dies gilt auch für die Kombination von Ampicillin mit Sulbactam, einem weiteren Betalaktamase-Inhibitor (Unacid®, Unacid® PD p.o.). Die Kombination Amoxicillin mit Clavulansäure ist in ihrer Resistenzlage in den letzten Jahren recht stabil gewesen.

Applikation und Pharmakokinetik: Ampicillin und Amoxicillin zeigen bei parenteraler Gabe keine wesentlichen pharmakokinetischen Unterschiede. Bei oraler Gabe zeigt Amoxicillin eine bessere Resorption als Ampicillin. Die orale Gabe von Ampicillin ist daher heute obsolet.

Nebenwirkungen: Neben den bei allen Penicillinen in gleicher Weise möglichen Nebenwirkungen tritt bei der Gabe von Aminopenicillinen besonders häufig ein makulöses Exanthem der Haut auf. Diese Hautreaktion ist aminopenicillintypisch, tritt üblicherweise am 8.–10. Behandlungstag auf und bedeutet nicht unbedingt, dass eine generelle Penicillinallergie vorliegt. Bei oraler Gabe können gastrointestinale Beschwerden auftreten.

Acylaminopenicilline

Wirkungsspektrum: Die Acylaminopenicilline **Mezlocillin** und **Piperacillin** haben ein z. T. stark erweitertes Wirkungsspektrum, vor allem im gramnegativen Bereich, und bilden damit die Gruppe der Breitbandpenicilline, die auch gegen *Pseudomonas aeruginosa* wirksam sind. Mezlocillin ist ein Acylaminopenicillin mit einer breiten Wirkung im Bereich der Enterobacteriaceae. Die meisten Stämme von *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter* und *Klebsiella* werden erfasst. Im grampositiven Bereich ist die Wirkung ähnlich wie die des Ampicillins: Aktivität gegen Streptokokken, Enterokokken, nicht penicillinasebildende Staphylokokken, Listerien und *H. influenzae*.

Nebenwirkungen: Als Nebenwirkung können wiederum allergische Reaktionen auftreten, unter hoch dosierter Therapie intermittierende Diarrhöen.

BEACHT E

Für alle Acylaminopenicilline gilt, dass sie nicht zusammen mit Aminoglykosiden in einer Injektionslösung gegeben werden dürfen, da diese über Komplexbildungen inaktiviert werden.

5.2.2 Cephalosporine

Wirkungsspektrum: Cephalosporine sind, ebenso wie die Penicilline, Betalaktam-Antibiotika degenerativ-bakterizid wirksam. Sie haben als Grundgerüst die 7-Aminocephalosporansäure und werden überwiegend als Natriumsalze oder als Hydrate appliziert. Inzwischen gibt es eine große Anzahl von Cephalosporinderivaten, die oral und parenteral applizierbar sind. Der Indikationsbereich für die „klassischen“ **oralen Cephalosporine** wie **Cefazolin** und **Cefaclor** ist stark begrenzt. Cephalosporine mit einem etwas breiteren antibakteriellen Wirkungsspektrum stehen für die orale Therapie zur Verfügung. Dies sind einmal Cephalosporine, die z. T. in ihrer parenteralen Applikationsform bereits in Gebrauch und in einer neuen Esterbindung („Pro-Drug“) enteral resorbierbar sind: **Cefuroximaxetil** und **Cefpodoximproxetil**.

Eine andere Gruppe sind schon **primär enteral resorbierbare Cephalosporine**, darunter **Cefixim** und **Ceftibuten**. Ihr Spektrum im gramnegativen Bereich ist z. T. stark erweitert und kommt damit den Reserve-Cephalosporinen wie z. B. Cefotaxim gleich. Dagegen ist ihre Staphylokokken-Wirksamkeit deutlich schwächer oder gar nicht vorhanden (Ceftibuten). Die einzelnen Cephalosporine unterscheiden sich z. T. stark in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften. Die meisten Cephalosporine sind nicht in ausrei-

chender Weise liquorgängig. Ausnahmen sind **Cefotaxim**, **Ceftriaxon** und **Ceftazidim** (> Tab. 5.2).

Cefazolin

Cefazolin ist ein oral wirksames Cephalosporin, das heute einen eingeschränkten Indikationsbereich besitzt. Es ist gegen hämolyisierende Streptokokken und Staphylokokken wirksam und kann deshalb als Alternativsubstanz bei Penicillinallergie angewandt werden. Bei Staphylokokken kommen auch Kreuzresistenzen mit Penicillinen vor, sie müssen jedoch nicht auftreten. So liegt auch ein großer Teil der penicillinasebildenden Staphylokokken im Wirkungsbereich von Cefazolin. Es ist zusätzlich gegen einen Teil der Stämme von *E. coli* und *Proteus mirabilis* wirksam. Das gleiche Wirkungsspektrum zeigt Cefaclor.

Cefuroxim

Cefuroxim dagegen besitzt ein erweitertes Wirkungsspektrum im gramnegativen Bereich, insbesondere bei Enterobacteriaceae. So wird ein großer Teil der Stämme von *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* und *Citrobacter* von diesem Cephalosporin gehemmt. Die Wirksamkeit im grampositiven Bereich, vor allem gegen Staphylokokken, ist der von Cefazolin vergleichbar. Cefuroxim wird auch zur perioperativen Prophylaxe eingesetzt.

Cefotaxim

Cefotaxim hat im Bereich der Enterobacteriaceae ein gegenüber den anderen Cephalosporinen erheblich erweitertes Wirkungsspektrum. Bei *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, indolpositiven *Proteus*-Spezies, *Citrobacter*, *Enterobacter aerogenes* und *Serratia* kommen aber zunehmend, bei *Enterobacter cloacae* gehäuft, resistente Stämme vor. Die Wirksamkeit im grampositiven Bereich ist in vitro ebenfalls gut, allerdings bei Staphylokokken schwächer als die der Basis-Cephalosporine. Cefotaxim ist, wie alle Cephalosporine, unwirksam gegen Enterokokken, wenn auch einzelne Stämme in vitro empfindlich sein können. Die Wirksamkeit gegen Pseudomonaden ist gering. Wegen des breiten Wirkungsspektrums und der z. T. großen Wirkungsaktivität muss Cefotaxim als Antibiotikum kalkuliert und gezielt bei schweren Infektionsverläufen, z. B. bei bakterieller Meningitis, eingesetzt werden. Ceftriaxon ist im Wirkungsspektrum ähnlich zu bewerten, besitzt eine längere Halbwertszeit und braucht nur einmal pro Tag verabreicht zu werden.

Ceftazidim und Cefepim

Ceftazidim und Cefepim besitzen das Wirkungsspektrum der Cefotaximgruppe aber mit einer deutlich besseren Wirksamkeit gegenüber *Pseudomonas* spp. Sie sollten auch in dieser Indikation eingesetzt werden.

Nebenwirkungen: Wie die Penicilline können auch Cephalosporine allergische Reaktionen auslösen. Eine weitere Nebenwirkung aller Cephalosporine ist die potenzielle Nephrotoxizität, wo-

bei es jedoch bei den einzelnen Derivaten Unterschiede gibt. Für alle Cephalosporinderivate gilt, dass bei eingeschränkter Nierenfunktion Dosisreduzierungen vorgenommen werden müssen.

Alle Cephalosporine können weiterhin unerwünschte Wirkungen wie Granulozytopenie und Thrombozytopenie sowie einen vorübergehenden Anstieg der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase hervorrufen. Diese Nebenwirkungen kommen jedoch selten vor.

5.2.3 Monobactame

Aztreonam ist ein Monobactam (Betalaktam-Struktur). Es wirkt gegen Enterobacteriaceae sowie gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Gegen alle anderen Bakterien ist die Substanz nicht wirksam. Ihr Indikationsbereich liegt damit in der gezielten (Mono-)Therapie von Enterobacteriaceae-Infektionen. Es wird heute auch zur inhalativen Therapie bei *Pseudomonas*befall der Lunge bei Patienten mit Mukoviszidose eingesetzt.

Tab. 5.2 Cephalosporine (Dosierung nach Fachinformation, Kinderdosierung auch nach DGPI-Handbuch 2009)

Wirkstoff	Dosierung	Dosierung Kinder
Oral-Cephalosporine		
Cefaclor	1,5–4 g/d in 3 ED	<ul style="list-style-type: none"> Jugendliche > 12 J.: 1,5–4 g/d in 3 ED Kinder 1 Mon.–11 J.: 50–100 mg/kg/d in 2–3 ED
Cefuroxim-Axetil	0,5–1 g/d in 2 ED	<ul style="list-style-type: none"> Jugendliche > 12 J.: 0,5–1 g/d in 2 ED Kinder 1 Mon.–11 J.: 20–30 mg/kg/d in 2 ED
Cefpodoxim-Proxetil	400 mg/d in 2 ED	<ul style="list-style-type: none"> Jugendliche > 12 J.: 400 mg/d in 2 ED Kinder 1 Mon.–11 J.: 8–10 mg/kg/d in 2 ED
Cefixim	400 mg/d in 1–2 ED	<ul style="list-style-type: none"> Jugendliche > 12 J.: 400 mg/d in 1–2 ED Kinder 1 Mon.–11 J.: 8–12 mg/kg/d in 1–2 ED
Ceftibuten	400 mg/d in 1–2 ED	<ul style="list-style-type: none"> Jugendliche > 12 J.: 400 mg/d in 1–2 ED Kinder 1 Mon.–11 J.: 9 mg/kg/d in 1–2 ED
Parenterale Cephalosporine		
Cefazolin	2–6–8 g/d in 2–3 ED	<ul style="list-style-type: none"> Jugendliche > 12 J.: 2–6–8 g/d in 2–3 ED Kinder 1–11 J.: 50–100 mg/kg/d in 2–3 ED
Cefuroxim	2,25–4,5–6 g/d in 3 ED	<ul style="list-style-type: none"> Jugendliche > 12 J.: 2,25–4,5–6 g/d in 3 ED Kinder 1 Mon.–11 J.: 75–150 mg/kg/d in 3 ED
Cefotaxim	3–6–12 g/d in 2–3 ED	<ul style="list-style-type: none"> Jugendliche > 12 J.: 3–6–12 g/d in 2–3 ED Kinder 1 Mon.–11 J.: 75–150–200 mg/kg/d in 2–3 ED
Ceftriaxon	1–2–4 g/d in 1 ED	<ul style="list-style-type: none"> Jugendliche > 12 J.: 1–2–4 g/d in 1 ED Kinder 1 Mon.–11 J.: 50–100 mg/kg/d in 1 ED
Ceftazidim	2–6 g/d in 2–3 ED	<ul style="list-style-type: none"> Jugendliche > 12 J.: 2–6 g/d in 2–3 ED Kinder 1 Mon.–11 J.: 100–150 mg/kg/d in 2–3 ED
Cefepim	4–6 g/d in 2 ED	<ul style="list-style-type: none"> Jugendliche > 12 J.: 4–6 g/d in 2 ED Kinder 1–11 J.: 100–150 mg/kg/d in 2–3 ED

5.2.4 Carbapeneme

Imipenem gehört zur Gruppe der Carbapeneme (Betalaktam-Struktur) und wird zusammen mit **Cilastatin (500 mg/500 mg)**, einem Hemmer der renalen Dihydropeptidase I, verabreicht. Cilastatin hemmt die Hydrolyse von Imipenem in der Niere (höhere Spiegel) und setzt die Nephrotoxizität von Imipenem, vor allem bei höherer Dosierung, herab. Das Wirkungsspektrum von Imipenem ist sehr breit: grampositive Kokken, *H. influenzae*, Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, Nonfermenter und Anaerobier. Diese Substanz sollte daher nur in der Reservetherapie schwerster Infektionen bei Intensiv- und abwehrgeschwächten Patienten eingesetzt werden.

