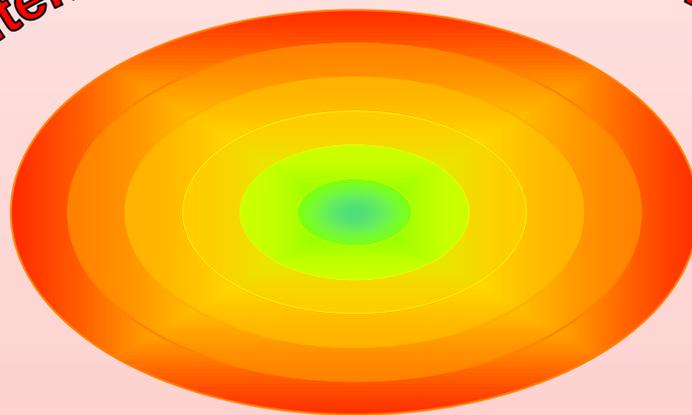


Medfacts Leseprobe

Fachbuch Innere Medizin 2013

*Praxis- und klinikrelevante Fakten für
das Management häufiger Krankheiten
sowie Befunden*

2'060 Seiten Wissen für 65-75 Fr. bzw. 52-60 €



Medfacts: für gezielte Diagnostik und Therapie

Inhaltsverzeichnis *Medfacts*

Kardiologie

<u>Chronisch systolische Herzinsuffizienz</u>	3
Vorhofflimmern	83
- Therapieunterbruch Antikoagulation vor Operation/Intervention	147
- Tripple-Therapie-Management: Antikoagulation/Thrombozytenhemmer	155
Stabile koronare Herzerkrankung	169
- Primärprävention Arterioskleroseereignis	173
- Perioperative kardiovaskuläre Risikoabschätzung	237
Akutes koronares Syndrom	295
- Nicht-ST-Hebungs-ACS (Non-STEMI, instabile Angina pectoris)	
- STEMI	342
Hypertonie	417
- Renal-parenchymatöse Hypertonie	441
- Renovaskuläre Hypertonie	443
- <u>Primärer Hyperaldosteronismus</u>	452
- Cushing-Syndrom	468
- Phäochromozytom	483
Synkope	591
- Unterkapitel: Plötzlicher Herztod	687

Endokrinologie

Diabetes mellitus	761
- Diabetische Folgeerkrankungen	867
Weitere endokrinologische Erkrankungen siehe unter Hypertonie	

Opioide und Koanalgetika **907**

Inhaltsverzeichnis *Medfacts*

Lunge

Lungenfunktionsprüfung	1001
Stabile COPD	1083
Exazerbierte COPD	1165
<u>Ambulant erworbene Pneumonie</u>	1195
Lungenembolie und tiefe Beinvenenthrombose	1257

Niere/Harnwege

<u>Chronische Niereninsuffizienz</u>	1343
Harnwegsinfekt	1419

Erhöhte Leberwerte mit den wichtigsten Krankheiten 1479

- Alkohollebererkrankung	1499
- Nicht alkoholische Fettlebererkrankung	1512
- Primär biliäre Zirrhose	1522
- Primär sklerosierende Cholangitis	1532
- Hereditäre Hämochromatose	1542
- Autoimmune Hepatitis	1556
- Hepatitis A	1570
- Hepatitis B	1648
Folgeerkrankungen Leberzirrhose	1584

Schlaganfall 1705

- Transiente ischämische Attacke (TIA)	1850
- Hirnblutung mit Insult	1858
- Cerebrale Venenthrombose	1874
- Dissektion Hirnarterien	1879

Anämie 1905

- Eisenmangel mit/ohne Anämie	1922
- Vitamin B12 Mangel mit/ohne Anämie	1946

Chronische systolische Herzinsuffizienz

(Eingeschränkte systolische linksventrikuläre Funktion mit Symptomen)