Das Spektrum potenzieller **Nebenwirkungen** ist dem der Cephalosporine vergleichbar, möglicherweise treten etwas häufiger ZNS-Nebenwirkungen auf. Zu beachten ist auch die durch die Breite des Spektrums bedingte größere Gefahr biologischer Nebenwirkungen, z. B. sekundäre Mykose, vor allem bei längerer Therapiedauer (> 10 d). Meropenem besitzt ein dem Imipenem nahezu identisches Spektrum, es wird aber nicht renal hydrolysiert.

5.2.5 Aminoglykoside

Aminoglykoside sind Antibiotika mit breitem Wirkungsspektrum, die bei entsprechender Dosierung bakterizid wirken. Sie sind nur parenteral zu applizieren (> Tab. 5.3).

Wirkungsspektrum:

- **Gentamicin** und **Tobramycin** wirken vergleichbar gut gegen Enterobacteriaceae, einen großen Teil der Pseudomonaden und Staphylokokken. Resistente Stämme kommen vor. Tobramycin zeigt zusätzlich eine größere Wirkung gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Enterokokken sind grundsätzlich resistent, ebenso die meisten hämolyisierenden Streptokokken. Mit diesem Wirkungsspektrum sind die genannten Aminoglykoside die entsprechenden Partner bei Kombinationstherapien mit einem Betalaktam-Antibiotikum, d. h. einem Penicillin oder Cephalosporin, bei schweren Infektionen.
- **Amikacin** ist das Aminoglykosid mit der umfassendsten Wirkungsbreite im gramnegativen Bereich. Sämtliche Enterobacteriaceae und Pseudomonaden, zusätzlich Nonfermenter, sog. Nicht fermentierende Stäbchen, werden gehemmt. Resistente Stämme sind dagegen selten. Aufgrund dieses Wirkungsreichs kann Amikacin als Reserve-Aminoglykosid eingestuft

werden, das nur bei schweren Infektionsverläufen kalkuliert oder gezielt eingesetzt werden sollte.

Nebenwirkungen: Wichtige Nebenwirkungen sind die **Otovestibulotoxizität** und die **Nephrotoxizität**. Entscheidend für die toxische Schädigung – z. T. irreversibel – des Hör- und Gleichgewichtsorgans ist die in einer bestimmten Zeiteinheit applizierte Gesamtdosis (kumulative Toxizität; Therapiedauer!). Dagegen wird die Relevanz kurz andauernder hoher Serumspiegel (Spitzenpiegel) heute als gering eingestuft. Dennoch sollte im Normalfall für die i. v. Applikation die Form der Kurzinfusion gewählt werden. Auch die einmalige Applikation der täglichen Gesamtdosis ist möglich. Vorher ist sorgfältig zu dokumentieren, ob bereits eine Hör- oder Gleichgewichtsorganschädigung vorliegt und unter der Therapie klinische Zeichen dafür neu auftreten. Bei langer Therapiedauer besteht außerdem die Gefahr der Nephrotoxizität, wobei es besonders zu Schädigungen der proximalen Tubuli kommt. Diese Schädigungen sind nach Absetzen der Therapie überwiegend reversibel. Die ersten Zeichen einer Nierenschädigung sind Einschränkung der Kreatinin-Clearance und Anstieg von Kreatinin und Harnstoff im Serum. Die Gefahr der Nierenschädigung wird durch die gleichzeitige Gabe von Diuretika, insbesondere Furosemid und Etacrynsäure, gesteigert. Infolge der Nierenschädigung und der damit verminderten Ausscheidung von Aminoglykosiden ist zusätzlich die Gefahr der Otovestibulotoxizität erhöht. Aminoglykoside werden rein renal eliminiert und kumulieren bei Niereninsuffizienz.

Routinemäßig und v. a. bei Anzeichen eingeschränkter Nierenfunktion müssen Aminoglykosid-Serumspiegelkontrollen erfolgen (Probenentnahme am Ende des Applikationsintervalls). Insbesondere der Talspiegel am Ende des Applikationsintervalls zeigt die möglicherweise beginnende Kumulation frühzeitig an. Die potenziellen Gefahren der Aminoglykosid-Therapie dürfen jedoch nicht dazu verleiten, von vornherein unter zu dosieren. Auch sollte die gleichzeitige Gabe anderer otovestibulotoxischer oder nephrotoxischer Substanzen vermieden werden. Mit Ausnahme vitaler Indikationen ist die Gabe in der Gravidität und bei Frühgeborenen kontraindiziert. Die gleichzeitige Gabe von Muskelrelaxanzien kann wegen der neuromuskulär blockierenden Eigenschaften der Aminoglykoside zu schweren Komplikationen führen.

Allergische Reaktionen (auch Exantheme), Granulozytopenien, Thrombozytopenien und Anämien sind seltene Nebenwirkungen der Aminoglykosid-Therapie. Bei der Applikation von Aminoglykosiden ist zu beachten, dass sie nicht in der gleichen Lösung mit Penicillinen und Cephalosporinen gegeben werden dürfen, da sie über Komplexbildung inaktiviert werden.

Tab. 5.3 Aminoglykoside (Dosierung nach Fachinformation, Kinderdosierung auch nach DGPI-Handbuch 2009)

Wirkstoff	Dosierung	Dosierung Kinder
Gentamicin	3–5 mg/kg/d in 1–3 ED	<ul style="list-style-type: none"> • Jugendliche > 12 J.: 3–5 mg/kg/d in 1–3 ED • Kinder 1–11 J.: 5 mg/kg/d in 1–3 ED • Säuglinge 1–11 Mon.: 5–7,5 mg/kg/d in 1–3 ED
Tobramycin	3–5 mg/kg/d in 1–3 ED	<ul style="list-style-type: none"> • Jugendliche > 12 J.: 3–5 mg/kg/d in 1–3 ED • Kinder 1–11 J.: 5 mg/kg/d in 1–3 ED • Säuglinge 1–11 Mon.: 5–7,5 mg/kg/d in 1–3 ED
Amikacin	10–15 mg/kg/d in 1–3 ED, max. 1,5 g	<ul style="list-style-type: none"> • Jugendliche > 12 J.: 10–15 mg/d in 1–3 ED, max. 1,5 g • Kinder 1–11 J.: 10–15 mg/kg/d in 1–3 ED • Säuglinge 1–11 Mon.: 15 mg/kg/d in 1–3 ED
Paromomycin (p. o.)	Darmsterilisation: 1–2 g/d, bei intestinale Amöbenbefall 15–25 (–100) mg/kg/d in 3 ED (max. 3 g)	Bei intestinale Amöbenbefall: 1 Mon.–17 J.: 25–35 mg/kg/d in 3 ED

5.2.6 Nicht resorbierbare orale Aminoglykoside

Paromomycin wird als oral zu applizierendes, nicht resorbierbares Aminoglykosid zur Darmsterilisation gegeben. Indikationen sind präoperative Reduktion der Darmflora sowie Therapie und Prophylaxe der portosystemischen Enzephalopathie. Außerdem ist es zur Therapie des nichtinvasiven Amöbenbefalls des Darmlumens – auch bei Kindern – zugelassen. Bei zu hoher Dosierung oder Entzündung des Darms können auch toxisch wirksame Serumspiegel erreicht werden. Weiterhin sollte die Therapiedauer auf wenige Tage begrenzt werden.

5.2.7 Chinolone (Gyrasehemmer)

Chinolone hemmen die Gyrase bestimmter Bakterienspezies mit bakterizider Wirkung (> Tab. 5.4).

Wirkungsspektrum: **Norfloxacin** erreicht nur geringe Serum- und Gewebespiegel und ist daher nur für die Therapie von Harnwegsinfektionen zugelassen. **Ofloxacin** und **Ciprofloxacin** haben dagegen ein breites Wirkungsspektrum und eine hohe Aktivität (z. T. sehr niedrige MHK-Werte). Bei gramnegativen Bakterien werden neben Enterobacteriaceae, Pseudomonaden und Nonfermentern auch *H. influenzae* und Gonokokken erfasst. Von den grampositiven Bakterien liegen Staphylokokken und Streptokokken mit Ausnahme der Pneumokokken im Spektrum. Zusätzlich sind diese Chinolone auch gegen fakultativ oder obligat intrazelluläre Bakterien wie Brucellen, Yersinien, Mykoplasmen, Rickettsien und Chlamydien sowie Legionellen und Mykobakterien wirksam. **Levofloxacin** und **Moxifloxacin** haben zusätzlich eine sichere Aktivität im grampositiven Bereich, vor allem gegen Pneumokokken, Moxifloxacin auch gegen Anaerobier.

Nebenwirkungen: Das Spektrum der möglichen Nebenwirkungen unterscheidet sich nach den bisher vorliegenden Erfahrungen in der Gesamtinzidenz nicht von dem anderer Antibiotika, auffallend ist allerdings die Priorität von bestimmten Nebenwirkungen bezogen auf Einzelsubstanzen. An wichtigen Nebenwirkungen sind bisher beschrieben: Psychosyndrome und zentrale wie periphere neurologische Ausfälle, Leukopenie, Vaskulitis, Transaminasenerhöhung, Kristallurie, Photodermatose, Verstärkung der Theophyllin- und Coffeinwirkung sowie bei Moxifloxacin Lebertoxizität.

Wegen der Breite des Spektrums sowie der hohen Aktivität, aber auch unter Berücksichtigung der potenziellen Nebenwirkungen, sollten diese Chinolone sowohl in der ambulanten als auch klinischen Therapie nur als Reservesubstanzen eingesetzt werden.

Gyrasehemmer verursachen beim wachsenden Organismus bei Tieren Gelenkknorpelveränderungen. Diese Nebenwirkung wurde bisher beim Menschen jedoch nicht beobachtet. Deswegen kann

Ciprofloxacin und Levofloxacin bei entsprechender Indikation ab einem Alter von 2 Jahren eingesetzt werden.

5.2.8 Makrolidantibiotika

Erythromycin ist ein „Schmalspektrum“-Antibiotikum, das sowohl oral als auch parenteral eingesetzt werden kann. Sein Spektrum umfasst in erster Linie Streptokokken (ausgenommen Enterokokken), Staphylokokken, Chlamydien, Mykoplasmen und Bartonellen. Hier gilt es als Reserve-Antibiotikum. Nebenwirkungen treten nur sehr selten auf, aber viele Wechselwirkungen durch die Hemmung des Abbaus über CYP3A4. Es ist Mittel der 1. Wahl in der Therapie von Pertussis (Keimelimination) und von Legionellen. Bei der Anwendung gegen Staphylokokken ist zu beachten, dass sich unter der Therapie Resistenzen entwickeln können.

Zwei weitere Makrolidantibiotika mit deutlich verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften für die orale Applikation (Bioverfügbarkeit, Serum- und Gewebespiegel etc.) sind **Roxithromycin** und **Clarithromycin**. Wirkungsspektrum und antibakterielle Aktivität sind denen von Erythromycin vergleichbar, z. T. sogar überlegen. Vor allem Clarithromycin hat eine gute Aktivität gegen *Mycobacterium avium* und intracelluläre sowie gegen schnell wachsende Mykobakterien (*M. chelonae*, *M. fortuitum*). Clarithromycin ist auch das Makrolid der Wahl in der Eradikationstherapie von *H. pylori*.

Azithromycin hat ein dem Clarithromycin ähnliches Spektrum, aber eine sehr lange Serumhalbwertszeit.

Eine Übersicht über die Makrolid-Dosierung gibt > Tab. 5.5.

5.2.9 Antibiotika aus verschiedenen Substanzklassen

Tetrazykline

Tetrazykline sind Derivate des **Naphthacens**. Wegen ihres breiten Wirkungsspektrums im grampositiven und gramnegativen Bereich wurden Tetrazykline früher sehr häufig als **Breitbandantibiotika** angewendet. Durch die Entwicklung neuerer bakterizid wirkender Antibiotika (Acylureidopenicilline, moderne Cephalosporine, Aminoglykoside) sind die bakteriostatisch wirksamen Tetrazykline heute zunehmend auf spezielle Indikationsgebiete wie Infektionen mit Mykoplasmen, Rickettsien, Chlamydien, Borrelien, Yersinien und Brucellen beschränkt. In der Therapie anderer Infektionen sollten sie nur noch in Ausnahmefällen zur Anwendung kommen.

Das am häufigsten verwendete **Doxycyclin** kann oral und parenteral appliziert werden. Da Tetrazykline durch di- und trivalente

Tab. 5.4 Chinolone (Dosierung nach Fachinformation, Kinderdosierung auch nach DGPI-Handbuch 2009)

Wirkstoff	Dosierung	Dosierung Kinder
Norfloxacin (p. o.)	800/d in 2 ED	–
Ciprofloxacin (p. o.)	500–1.400 mg/d in 2 ED	Kinder und Jugendliche 2–17 J.: 30–40 mg/kg/d in 2 ED, max. 1,5 g
Ciprofloxacin (i. v.)	800–1.200 mg/d in 2–3 ED	Kinder und Jugendliche 2–17 J.: 20–30 mg/kg/d in 2 ED, max. 1,2 g
Ofloxacin (p. o.)	200–800 mg/d in 2 ED	< 18 J.: Kontraindikation
Levofloxacin (p. o., i. v.)	250–500–1.000 mg/d in 2 ED	• Jugendliche 12–17 J.: 250–500–1.000 mg/d in 1–2 ED • Kinder 2–11 J.: 10–20 mg/kg/d in 2 ED
Moxifloxacin	400 mg/d in 1 ED	< 18 J.: Kontraindikation

Hypophysenhinterlappen

50.1	Einleitung	422	50.4	Therapie des Diabetes insipidus centralis	424
50.2	Ursachen von Diabetes insipidus und SIADH	423	50.5	Therapie des SIADH	425
50.3	Diagnostik	423	50.6	Neurochirurgische Aspekte	426

Kernaussagen

- **Leitsymptome** eines **Diabetes insipidus** sind **Polyurie, Nykturie und Polydipsie**. Zu unterscheiden ist zwischen Diabetes insipidus centralis und renalem Diabetes insipidus.
- Das **Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)** führt zu einer **Hyponatriämie**, die unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Möglich sind leichte asymptomatische Hyponatriämien bis hin zu schweren Hyponatriämien mit zerebralen Krampfanfällen.
- **Patienten mit Diabetes insipidus centralis** müssen genau **über ihre Erkrankung aufgeklärt** und möglichst mit einem **Ausweis versehen** werden, da es sonst u. U. zu **lebensbedrohlicher Dehydratation und Hypernatriämie** kommen kann.
- **Desmopressin** ist das **Mittel der Wahl** zur Behandlung eines **zentralen Diabetes insipidus**.
- Die **Hauptgefahr der Desmopressin-Behandlung** stellt die **Überwässerung** dar. **Besondere Aufmerksamkeit** brauchen somit **Patienten mit gestörtem Durstempfinden**, aber auch **ältere Patienten mit zusätzlicher Prostatahyperplasie**, da sie möglicherweise zur Kontrolle einer zusätzlich bestehenden Pollakisurie eigenmächtig die Desmopressin-Dosis erhöhen.
- Bei **Patienten mit SIADH** wurde üblicherweise eine **Flüssigkeitsrestriktion als erste Therapiemaßnahme** durchgeführt, eine **kochsalzreiche Ernährung ist anzuraten**.
- Als **neue medikamentöse Therapie** steht zur Behandlung des SIADH der Vasopressin-Rezeptorantagonist Tolvaptan zur Verfügung.
- Eine **Therapie mit Tolvaptan** soll unter stationären Bedingungen eingeleitet werden.
- Bei **symptomatischen Hyponatriämien** insbesondere mit neurologischen Auffälligkeiten sind **Intensivüberwachung und i. v. Natriumsubstitution erforderlich**.
- Die **Anhebung und Korrektur des Serumnatriumspiegels** darf **nicht zu schnell** erfolgen, da sonst die **Gefahr** der Ausbildung einer zentralen pontinen **Myelinolyse** besteht.
- Ein **Diabetes insipidus bei Raumforderungen der Sellaregion** erlaubt differenzialdiagnostische Rückschlüsse: Bei Hypophysenadenomen ist er z. B. äußerst selten, bei suprasellären Germinomen hingegen kann er ein Frühsymptom sein. **Postoperativ** tritt ein transienter Diabetes insipidus nach neurochirurgischer Entfernung von **Hypophysenadenomen** häufig auf, bildet sich aber in den meisten Fällen schnell zurück. Bestand der Diabetes insipidus hingegen bei **anderen Tumorentitäten schon präoperativ**, ist mit einer Rückbildung nach der Operation nur in Ausnahmefällen zu rechnen.

50.1 Einleitung

Die **Plasmaosmolalität**, die größtenteils von der Natriumkonzentration bestimmt wird, bewegt sich physiologisch in sehr engen Grenzen (280–304 mosmol/kg). Eine negative Wasserbilanz führt zur **Hypernatriämie**, eine Überwässerung zur **Hyponatriämie**.

Die **Osmoregulation** erfolgt über Osmorezeptoren im Hypothalamus. Bereits ein geringer Anstieg der Plasmaosmolalität über 285 mosmol/kg durch Dursten stimuliert die Osmorezeptoren, die dann die Bildung von **antidiuretischem Hormon (ADH)** auslösen. Das im Hypothalamus produzierte ADH wird über den Hypophysenstiel in den Hypophysenhinterlappen transportiert und dort in sekretorischen Granula gespeichert. Ein vermehrter osmotischer Reiz führt zur Sekretion in die systemische Zirkulation. Ab einer Plasmaosmolalität von ca. 290 mosmol/kg kommt es über

die **Osmorezeptoren** zu einem vermehrten Durstempfinden. Ist die Funktion der Osmorezeptoren gestört wie z. B. gelegentlich nach Operation eines Kraniopharyngeoms, kann es zu schweren Störungen des Durstempfindens kommen.

Auch bei Hypovolämie und inadäquater Hypotonie sowie durch Nikotin, Übelkeit und viele Medikamente (u. a. Neuroleptika, Carbamazepin, Phenytoin, Gentamycin) kommt es zu einer vermehrten ADH-Sekretion. Da Kortisol physiologischerweise die ADH-Freisetzung tonisch inhibiert, kommt es bei einem Hypokortisolismus zu einer vermehrten ADH-Sekretion. Hierdurch kann u. U. ein partieller Diabetes insipidus bei einer Hypophysenvorder- und Hypophysenhinterlappeninsuffizienz maskiert werden und sich nach adäquater Hydrokortisonsubstitution vermehrt manifestieren.

Das **Syndrom der inappropriaten ADH-Sekretion (SIADH)** zeichnet sich durch unphysiologisch hohe ADH-Spiegel aus. Es kommt zu einer Retention von freiem Wasser. Dies führt bei positiver Bilanzierung zu einer Verdünnungshyponatriämie und Hypervolämie mit erhöhter Natriumausscheidung im Urin.