Inhaltsverzeichnis

Allgemeines (Definition, Epidemiologie, Pathophysiologie, Verlauf u.a.)	4
Ursachen und Prävention	5
Diagnostik systolische Herzinsuffizienz	7
Diagnosemanagement	8
1. Anamnese und Befunde: Verdachtsdiagnose	9
2. EKG, Thorax-Röntgen, BNP, Basislabor	11
3. Echokardiographie: Diagnose	17
4. Ursachensuche	18
5. Schweregradeinteilung und Prognoseeinschätzung	19
Therapie	21
Kausale Therapie Herzinsuffizienz	22
Basistherapie: nicht-medikamentös, Lebensstiländerung/Verhalten	23
Basistherapie: Medikamente	23
Überblick Substanzklassen-Indikationen	26
ACE-Hemmer	30
Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten	36
Betablocker	39
Aldosteron-Antagonisten	45
Diuretika	47
Ivabradin	54
Glykoside	55
Hydralazin und Isosorbidnitrat	58
Weitere medikamentöse Therapien bei Herzinsuffizienz	58
Medikamentös therapierefraktäre Herzinsuffizienz: Vorgehen	61
Verlaufskontrollen	65
Rehabilitation, körperliches Training	68
Begleit- und Folgekrankheiten der Herzinsuffizienz	71
Quellenverzeichnis	76
Sachverzeichnis	78

Basistherapie: Betablocker

Überblick Abschnitt Betablocker

Wirkmechanismus	39
Indikationen	39
Therapieziele	39
Medikamente zugelassen für Herzinsuffizienz	40
Medikamentenauswahl je nach Zusatzeffekte	40
Anfangsdosis: Voraussetzung für Beginn	40
Dosierung, Anweisung an den Patienten	41
Dosisanpassung	41
Zieldosis	41
Überwachung	41
Massnahmen bei Nebenwirkungen durch Aufdosierung	41
Kontraindikationen; Gründe, wieso Ärzte keinen Betablocker verabreichen	42
CYP2D6 Polymorphismus	43
Interaktionen	43
Nebenwirkungen	43
Wirkstoff-Tabelle	44

Wirkmechanismus: Bei einer Herzinsuffizienz ist der Sympathikus hochreguliert (siehe allg. Teil). Dadurch kommt es zu einem Wirkungsverlust der Katecholamine (β -Rezeptoren vermindert). Wenn man nun einen Betablocker gibt, kann es initial – vor allem wenn die Anfangsdosis zu gross gewählt wurde – zu einem weiteren Abfall der Katecholaminwirkung kommen und damit die Herzinsuffizienz d.h. die verminderte Kontraktilität verstärken. Deshalb ist es wichtig, dass man die Therapie mit ganz kleinen Dosen anfängt und diese nur langsam steigert. Mit der Zeit verbessert sich die Wirkung der Katecholamine und die Kontraktilität wird innerhalb von etwa 3-4 Monaten besser. Ein Betablocker darf nur in einer stabilen Phase der Herzinsuffizienz begonnen werden (keine gestaute Lunge). Bei Beginn der Therapie kommt es auch bei kleiner Dosierung oft zu einer leichten Verminderung der Herzleistung, was bei einer bereits instabilen Herzinsuffizienz zu einer Dekompensation führen kann.

Indikationen

- **Linksventrikuläre Auswurfsfraktion $\leq 40\%$ (45%) mit...**
 - **milden bis schweren Symptomen** (NYHA II-IV) oder
 - **nach Myokardinfarkt** (auch Stadium B, NYHA I): Die ESC Leitlinie 2011 empfiehlt nach einem Non-STEMI-Infarkt nur noch bei einer LVEF $\leq 40\%$ einen Betablocker (d.h. nicht mehr bei allen Patienten). Nach einem STEMI sollte eine Therapie auch ohne Herzinsuffizienz erwogen werden, ESC 2012.

Therapieziele

- **Lebensverlängerung:** Dank der antiarrhythmischen Wirkung können ca. 40% der plötzlichen Herztode verhindert werden. Die „all cause“-Mortalität kann insgesamt um ca. 30-35% vermindert werden, absolute Risikominderung von etwa 4.3%/Jahr bei milder bis mässiger Herzinsuffizienz (CIBIS-2, MERIT-HF) und 7.1% bei schwerer Insuffizienz (COPERNICUS), was einer NNT (number needed to treat um ein Todesfall innert einem Jahr zu verhindern) von 23 bzw. 14 entspricht. Die Frequenzsenkung und Energieeinsparung und der antiapoptotische Effekt führen zu einer Verminderung der Progression der Herzinsuffizienz. Die Wirksamkeit hängt vermutlich vom Ausmass der Vernarbung des Myokards ab. Bei fortgeschrittener Vernarbung ist die Effekt kleiner. Der Nutzen einer Betablockertherapie steigt mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz. Bei einem NYHA I ist er deshalb am kleinsten.
- **Symptome:** Verbesserung der Symptome nach ein paar (ca. 3-6) Monaten (initiale Verschlechterung möglich); in ca. 35% erfolgt eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Stufe. Auch

ohne Verbesserung der Symptome wirken die Betablocker lebensverlängernd, weshalb die Therapie nicht abgesetzt werden soll.

- **Hospitalisationsrate:** relative Risikominderung um etwa 28-36%

Medikamente zugelassen für Herzinsuffizienz

- **Selektive β_1 -Blocker:** Metoprolol succinat (z.B. Beloc ZOK®, *nicht* Metoprolol tartrat), Bisoprolol (z.B. Concor®), Nebivolol (Nebilet®) mit zusätzlicher NO-Modulation (Vasodilatation) vor allem bei älteren Patienten (> 70 Jahre); die Selektivität ist unter diesen Substanzen deutlich verschieden. Nebivolol ist am stärksten selektiv, währendem Bisoprolol deutlich weniger und Metoprolol am wenigsten selektiv ist (wichtig beispielsweise zur Therapie bei einer COPD).
- **Unselektive Betablocker:** Carvedilol (Dilatrend®): β_1 -, β_2 -, α_2 -Blocker

Medikamentenwahl je nach Zusatzeffekte

- **Stärkere Blutdrucksenkung** durch Vasodilatation bei: Carvedilol, Nebivolol, wobei der Unterschied nach einer gewissen Zeitdauer vermutlich verschwindet.
- **Glucosstoffwechsel neutral/positiv:** Carvedilol, (Nebivolol); bei den restlichen Betablockern besteht ein negativer Einfluss, wobei selbst bei diesen Substanzen insgesamt der Nutzen grösser ist als dieser Nachteil.
- **Tachykardie:** Die Herzfrequenzsenkung ist unter Nebivolol und Carvedilol *geringer* als bei anderen Betablockern.
- **Peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK):** von Vorteil sind Nebivolol oder Carvedilol. Wobei wie oben beschrieben auch die anderen Betablocker mit der Zeit zu Vasodilatation führen.
- **Potenzstörung:** Nebivolol (NO-Modulation); Wobei die erektile Dysfunktion möglicherweise vor allem psychologisch verursacht ist. In einer kleinen Studie mit 96 Männern hatten 3.1% damit Probleme, wenn sie nicht wussten, was für ein Medikament sie einnahmen. Wenn sie wussten, dass sie einen Betablocker einnahmen hatten es 15.6%, und wenn ihnen zuvor erzählt wurde, dass darunter dieses Problem auftreten kann, hatten gar 31% eine erektile Dysfunktion, *Eur Heart J (2003) 24:1928ff.*
- **COPD:** allgemein keine Kontraindikation, Nebivolol allenfalls besser, weil dies am selektivsten ist.
- **Niereninsuffizienz:** bei Bisoprolol sollte die Dosierung bei einer Kreatininclearance unter 20ml/min reduziert werden. Bei Nebivolol und einer schweren Niereninsuffizienz soll die Dosis maximal 5mg sein. Bei den restlichen Betablockern ist keine Einschränkung angezeigt.
- **Leberinsuffizienz:** alle Betablocker werden vor allem via Leber ausgeschieden, ausser Bisoprolol (hier nur Dosisreduktion bei schwerer Leberinsuffizienz nötig)
- **CYP2D6-Abhängigkeit** (siehe unten): Bisoprolol wird als einziges Medikament nicht über CYP2D6 abgebaut.
- **Alter über 70 Jahre:** Nebivolol ist besonders in dieser Altersgruppe von Vorteil (SENIORS-Studie). Es wurde bei einer Auswurffrac-tion < 35% eine Verminderung des kombinierten Endpunktes der Mortalität und Rehospitalisation gefunden (RRR: 14%), nicht aber der Sterblichkeit alleine. Bei Metoprololsuccinat konnte ebenfalls ein Benefit nachgewiesen werden. Von den anderen Medikamenten sind (noch) keine Studien vorhanden.