50.2 Ursachen von Diabetes insipidus und SIADH

Ein **Diabetes insipidus centralis** kann **selten familiär** mit einer autosomal dominanten Vererbung bei einer Mutation des Arginin-Vasopressin-Neurophysin-II-Gens (Chromosom 20p13) oder im Rahmen des DIDMOAD-Syndroms (Diabetes insipidus, Diabetes mellitus, Atrophie des N. opticus, Taubheit) vorkommen.

Meist ist er **erworben**:

- In ca. 30 % der Fälle **idiopathisch** (Autoimmungenese?).
- In ca. 16 % der Fälle ist er **Folge von Traumata**.
- In ca. 25 % der Fälle wird er hervorgerufen durch **supraselläre Tumoren und Metastasen** bzw. **entzündliche Erkrankungen** wie Sarkoidose.
- In etwa 20 % der Fälle tritt er – meist passager – **nach neurochirurgischen Eingriffen** auf.

Primäre Adenome des Hypophysenvorderlappens führen praktisch nie zu einem Diabetes insipidus.

- Ein **renaler Diabetes insipidus** ist meist **genetisch bedingt** durch eine Mutation im V2-Vasopressinrezeptor oder im Aquaporin-2-Kanal.
- Auch eine **Lithiumbehandlung** kann gelegentlich einen renalen Diabetes insipidus verursachen.

Die Quelle der erhöhten ADH-Sekretion beim **SIADH** kann

- orthotop sein (Stimulation durch **Medikamente**) oder
- ektop bei **Tumoren** (z. B. Bronchialkarzinom).
- Aber auch andere Erkrankungen wie eine **Subarachnoidalblutung**, eine **Enzephalitis** sowie **nichtmaligne Lungenerkrankungen** (Tuberkulose, Aspergillose, Sarkoidose) können zum SIADH führen.

50.3 Diagnostik

50.3.1 Diabetes insipidus

Leitsymptome eines Diabetes insipidus sind

- Polyurie (> 2,5–3 l/d),
- Nykturie und
- Polydipsie.

Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind

- ein Diabetes mellitus,
- eine Hyperkalzämie,
- polyurische Nierenerkrankungen mit und ohne Hypokaliämie sowie
- eine psychogene Polydipsie.

Als Faustregel gilt

Bei **erhöhter Trinkmenge und erhöhter 24-h-Urinausscheidung** sollte zunächst morgens nüchtern die **Bestimmung von Serumnatrium und Serumosmolalität** zusammen mit der **Urinosmolalität aus einem Spontanurin** erfolgen.

Serum- und Urinosmolalität

- Liegen die Serumwerte im Normbereich und zeigt sich eine Urinosmolalität von > 700 mosmol/kg ist ein klinisch relevanter Diabetes insipidus ausgeschlossen.
- Ist die Serumosmolalität erhöht (> 300–304 mosmol/kg) mit entsprechend erhöhtem Natrium und die Urinosmolalität hierzu inadäquat niedrig (< 600–700 mosmol/kg), so sollte zur weiteren Abklärung ein Durstversuch erfolgen, der grundsätzlich unter stationären Bedingungen durchgeführt wird.

Neben der Ausscheidung sind **Urin- und Serumosmolalität** vor und nach dem Durstversuch die **entscheidenden diagnostischen Parameter**. Eine Bestimmung der endogenen ADH-Spiegel ist nur in seltenen Ausnahmefällen erforderlich.

- Während Gesunde nach 12- bis 15-stündigem Dursten ihre Urinosmolalität auf 800–1200 mosmol/kg steigern können, haben Patienten mit Diabetes insipidus meist eine **maximale Urinosmolalität** von < 300 mosmol/kg.

CAVE

Bei diesen Patienten muss der **Durstversuch** oft schon nach wenigen Stunden wegen der **massiven Volumendepletion** abgebrochen werden.

Differenzialdiagnose zentraler versus renaler Diabetes insipidus

Legt der Verlauf des Durstversuchs einen Diabetes insipidus nahe, sollten zur **Differenzialdiagnose** zwischen zentralem und renalem Diabetes insipidus am Ende des Durstversuchs 4 µg **Desmopressin** (Minirin®) s. c. verabreicht werden. Bei zentraler Störung kommt es nach 2–3 h zu einem deutlichen Anstieg der Urinosmolalität.

CAVE

Differenzialdiagnostische Probleme kann eine ausgeprägte **psychogene Polydipsie** machen, da **bei langer Dauer** die **Konzentrationsfähigkeit des Urins eingeschränkt** sein kann (nach Dursten Urinosmolalität zwischen 400 und 700 mosmol/kg) und häufig **nach Miniringabe zunächst kein wesentlicher Anstieg** erfolgt. In diesen Fällen kann ein **NaCl-Belastungsversuch erforderlich** sein, evtl. mit zusätzlicher Bestimmung der endogenen ADH-Spiegel.

Ist ein **zentraler Diabetes insipidus** nachgewiesen, ist eine **ätiologische Klärung** zwingend geboten. Hierbei muss durch eine Kernspintomographie der Sellaregion eine Raumforderung in diesem Bereich ausgeschlossen werden.

50.3.2 Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

Das **Leitsymptom** des SIADH stellt die **Hyponatriämie** dar, deren klinische Zeichen sehr unterschiedlich sind. Das Spektrum reicht von leichter asymptomatischer Hyponatriämie bis zu schweren Hyponatriämien (< 120 mmol/l) mit zerebralen Krampfanfällen.

Wesentliche **Differenzialdiagnosen** der Hyponatriämie müssen ausgeschlossen bzw. überprüft werden. Hierzu zählen

- Herzinsuffizienz mit Ödemen,
- Hypovolämie,
- Nierenerkrankung,

- Diuretikaeannahme und
- endokrine Erkrankungen (Nebenniereninsuffizienz, Hypothyreose).

Als Faustregel gilt

Ein **Patient mit SIADH** zeigt bei **Normo- bzw. geringer Hypervolämie** eine **erhöhte Natriumausscheidung** von über 20 mmol/l. Bei **lange verlaufendem SIADH** führt die vermehrte Natriurese zu einem **absoluten Natriummangel**, der ggf. substituiert werden muss.

Lässt sich die Diagnose im Rahmen der Abklärung der Hyponatriämie nicht eindeutig sichern, so kann **im Einzelfall** ein **Wasserbelastungstest** erforderlich werden und evtl. zusätzlich die gleichzeitige Bestimmung von ADH und Osmolalität im Plasma.

Eine **besondere Differenzialdiagnose des SIADH** stellt die **Hyponatriämie bei zerebralem Salzverlustsyndrom** dar. Hier kommt es meist im Rahmen von Subarachnoidalblutungen zur verstärkten Natriurese mit gleichzeitigem Volumenmangel, sodass im Gegensatz zum SIADH eine Hypovolämie vorliegt. Die Ursache dieser offensichtlich zentral ausgelösten Natriurese ist nicht eindeutig geklärt, vermutet wird ein Zusammenspiel humoraler Faktoren (Katecholamine, ANP, BNP) und renaler Natriurese im Rahmen von Blutdrucksteigerungen.

50.4 Therapie des Diabetes insipidus centralis

50.4.1 Konservative Therapie

Liegt ein **milder zentraler Diabetes insipidus** vor mit Trinkmengen < 4 l/d und nur geringer Nykturie, sodass die Patienten subjektiv kaum eine Beeinträchtigung verspüren (insbesondere bei längerem Verlauf), kann **im Einzelfall auf eine medikamentöse Behandlung verzichtet** werden.

CAVE

Die **Patienten** müssen aber **genau über ihre Erkrankung aufgeklärt** und möglichst **mit einem Ausweis versehen** werden, da es sonst **bei schweren Erkrankungen** z. B. mit Bewusstlosigkeit zu **lebensbedrohlicher Dehydratation und Hyponatriämie** kommen kann.

Eine **psychogene Polydipsie** sollte **keinesfalls medikamentös behandelt** werden. Nach eindeutiger Klärung der Diagnose steht hier eine psychotherapeutische Abklärung und ggf. Therapie ganz im Vordergrund. Die Prognose ist grundsätzlich günstig.

50.4.2 Medikamentöse Therapie

Desmopressin

Desmopressin (Minirin®), ein synthetisches Analogon von Arginin-Vasopressin, stellt das **Mittel der Wahl** zur Behandlung eines zentralen Diabetes insipidus dar. Desmopressin bindet nur an den antidiuretischen V2-Vasopressinrezeptor und hat somit keine direkten Wirkungen auf die Kreislaufregulation. Darüber hinaus hat es eine deutlich verlängerte Halbwertszeit (ca. 78 Min.).

In Deutschland verfügbare Desmopressin-Präparate sind in > Tab. 50.1 zusammengefasst.

Bis vor einigen Jahren war die **intrasnale Gabe** mit einer Bioverfügbarkeit von ca. 3–4 % der applizierten Dosis die Standardtherapie.

- Die Dosis muss **individuell titriert** werden, da insbesondere bei transsphenoidal operierten Patienten die Resorption über die Nasenschleimhaut stark eingeschränkt sein kann und daher unterschiedliche Dosierungen erforderlich sind.
 - Bei normaler Nasenschleimhaut erzeugt die Gabe von 10–20 µg Desmopressin intranasal einen antidiuretischen Effekt der 10–12 h anhält, sodass eine 1- bis 2-malige Tagesdosis ausreichend ist.
- Alternativ erfolgt in letzter Zeit zunehmend die **orale Substitution** mit Minirin®-Tabletten. Wegen der **sehr niedrigen und stark schwankenden Bioverfügbarkeit** muss auch hier die Dosis individuell ermittelt werden. Sie schwankt zwischen $2 \times 0,05 \text{ mg/d}$ und $3 \times 0,4 \text{ mg/d}$.

Bei **parenteraler Verabreichung** ist eine s. c. Gabe bzgl. der antidiuretischen Wirkung einer i. v. Applikation deutlich überlegen. In der Regel ist die s. c. Gabe in einer Dosis zwischen 1 und 4 µg für einen Zeitraum von 6–24 h ausreichend.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen durch die Substitution mit Desmopressin sind gering.

Sehr selten kommt es anfangs zu

- Kopfschmerzen,
- Übelkeit und
- kolikartigen Bauchschmerzen.
- **Gelegentlich** treten zu Beginn der intranasalen Gabe lokale Schleimhautreizungen in der Nase auf, die sich in fast allen Fällen nach wiederholter Applikation zurückbilden.

CAVE

Bei **länger anhaltendem Schwindel mit Kopfschmerzen und Übelkeit** sollte immer eine **Hyponatriämie durch Desmopressin-Überdosierung** ausgeschlossen werden.

Therapiekontrolle

Als Faustregel gilt

Die **Hauptgefahr der Desmopressin-Behandlung** stellt die **Überwässerung** dar.

Tab. 50.1 In Deutschland verfügbare Desmopressin-Präparate

• Minirin® parenteral (zur i. v., s. c. und i. m. Gabe)	1 Ampulle enthält 1 ml mit 4 µg
• Minirin® • Desmotabs® • Nocutil	1 Tbl. enthält jeweils 0,1 oder 0,2 µg Desmopressinacetat
• Minirin® Nasenspray • Nocutil® Nasenspray • Desmopressin TAD® Nasenspray • Desmogalen® Nasenspray • Desmospray Nasenspray	1 Sprühstoß enthält jeweils 10 µg Desmopressinacetat/0,1 ml (1 Flasche enthält 5 ml mit 500 µg Desmopressinacetat)
• Minirin® Rhinyle	0,1 ml enthält 10 µg Desmopressinacetat (1 Flasche enthält 2,5 ml und 2 Rhinyle)

Eine **Überwässerung** tritt auf, wenn zusätzlich zum zentralen Diabetes insipidus eine **Störung des Durstempfindens** auftritt und die Patienten im Verhältnis zu ihrer durch die Desmopressin-Gabe reduzierten Ausscheidung zu viel Flüssigkeit zuführen.

CAVE

Eine ähnliche Problematik entsteht, wenn **Patienten mit psychogener Polydipsie fälschlicherweise mit Desmopressin behandelt** werden. Es kann dann zu **ausgeprägten Hyponatriämien mit schwerwiegenden Nebenwirkungen** kommen (Übelkeit, Somnolenz, Krampfanfälle).

- Bei wachen kooperativen Patienten ohne zusätzliche Störungen der Osmoregulation wird die **Desmopressin-Dosis der Menge der Urinausscheidung** (insbesondere Häufigkeit der Nykturie) **angepasst**.
- Darüber hinaus wird in den ersten Tagen bis Wochen das **Körpergewicht kontrolliert**.

Bei **erschwerter Einstellung** kann ambulant die frühmorgendliche Serumnatriumkonzentration und die zugehörige Urinosmolalität überprüft werden. Diese beiden Parameter liefern unter ambulanten Bedingungen relativ zuverlässige Anhaltspunkte, ob die abendliche Desmopressin-Dosierung ausreichend war.

Patienten, bei denen zusätzlich zum zentralen Diabetes insipidus ein **Defekt der Osmorezeptoren** vorliegt (gelegentlich nach Operation suprasellärer Raumforderungen), sollten unbedingt unter stationären Bedingungen eingestellt werden.

- Da bei diesen Patienten das **Durstempfinden gestört** ist, müssen Einfuhr und Körpergewicht anfangs täglich kontrolliert werden und
- es muss eine Schulung über eine regelmäßige Flüssigkeitszufuhr erfolgen.
- Je nach Compliance der Patienten sind u. U. auch nach der Einstellung häufige Kontrollen des Serumnatriums notwendig.

CAVE

Bei **älteren Patienten** mit zentralem Diabetes insipidus und zusätzlicher Prostatahypertrophie kann **zusätzlich zur Polyurie auch eine Pollakisurie** bestehen. Dieser Unterschied muss den Patienten genau erklärt werden, da gelegentlich selbstständig die abendliche Desmopressin-Dosis zur Beseitigung der Pollakisurie erhöht wird, was zu einer langsamen Überwässerung mit erheblicher Hyponatriämie führen kann.

Die Behandlung eines zentralen Diabetes insipidus mit Desmopressin kann bei Vorliegen einer **Schwangerschaft** bzw. in der **Stillzeit** ohne Probleme fortgeführt werden, die Dosis wird nach den o. g. klinischen Kriterien und evtl. Kontrollen des Serumnatriums und der Urinosmolalität angepasst.

Arginin-Vasopressin

Arginin-Vasopressin (Pitressin®) steht zur parenteralen Gabe (i. v., s. c., i. m.) zur Verfügung, **wegen erheblicher Nebenwirkungen** insbesondere auf die Blutdruckregulation wird es aber zur Behandlung des zentralen Diabetes insipidus **kaum noch eingesetzt**.

50.4.3 Behandlung mit Nicht-ADH-Derivaten

Vor Einführung des Desmopressins erfolgte gelegentlich die Therapie des zentralen Diabetes insipidus mit **Carbamazepin**, **Chlorpropamid** und **Clofibrat**. Diese Behandlung war bei den meisten Patienten **unzureichend** und ist heute **weitgehend verlassen** worden.

Der **renale Diabetes insipidus** wird mit **Thiaziddiuretika** und/oder **Chlorthalidon** behandelt bei zusätzlicher **Kochsalzrestriktion**. Die Einstellung kann im Einzelfall sehr problematisch sein.

50.5 Therapie des SIADH

50.5.1 Konservative Therapie

Grundsätzlich richtet sich die Behandlung des SIADH nach der zugrunde liegenden Ursache, dem Ausmaß der Hyponatriämie und der hierdurch bedingten klinischen Symptomatik.

- Ist die vermehrte ADH-Bildung **Folge einer medikamentösen Therapie**, muss z. B. überlegt werden, ob die Behandlung abgesetzt oder geändert werden kann.
 - Dies ist bei einer psychiatrischen Medikation (Neuroleptika, Antidepressiva) nur selten möglich.
 - Eine antiepileptische Therapie mit Carbamazepin, die zu einem erheblichen SIADH führen kann, kann aber u. U. auf Phenytoin umgesetzt werden.
- Liegt der Hyponatriämie eine **NNR-Insuffizienz** zugrunde, führt eine **adäquate Hydrokortisonsubstitution** rasch zu einem Ausgleich der Elektrolytstörung.
- Bei **paraneoplastischer ADH-Produktion**, z. B. aufgrund eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms, steht die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund.

Solange keine schwerwiegenden Allgemeinsymptome, insbesondere keine neurologischen Komplikationen (Somnolenz, Krampfanfälle) auftreten und das Serumnatrium nicht < 120 mmol/l abgefallen ist, stellt eine **Flüssigkeitsrestriktion** (< 1.000 ml/d) die **erste Therapiemaßnahme** dar. Hierdurch kommt es über die negative Bilanz zu einer langsamen Korrektur des Serumnatriums. Da bei den meisten Patienten mit chronischem SIADH aber zusätzlich ein absoluter Natriummangel besteht, ist in dieser Phase eine **kochsalzreiche Ernährung anzuraten**.

50.5.2 Medikamentöse Therapie

Als Faustregel gilt

Bei **symptomatischen Hyponatriämien** insbesondere mit **neurologischen Auffälligkeiten** und in aller Regel auf < 120 mmol/l erniedrigtem Serumnatrium, ist zumindest in der Anfangsphase eine **Intensivüberwachung** erforderlich.

Natriumsubstitution

Zudem muss in dieser Situation eine **i. v. Natriumsubstitution** erfolgen. Hierzu müssen höherprozentige NaCl-Lösungen verwendet werden (meist 3–10 % NaCl-Lösungen).

- Werden diese Lösungen langsam unverdünnt infundiert, sollte dies über einen zentralen Venenkatheter erfolgen.

- Ist die Anlage eines ZVK nicht möglich, kann eine niedrigprozentige NaCl-Lösung zur peripheren Infusion selbst hergestellt werden z. B. durch Zugabe von 100 ml 10-prozentigem NaCl zu 1 l 0,9-prozentiger Kochsalzlösung.

Zusätzlich zur NaCl-Gabe, kann besonders bei **deutlicher Hypervolämie** die Verabreichung eines **Schleifendiuretikums** hilfreich sein. Hierdurch wird eine im Verhältnis zur Natriurese verstärkte Wasserausscheidung verursacht, da die Schleifendiuretika die ADH-Wirkung vermindern. Eine ein- bis zweimalige Gabe von z. B. 10–20 mg **Furosemid** ist für diesen Effekt ausreichend.

Risiko zentrale pontine Myelinolyse

CAVE

Hauptgefahr einer i.v. Kochsalzsubstitution ist ein **zu schneller Anstieg des Serumnatriums**. Dies kann zu der gefürchteten zentralen pontinen Myelinolyse führen mit einer schwerwiegenden Hirnstammschädigung bis hin zur beatmungspflichtigen, partiell irreversiblen Tetraparese.

Das Serumnatrium sollte maximal um 0,5–1 mmol/h angehoben werden und im Lauf von 24 h nicht um mehr als 15–20 mmol.

Neben einer zu schnellen Korrektur des Serumnatriums stellen das Ausmaß der Hyponatriämie und die Dauer ihres Bestehens weitere **Risikofaktoren** für die Entwicklung einer pontinen Myelinolyse dar.

Als Faustregel gilt

Bei **lang bestehender Hyponatriämie mit geringer Symptomatik** sollte die **Korrektur sehr langsam** erfolgen mit max. 10 mmol/24 h.

Eine pontine Myelinolyse tritt **häufiger bei Frauen** und **bei alkoholkranken Patienten** (meist im Rahmen eines Entzugs) auf.

50.5.3 Zusätzliche Therapien

Der größte Teil der Patienten mit einem akuten oder chronischen SIADH kann mit den genannten Maßnahmen relativ problemlos rekompensiert werden. Gelingt dies nicht innerhalb von 1–2 d bzw. bei Rezidiven, müssen zusätzliche Therapieformen erwogen werden. Zu nennen sind hier **Lithiumcarbonat** und **Demeclocyclin**, die die renale ADH-Wirkung an den Sammelrohren herabsetzen und damit die Wasserdiurese steigern.

- **Lithium** muss bei geringer Wirksamkeit in relativ hohen Dosen von 3–4 × 300 mg/d eingesetzt werden (mit Spiegelmessungen, um eine Überdosierung zu vermeiden).
- **Demeclocyclin** dagegen ist in einer Dosis von 2 × 300–600 mg/d besser wirksam.
- Demeclocyclin ist **in Deutschland nicht mehr zugelassen** und muss über die **internationale Apotheke** bezogen werden.
- Auch die Gabe von 30 g **Harnstoff** in 100 ml Wasser einmal täglich erhöht über eine vermehrte Ausscheidung von freiem Wasser die Natriumkonzentration im Serum.