Anfangsdosis

- **Voraussetzung für einen Beginn**
 - **Stabiler Zustand:** Weil eine Dekompensation der Herzinsuffizienz beim Therapiebeginn möglich ist, muss der Patient in einem stabilen Zustand sein (kein steigender Diuretikabedarf d.h. stabiles Gewicht in den letzten 1- 2 Wochen, keine kürzliche Therapie mit positiv inotropen Substanzen (< 4 Wochen), keine ausgeprägten Ödeme oder pulmonale Stauung). Eine schlechte Verträglichkeit ist vor allem bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck

unter 90mmHg und Ruhefrequenz unter 60/min zu erwarten (wobei diese am meisten von einer Therapie profitieren: siehe Abschnitt Blutdruck als Limitation der Herzinsuffizienztherapie am Anfang des Abschnittes Therapie, [Seite 24](#)).

- **ACE-Hemmer zuvor, parallel oder danach aufdosieren?** Ob eine ACE-Hemmer Therapie bereits vor Beginn der Betablockertherapie ausdosiert sein sollte, ist nicht ganz klar. Früher wurde empfohlen, dass einige Wochen vor Beginn der Betablockertherapie die restliche Therapie bereits etabliert sein sollte (auch nach ESC 2008). Heute wird vor allem eine etablierte stabile Diuretikatherapie empfohlen. Nach der CIBIS III Studie ist es unwichtig, ob zuerst mit dem ACE-Hemmer oder dem Betablocker begonnen wird. Ein ACE-Hemmer kann vermutlich parallel (mit Abstand) zum Betablocker aufdosiert werden, wobei bei einer Unverträglichkeit unklar ist, woran es liegt. Die deutsche Leitlinie (2010) empfiehlt wegen den zahlreichen Nebenwirkungen (Anmerkung: Studien zeigen aber weniger Nebenwirkungen als Plazebo) nur bei tachykarden Rhythmusstörungen eine initiale Betablockertherapie.
- **Stationär oder ambulant?** Gemäss ESC muss bei kürzlicher Dekompensation die Therapie im Spital begonnen werden. Nach der deutschen Leitlinie wird je nach NYHA-Grad eine Hospitalisation zu Beginn des Betablockers empfohlen. Nach der erstmaligen Gabe soll der Patient immer 2 – 6 Stunden überwacht werden (auch ambulant).
 - **NYHA I und II (III):** Der Betablocker kann ambulant begonnen werden. Bei schwerer Einschränkung der linksventrikulären Funktion sollte ein Spezialist dazugezogen bzw. die Therapie stationär begonnen werden.
 - **NYHA (III und) IV:** Der Betablocker darf nur im Spital begonnen werden.
 - **Amiodarontherapie:** Falls der Patient bereits unter Amiodarontherapie steht, sollte allenfalls die Therapie stationär begonnen werden.
- **Dosierung:** Beginn ist bei etwa 1/10 der Zieldosis (siehe Tabelle unten). Dies gilt auch nach Pausierung des Betablockers beispielsweise nach einer akuten Dekompensation.
- **Anweisung an den Patienten:** er sollte sich rasch melden, wenn eine initiale Verschlechterung der Symptome eintritt (in ca. 20-30%, meist mit Gewichtsanstieg). Der Patient soll nicht von sich aus die Therapie absetzen.

Dosisanpassung: Prinzipiell kann – bei stabilem Zustand und Herzfrequenz über 60/min – alle 2 Wochen die Dosis verdoppelt werden (Bisoprolol kleinere Schritte: 1.25, nach einer Woche: 2.5, nach einer weiteren Woche: 3.75, nach einer Woche: 5, nach 4 Wochen: 7.5 und nach nochmals 4 Wochen: 10mg). Bei einer schweren Herzinsuffizienz, oder bei Hypotonie (≤ 100 mmHg) oder bei Wasserretention sollte die Dosis weniger rasch und in kleineren Schritten erhöht werden.