In den letzten Jahren sind **Vasopressin-Antagonisten** in Studien untersucht worden.

- **Conivaptan** ein nichtselektiver Vasopressin-Antagonist, der sowohl den V1- als auch den V2-Rezeptor blockiert, ist in den

USA bei stationären Patienten mit SIADH zur i. v. Gabe zugelassen.

- Orale selektive V2-Rezeptorantagonisten wie **Tolvaptan**, **Lixivaptan** und **Satavaptan** sind ebenfalls erfolgreich in Studien untersucht worden, aber noch nicht zugelassen.

Durch die selektive Hemmung des V2-Rezeptors kommt es zu einer alleinigen vermehrten Ausscheidung von freiem Wasser ohne zusätzliche Natriurese oder Kaliurese und zu einem signifikanten Anstieg des Serumnatriums.

Die derzeit vorliegenden Studien erlauben noch keine endgültige Beurteilung des klinischen Nutzens dieser Substanzen.

50.6 Neurochirurgische Aspekte

Der Nachweis eines Diabetes insipidus bei **Tumoren der Sellaregion** erlaubt differenzialdiagnostische Rückschlüsse.

- Bei den häufigen Hypophysenadenomen wird ein Diabetes insipidus äußerst selten beobachtet (> Tab. 50.2), sodass bei Auftreten eines Diabetes insipidus andere Differenzialdiagnosen zu erwägen sind.
- Ein Diabetes insipidus fehlt bei suprasellären Germinomen (ektope Pinealome) nur selten.

BEACHTEN

Ein **Diabetes insipidus** kann **bei Germinomen als Frühsymptom** auftreten, bevor der kernspintomographische Nachweis gelingt. Entsprechend sind bei Patienten mit Diabetes insipidus ungeklärter Ätiologie **regelmäßige kernspintomographische Kontrollen** erforderlich.

- Auch bei der **lymphozytären Hypophysitis**, der ein Autoimmungeschehen zugrunde liegt, und bei **sellären Metastasen** besteht häufig ein Diabetes insipidus.
- Bei **Kraniopharyngeomen** ist der Diabetes insipidus als klinisches Symptom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weithin bekannt, die Häufigkeit des initialen Diabetes insipidus liegt jedoch nur im Bereich von 15 %.

Tab. 50.2 Raumfordernde Prozesse der Hypophysen- und Hypothalamusregion als Ursache der HHL-Insuffizienz

	Häufigkeit der HHL-Insuffizienz
Hypophysenadenome	+
Kraniopharyngeome	++
Germinome	+++
Optiko-hypothalamische Gliome	+
Supraselläre Meningeome	+
Lymphozytäre oder granulomatöse Hypophysitis	++
Zysten der Rathke-Tasche	+
Pars-intermedia-Zysten (Synonym: hypophysäre Kolloidzysten)	+
Metastasen	++
Clivuschordome	+
Chondrosarkome	+
Arachnoidalzysten	+
+ = selten, ++ = relativ häufig, +++ = sehr häufig	

71.8.2 Herpes simplex

Klinisches Bild

Herpes labialis mit tiefen Ulzerationen und Hämorrhagien, zum Teil auf die Gesichtshaut und die Wangenschleimhaut übergreifend. Auch unregelmäßig begrenzte Ulzerationen im Rachen und an der Rachenhinterwand deuten auf HSV hin.

Genitale, perianale und rektale Ulzerationen werden durch HSV-2 hervorgerufen und haben ohne Therapie eine schlechte Heilungstendenz.

Therapie

Bei unkomplizierter Infektion und gutem Immunstatus ($CD4 > 200/\mu l$) kann ein Versuch mit **lokaler Applikation** von Aciclovir-Creme vorgenommen werden, die aber nur in frühen Stadien wirksam ist.

Eine **orale** Therapie erfolgt mit **Aciclovir** $5 \times 200\text{--}400\text{ mg/d}$ oder **Valaciclovir** $2 \times 500\text{ mg/d}$, alternativ auch **Famciclovir**.

Bei **chronischen urogenitalen Ulzerationen**, muss Aciclovir in einer Dosis von $3 \times 10\text{ mg/kg KG/d i.v.}$ zugeführt werden.

Eine **Dauerprophylaxe** ist bei häufigen Rezidiven notwendig. Sie beinhaltet die Gefahr einer Resistenzentwicklung.

Als Alternative bei Aciclovir-Unverträglichkeit oder -Resistenz kommt die intravenöse Gabe von Foscarnet infrage.

71.8.3 Herpes Zoster

Klinisches Bild

Typisches Krankheitsbild mit extrem schmerzhaften Hautbläschen mit Hämorrhagien, die in der Verteilung praktisch immer unilateral einem Dermatom folgen. In schwereren Fällen können mehrere Dermatome betroffen sein. Die typischen Schmerzen können bereits Tage vor dem Ausbruch der Hautläsionen auftreten.

Therapie

Therapie der Wahl ist **Aciclovir** $5 \times 800\text{ mg/d}$ oder **Valaciclovir** $3 \times 1.000\text{ mg/d}$, alternativ auch das teurere **Famciclovir**.

Für **schwere Fälle** oder **Zoster im Gesichtsbereich**, z. B. Zoster ophthalmicus, sollte Aciclovir $3 \times 15\text{ mg/kg KG/d}$ als Infusion gegeben werden.

MERKE

! Von eminenter Bedeutung ist der frühzeitige **ausreichende Einsatz von Analgetika** und evtl. zusätzlich z. B. trizyklischer Antidepressiva oder oraler Antiepileptika über Wochen mit dem Ziel der kompletten Schmerzfreiheit.

Der Einsatz von **Brivudin** (Zostex®) ist bei immunsupprimierten Patienten nicht durch die Zulassung gedeckt, kann bei HIV-Patienten ohne onkologische Therapie aber in begründeten Ausnahmefällen zur Frühtherapie des Herpes zoster erwogen werden. Auch die Kontraindikation gegen die gleichzeitige Therapie mit Flucytosin (etwa bei Kryptokokkeninfektion) muss zwingend beachtet werden.

Als Faustregel gilt

Möglichst früher antiviraler und analgetischer **Therapiebeginn** reduziert das Risiko der Post-Zoster-Neuralgie.

71.9 Infektionen durch Bakterien

HIV-Infizierte erleiden überproportional häufig **bakterielle Pneumonien**. Die häufigsten Erreger sind Pneumokokken, aber auch Staphylococcus aureus, Haemophilus etc. kommen vor.

! **Staphylococcus aureus** spielt besonders in den Spätstadien eine Rolle, wenn Leukopenien die Infektion mit diesem Erreger begünstigen.

Als Faustregel gilt

Besonders bei Chemotherapie, vor allem bei Unterschreiten von $750\text{ Granulozyten}/\mu l$ durch weitere myelosuppressive Substanzen kann die zulassungskonforme **G-CSF-Gabe** erwogen werden.

Wenn mit oder ohne Leukopenie bakterielle Infektionen auftreten, richtet sich die antibiotische Therapie nach dem Resistenzmuster des isolierten Keims.

71.9.1 Mycobacterium tuberculosis

Klinisches Bild

Eine Tuberkulose kann bei HIV-Infizierten schon bei relativ gutem Immunstatus auftreten und ist eine AIDS-definierende Erkrankung. Eine Besonderheit bei Immunsupprimierten ist die **häufige extrapulmonale Lokalisation**, vor allem in Lymphknoten, Leber und Milz. Eine tuberkulöse Meningitis ist nicht selten.

CAVE

! Bei fortgeschrittenem zellulärem Immundefekt fällt selbst bei florider Tuberkulose der **Tuberkulin-Hauttest negativ** aus. Auch Interferon-Gamma-Release-Assays (IGRA) sind in dieser Situation weniger zuverlässig.

! Die Tendenz zur **Dissemination** und zur **Miliartuberkulose** ist bei HIV-infizierten Patienten verstärkt.

Therapie

In Mitteleuropa ist die Tuberkulose mit den klassischen Tuberkulostatika derzeit noch gut behandelbar. Die Häufigkeit der in den USA und einigen Entwicklungsländern sowie in Osteuropa beobachtete multiresistenten Tuberkulose (MDR und XDR) nimmt aber auch in Mitteleuropa langsam zu. Auch aus diesem Grund sollte bei jedem isolierten Keim eine **Resistenzprüfung** vorgenommen werden.

Bei guter Adhärenz der Patienten und ausreichend langer Behandlung ist die Heilungsrate der Tuberkulose auch bei HIV-Infektion sehr gut.

In den ersten 2 Mon. wird, sofern keine Medikamentenresistenz vorliegt, eine **Vierfachkombination** mit **Isoniazid** – immer mit Substitution von Vitamin B₆ –, **Rifampicin**, **Ethambutol** und **Py-**

razinamid angewendet. Zur Verringerung von Wechselwirkungsproblemen kann Rifampicin durch Rifabutin ersetzt werden.

Die gesamte **Behandlungsdauer** beträgt wie bei HIV-negativen Patienten

- bei unkomplizierter Lungen- oder Lymphknotentuberkulose 6 Mon.,
- bei unkompliziertem sonstigen extrapulmonalem Befall 6–9 Mon.,
- bei Lungentuberkulose mit positivem Sputum nach 2 Mon. mind. 9 Mon., davon mind. 6 Mon. nach dokumentierter Sputumkonversion sowie
- bei ZNS-, Knochen- und/oder Gelenkbeteiligung 9–12 Mon.

Um eine Ausbreitung multiresistenter Mykobakterien zu verhindern, ist die Überwachung und Einhaltung von Therapierichtlinien der Tuberkulose durch die behandelnden Ärzte in **Zusammenarbeit mit dem Gesundheitsamt** dringend erforderlich.

Nebenwirkungen

Relativ oft ergeben sich Probleme durch unerwünschte Nebenwirkungen, z. B. Transaminasenanstieg bei Rifampicin und Isoniazid, periphere Neuropathien (Isoniazid), Cholestase (Rifampicin). In solchen Fällen muss eine andere wirksame Kombination, je nach Resistenzmuster, gewählt werden.

Rifampicin und weniger ausgeprägt **Rifabutin** führen zu **starken Interaktionen** mit den meisten antiretroviralen Medikamentenkombinationen.

71.9.2 Atypische Mykobakterien

Klinisches Bild

Atypische, fakultativ pathogene Mykobakterien sind besonders in den Spätstadien der HIV-Infektion (CD4-Zellen < 100/μl, meist < 50/μl) ein zunehmendes Problem. Sie sind vor allem verantwortlich für

- chronische Fieberzustände,
- Gewichtsabnahme unklarer Genese bis hin zum Wasting Syndrom und
- Diarrhö.

Regelhaft tritt eine normo- bis hypochrome Anämie auf. Häufig findet sich auch eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Serum.

Diagnostik

Die Diagnose erfolgt durch einen **mikroskopischen** oder **kulturellen Erregernachweis**. Häufigste Erreger sind Mycobacterium avium-intracellulare (MAI), jedoch kommen auch eine Reihe weiterer Erreger wie Mycobacterium kansasii, xenopii, chelonae oder genavense vor.

Sie werden besonders häufig aus Blutkultur, Leber- und Lymphknotenbiopsaten sowie aus Sputum, Stuhl und Bronchiallavage isoliert.

Die Anzucht und Identifizierung atypischer Mykobakterien nimmt z.T. Wochen in Anspruch. Teilweise sind inzwischen schnellere molekularbiologische Methoden verfügbar.

Als Faustregeln gelten

- Der Erregernachweis von atypischen Mykobakterien aus Sputum und Stuhl ohne klinische Symptomatik ist oft lediglich Ausdruck einer Kolonisation, **nicht einer behandlungsbedürftigen Krankheit**.
- Wird der Erreger aus **primär sterilen Materialien** wie Knochenmark, Blut oder Leberpunktat isoliert, handelt es sich um einen eindeutig pathologischen Befund.

Therapie

Die Standardtherapie der Tuberkulose ist bei atypischen Mykobakterien häufig ineffektiv. Für eine ganze Reihe von Antibiotika gibt es Effektivitätsnachweise. Nach Möglichkeit ist eine Untersuchung der Resistenz empfohlen, mindestens eine Zweier- bis Dreierkombination ist üblicherweise notwendig.

Standardtherapie für MAI ist die Kombination von **Clarithromycin** 2 × 500 mg/d, **Ethambutol** 15 mg/kg KG/d und evtl. zusätzlich **Rifabutin** 300 mg/d. Aufgrund der möglichen z. T. ausgeprägten **Interaktionen** kann auf Azithromycin ausgewichen werden. Nur bei schwerer Immunsuppression und hoher Mykobakterienlast sind zusätzliche Medikamente wie Aminoglykoside oder Fluoroquinolone zu erwägen.

Für die Akutbehandlung in den ersten 2 Mon. kann evtl. eine höhere Clarithromycin-Dosis von 2 g/d verwendet werden. Die Therapie wird bis zum Erreichen von Beschwerdefreiheit bei gleichzeitig stabiler Immunrekonstitution fortgeführt.

71.10 Prophylaxe opportunistischer Infektionen

Als Faustregel gilt

Epidemiologische Untersuchungen haben ergeben, dass das Risiko für eine opportunistische Infektion statistisch hochsignifikant ansteigt, wenn eine Helferzellzahl von 200/μl unterschritten ist.

Ideale Voraussetzungen für die Prophylaxe bieten opportunistische Infektionen, die häufig und gut verhinderbar sind und deren medikamentöse Prophylaxe ein vertretbares Nebenwirkungsspektrum hat.

Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie

Unter diesen Gesichtspunkten sind bereits frühzeitig Versuche unternommen worden, die führende opportunistische Infektion, die PJP, medikamentös zu verhindern. **Mittel der Wahl** ist heute **Cotrimoxazol** 960 mg jeden 2. d oder 3 ×/Wo.

Diese hochwirksame Prophylaxe hat folgende **Vorteile**:

- Gute Adhärenz der Patienten
- Verhindert weitere bakterielle Infektionen
- Nachgewiesene Wirksamkeit auch gegen die zerebrale Toxoplasmose

Die **Nachteile** bestehen in den unerwünschten Wirkungen, vor allem Allergien durch den Sulfonamidanteil und Leukopenie, speziell in Verbindung mit anderen myelosuppressiven Substanzen.

Eine **Alternative** ist die Inhalation von **Pentamidin-Isethionat** 300 mg 1 ×/Mon. Üblicherweise werden dazu ein Vernebler, z. B. Respigard II, und ein Inhalationsgerät mit Druckluft benutzt.

Nachteile des Pentamidin-Aerosols sind

- geringere Effektivität als Cotrimoxazol,
- Erschwerung der Diagnose einer Durchbruch-PJP,
- sehr selten mögliche Dissemination von Pneumozysten unter Aussparung der Lunge und
- keine Wirksamkeit gegen andere Erreger, vor allem nicht gegen Toxoplasmen.

Nicht zuletzt sprechen die höheren Kosten gegen eine solche Prophylaxe.

Eine weitere **Alternative** könnte **Dapson** 100 mg/d sein.

Toxoplasmose

Cotrimoxazol führt zur Reduktion der Inzidenz der Toxoplasmose, ebenso ist dies bekannt für **Pyrimethamin**.

Mykobakterien-Infektionen

In größeren Studien in den USA hat sich die Gabe von **Rifabutin** wie auch von **Azithromycin** und **Clarithromycin** zur Prophylaxe der atypischen Mykobakteriose bei Patienten mit schwerem zellulärem Immundefekt als wirksam erwiesen. Für Patienten mit CD4-Helferzellen < 75/l wird Azithromycin 1.200 mg 1 ×/Wo. eingesetzt (2 Tbl. Ultrleon® 600 mg, bei problematischer Kostenübernahme durch die GKV auch 1.250 mg mit Generika möglich).

CMV-Infektion

Eine Primärprophylaxe wird aus Gründen von Kosten, Resistenzentwicklung und nicht nachweisbarem Überlebensvorteil nicht empfohlen. Eine Sekundärprophylaxe mit **Valganciclovir** 1 × 900 mg/d nach Akuttherapie der opportunistischen Infektion kann bei konsequenter antiretroviraler Therapie mit Anstieg der CD4-Zellen auf 100–200/μl etwa 6 Mon. nach Erreichen dieses Immunstatus beendet werden, sofern kein aktiver Organbefall mehr vorliegt. Eine augenärztliche Beurteilung ist obligat!

71.11 Medikamenteninteraktionen

Zur Behandlung der primären Virusinfektion, vor allem jedoch zur Prophylaxe und Therapie opportunistischer Infektionen und Tumoren erhalten HIV-/AIDS-Patienten z. T. große Mengen verschiedener Pharmaka. Daraus resultiert das große Problem potenzieller Medikamenteninteraktionen. Solche Interaktionen können im Bereich

- der Resorption,
- der Verteilung,
- der Verstoffwechselung und
- der Ausscheidung bestehen.

Wie bei jeder Therapie hat der Arzt eine **Nutzen-Risiko-Analyse** vorzunehmen. Dazu ist die genaue Kenntnis der Pharmakologie und des Nebenwirkungsprofils der einzelnen Substanzen notwendig, da sich Wirkungsverstärkungen wie auch Wirkungsabschwä-

chungen ergeben und sich unerwünschte Nebenwirkungen mehrerer Medikamente erheblich addieren können.

Besonders bedeutsam, weil nicht aus dem Nebenwirkungsspektrum einer Einzelsubstanz ohne Weiteres erkennbar, sind **Interaktionen** bestimmter Medikamente. Beispiele:

- Resorptionsverschlechterung von Atazanavir oder Rilpivirin durch die Gabe von Protonenpumpeninhibitoren
- Risiko generalisierter Krampfanfälle bei der Kombination β-Laktam-Antibiotika und Ganciclovir
- Resorptionsstörung und damit möglicher Wirkungsverlust von INI bei gleichzeitiger Gabe zweiwertiger Ionen.

BEACHT E

Hilfreich für die Abschätzung von Interaktionen ist eine Reihe im Internet abrufbarer Datenbanken und Leitlinien, z. B.

- www.hiv-druginteractions.org (letzter Zugriff: 1. Juli 2018)
- arv.ucsf.edu/insite?page=ar-00-02 (letzter Zugriff: 1. Juli 2018)
- www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/tb_hiv_drugs/default.htm (letzter Zugriff: 1. Juli 2018)

CAVE

! Insbesondere der Einsatz der **Proteaseinhibitoren**, der Boostersubstanzen RTV und COBI, aber auch der **NNRTI** mit ihrem Einfluss auf den hepatischen Stoffwechsel, birgt große potenzielle Gefahren bei gleichzeitiger Einnahme anderer Medikamente.

71.12 Verhalten nach Schnitt- oder Stichverletzungen

Medizinisches Personal hat bei der Pflege und Behandlung von HIV-infizierten Patienten in ganz speziellen Situationen mit einem möglicherweise erhöhten Transmissionsrisiko zu rechnen. Berufsbedingt erworbene HIV-Infektionen sind allerdings absolute Ausnahmefälle. Bei nachweisbarer Plasmaviruslast sind neben **Blut v. a. Genitalsekrete** inklusive Sperma, sowie **Liquor, Pleura- und Aszitespunkate** als infektiös zu betrachten, während Stuhl, Urin, Speichel oder Tränenflüssigkeit immer unproblematisch sind.

! Sämtliche Infektionen von medizinischem Personal haben über **Blut** oder **hoch konzentriertes Virusmaterial im Labor** stattgefunden.

! Von den weltweit beschriebenen Fällen sind bis auf wenige Ausnahmen (Viruskonzentrat) alle über **Nadelstich- oder Schnittverletzungen** eingetreten.

Als Faustregel gilt

Wichtigste Maßnahme zur Verhinderung von Verletzungen ist die **sichere Entsorgung** von spitzen und scharfen Gegenständen, also von Nadeln und Messern.

Ist es trotz Vorsichtsmaßnahmen zu einer möglichen HIV-Exposition gekommen, sollten die in > Tab. 71.7 beschriebenen Verhaltensregeln eingehalten werden.

Die **medikamentöse Postexpositionsprophylaxe (PEP)** wird seit einigen Jahren von den relevanten Leitlinien empfohlen. Das relativ **niedrige durchschnittliche Übertragungsrisiko** von 0,3–0,4% **bei perkutanen Verletzungen** macht zwar prospektive Studien undurchführbar, aufgrund von Tiermodellen und theoretischen Überlegungen ist die medikamentöse Prophylaxe jedoch ei-

Tab. 71.7 Verhalten nach Stich- und Schnittverletzungen mit HIV-kontaminierten Instrumenten.

1.	Spülung der Wunde mit Wasser und Seife bzw. Antiseptikum/Desinfektionsmittel
2.	Entscheidung über medikamentöse Postexpositionsprophylaxe (PEP): empfehlen, anbieten, keine Indikation? Wichtigste Information: Status der Indexperson! Primär empfohlene Kombination: TDF/FTC + RAL
3.	D-Arzt-Verfahren einleiten
4.	HIV-Testung des Verletzten: vor PEP, mind. 6 Wo. nach PEP und ggf. nach 6 Mon.
5.	Fortsetzung der medikamentösen Prophylaxe über 30 d

ne realistische Chance, die Häufigkeit einer nosokomialen HIV-Infektion deutlich zu reduzieren. Diskutiert werden sollte eine medikamentöse Prophylaxe nach Verletzungen nur, wenn der Indexpatient definitiv oder sehr wahrscheinlich HIV-infiziert ist, der Grad der Empfehlung hängt auch von der Plasmaviruslast (VL) der Indexperson ab.

Als Faustregel gilt

Nur für eine Exposition mit klar erhöhtem Infektionsrisiko gilt „PEP empfehlen“. Bei Nadelstich und Indexperson mit VL < 50 cp/ml nur „PEP anbieten“.

- Ein hohes Infektionsrisiko und damit eine **Empfehlung zur PEP** besteht bei massiver Inokulation (> 1 ml) von potenziell virusbeladener Flüssigkeit (v. a. Blut, Liquor), außerdem bei Stichverletzung mit einer **Hohlnadel oder einer Schnittverletzung** mit Kontakt zu virushaltiger Flüssigkeit **und nicht supprimierter VL** (≥ 50 cp/ml oder unbekannt).
- „**PEP anbieten**“ gilt für Nadelstich-/Schnittverletzung bei VL < 50 cp/ml, außerdem für virushaltige Flüssigkeit (VL ≥ 50 cp/ml) auf Schleimhaut/nicht intakter Haut oder z. B. eine sichtbare Verletzung mit blutiger chirurgischer Nadel.
- „**Keine PEP-Indikation**“ besteht z. B. bei Urin/Speichel, jeglichem Kontakt mit intakter Haut, oder Schleimhaut-/Wundkontakt bei VL < 50 cp/ml.

Die **Entscheidung** für eine PEP sollte möglichst **rasch** nach dem Unfall erfolgen, nach welchem Zeitraum aber ein Einnahmebeginn noch sinnvoll ist, kann nicht sicher beurteilt werden. Mehr als 48 h (EACS-Leitlinien) bis 72 h (Deutsch-Österreichische Leitlinien) nach der potenziellen Übertragung soll eine PEP nicht mehr angeboten werden.

Im Hinblick auf die Therapieergebnisse mit Medikamentenkombinationen bei HIV-Infizierten und wegen eindeutiger Unterlegenheit einer AZT-Monotherapie wird heutzutage eine **Dreifachkombination**, bestehend aus Tenofovir-Disoproxil/Emtricitabin (**TDF + FTC**, z. B. Truvada®), alternativ Zidovudin/Lamivudin (AZT + 3TC, z. B. Combivir®) **plus** Raltegravir (**RAL**, Isentress®), alternativ Darunavir und Ritonavir (DRV, RTV; Prezista®, Norvir®) oder Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV, Kaletra®) in der zur Behandlung der HIV-Infektion üblichen Dosierung über 30 d empfohlen. Auch Dolutegravir (DTG, Tivicay®) kann statt RAL verwendet werden, allerdings muss aufgrund der aktuellen Berichte über Neuralrohrdefekte bei Frauen eine Schwangerschaft sicher ausgeschlossen sein.

Wenn die Indexperson vorbehandelt ist, müssen die Medikamentenanamnese und eventuell vorhandene Resistenzbestimmungen berücksichtigt werden.

CAVE

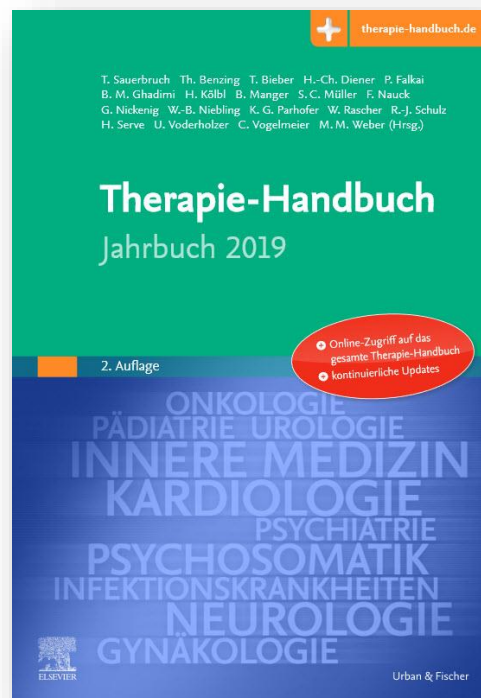
! In jedem Fall ist mit dem Betroffenen auch das **Risiko der Übertragung anderer Erreger**, z. B. Hepatitis-B- oder -C-Virus, ggf. auch von Bakterien/Mykobakterien oder auch Pilzen, z. B. Cryptococcus neoformans, anzusprechen.

Der Betroffene ist darauf aufmerksam zu machen, dass theoretisch nach einer Stichverletzung mit HIV-kontaminierten Instrumenten **Intimverkehr zur Infektion des Partners** führen kann, schon bevor die Serokonversion eine Infektion anzeigt.

Essentials für den Hausarzt

- Praktisch **alle HIV-Infektionen in Deutschland** sind durch HIV-1 bedingt. Durch einen Routinetest wird auch HIV-2 erkannt, bzgl. Monitoring und Therapie sind hier aber Besonderheiten zu beachten.
- Die **Identifikation von HIV-assoziierten klinischen Situationen** ist essenziell, um HIV-infizierte Personen früh zu diagnostizieren und zu therapieren. Dadurch werden sowohl Komplikationen der HIV-Infektion als auch die weitere Transmission verhindert. U. a. folgende Situationen erfordern eine HIV-Testung: Herpes zoster, rezidivierende/schwere Schleimhautkandidosen, orale Haarleukoplakie, persistierende HSV-Läsionen, „Mononukleose“, alle sexuell übertragenen Erkrankungen, Hepatitis B/C, Zervix-/Analdysplasien, Polyneuropathie, Neuritiden, Demenz, inflammatorische ZNS-Veränderungen, Psoriasis, seborrhoische Dermatitis, Pneumonien, chronische Diarrhö, chronische Niereninsuffizienz, Leuko-/Thrombozytopenie sowie alle AIDS-definierenden Erkrankungen.
- Generell ist eine **lebenslange antiretrovirale Therapie** notwendig. Neben der klassischen oralen Dreifachkombination, für die auch **immer mehr generische Präparate verfügbar** sind, können in besonderen Fällen auch duale Regime eingesetzt werden. Die Zulassungsstudien für Monatsdepotspritzen werden aktuell durchgeführt. Eine „Heilung“ ist noch nicht konkret absehbar.
- Die **Lebenserwartung** ist unter effektiver antiretroviraler Therapie nicht signifikant eingeschränkt. Das gering erhöhte Risiko u. a. für maligne und kardiovaskuläre Erkrankungen erfordert **konsequente Kontroll- und Früherkennungsuntersuchungen** sowie die **optimale Einstellung von Risikofaktoren**.
- **Nur der Kontakt von Blut, Genitalsekret und Liquor** sowie ggf. Peritoneal-/Perikard-/Pleuraerguss, Muttermilch, Amnionflüssigkeit, Synovia, Wundsekret und unfixiertem Gewebe (**nicht aber** Urin, Tränen, Speichel, Stuhl etc.) mit Blutbahn, Schleimhaut oder verletzter Haut oder ein **intensiver (Genital-/Anal-)Schleimhautkontakt** können überhaupt zu einer HIV-Transmission führen. Die Infektiosität ist hier abhängig von der Viruslast und damit in der oft nicht erkannten Situation der akuten Infektion besonders hoch. Unter effektiver antiretroviraler Therapie (Viruslast unter der Nachweisgrenze) besteht weder im (auch medizinischen) Alltag noch in der Partnerschaft ein relevantes Übertragungsrisiko. Damit sind **über die Norm hinausgehende Hygiene-/Präventionsmaßnahmen** praktisch immer **überflüssig und diskriminierend**.

Erhältlich in Ihrer Buchhandlung oder im Elsevier-Webshop



Ob Auch im Jahrbuch 2019 erhalten Sie wieder Aktualisierungen des ehemaligen Loseblattwerks Therapie-Handbuch. Das komplette Werk steht Ihnen online zur Verfügung - internistisches und nicht-internistisches Fachwissen. Es vermittelt Ihnen Kenntnisse über die neuesten und gängigsten therapeutischen Vorgehensweisen.

Übersichtliche Algorithmen und Tabellen sowie die einprägsame Auflistung der wichtigsten Kernaussagen bieten Ihnen einen raschen Überblick und helfen, die effektivste Therapie auszuwählen.

Neu sind Kästen mit sog. Essentials für den Hausarzt, die jeweils am Ende der Kapitel stehen.

Mit dem Code im Buch erhalten alle Abonnenten ab dem Zeitpunkt der erstmaligen Registrierung für ein Jahr den kostenlosen Online-Zugriff auf alle Kapitel des Jahrbuchs sowie zusätzliche Kapitel. Die Homepage stellt regelmäßig Aktualisierungen einzelner Beiträge zur Verfügung. Die Abonnenten werden per Newsletter informiert – sofern sie sich registriert haben.

Therapie-Handbuch – Jahrgang 2019

2. Aufl. 2019. 684 S., 91 Abb., geb.

ISBN: 978-3-437-24951-8 | € [D] 126,- / € [A] 129,60



ELSEVIER

elsevier.de

Empowering Knowledge