Zieldosis: siehe Tabelle unten; es muss nicht eine bestimmte Ruhefrequenz angestrebt werden, sondern es sollte die vorgegebene Zieldosis erreicht werden. Die Herzfrequenz ist oft die Ursache für die fehlende Möglichkeit einer Ausdosierung (sollte nicht unter 50/min sein).

Überwachung

- **Gewicht:** tägliche Gewichtsbestimmung bei Anstieg über 2 kg in 3 Tagen (oder 1kg in einem Tag oder über 2.5kg in einer Woche: Arztkonsultation mit Erhöhung der Diuretika.
- **Volumenstatus:** vor allem zu Beginn regelmässige Kontrolle von Beinödeme, Lungenstauung (Betablocker kann zu Hypervolämie führen)
- **Labor:** Eine Kontrolle der Elektrolyte, Harnstoff und Kreatinin ist 1-2 Wochen nach Dosisbeginn und nach dem Erreichen der Zieldosis notwendig.
- **Vor Dosissteigerung:** Herzfrequenz und Blutdruckkontrolle mit Orthostase, allenfalls EKG zur Beurteilung der Überleitung (AV-Block); Kontrolle der Kompensation mittels Gewicht, Beinödem und Lungenstauung: je nachdem darf die Dosis nicht gesteigert werden.
- **Nach Dosissteigerung:** nach 2-3 Stunden Kontrolle von Herzfrequenz und Blutdruck
- **Während Dosissteigerung:** mind. wöchentlich Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz

Massnahmen bei Nebenwirkungen durch Aufdosierung des Betablockers (Patient bereits zuvor schon von einer möglichen Verschlechterung warnen und empfehlen, dass er sich bei Veränderungen melden muss)

- **Wasserretention:** Betablocker können zu Wasserretention führen, deshalb muss das Gewicht täglich bestimmt werden. Allenfalls muss eine Diuretikatherapie etabliert oder die Dosis erhöht werden. Zudem muss nach Zeichen einer Hypervolämie engmaschig gesucht werden (Beinödeme, pulmonale Rasselgeräusche). Falls die erhöhte Diuretikadosierung zu keiner Besserung führt, muss die Dosierung des Betablockers gesenkt werden.
- **Verstärkung Herzinsuffizienz-Symptome** (ca. 5%): Steigerung des Diuretikums, allenfalls auch Reduktion des Betablockers (je nach Schweregrad zuwarten oder sofort). Zudem sollte die ACE-Hemmertherapie angepasst werden. Suche nach Ursachen/Differentialdiagnosen: Infekt (pulmonal), erhöhte Flüssigkeits-/Salzaufnahme? Eventuell ist der Patient ein langsamer CYP2D6-Metabolisierer (10%), mit einer Überdosierung des Betablockers (ausser bei Bisoprolol).
- **Dekompensation:** Beim Pausieren des Betablockers ist die Mortalität signifikant erhöht, *Eur J Heart Fail 2007; 9: 901ff*. Es sollte deshalb möglichst der Betablocker beibehalten, allenfalls reduziert werden. Bei Katecholaminbedarf muss der Betablocker aber pausiert werden.
- **Asymptomatische Hypotonie:** es müssen keine besonderen Massnahmen getroffen werden, solange keine Symptome oder Nierenverschlechterung eintritt. Allenfalls kann der Betablocker weniger rasch aufdosiert werden.
- **Symptomatische Hypotonie:** diese ist meist vorübergehend. Bei einer symptomatischen Hypotonie müssen primär andere Blutdruckmedikamente reduziert und nach Ursachen gesucht werden (Dehydrierung, Aggravierung der Herzinsuffizienz?). Zudem sollte die Dosis des Betablockers weniger rasch erhöht werden (Dosis oder Intervall). Ein Vorteil kann die zeitliche Versetzung des ACE-Hemmers gegenüber dem Betablocker sein (d.h. morgens und abends). Der Betablocker könnte auch zum Essen eingenommen werden, weil damit die Resorption langsamer ist.
- **Bradykardie/Leitungsblock:** Bei asymptomatischer Bradykardie (hämodynamisch stabil) kann die Dosis beibehalten werden und allenfalls vorsichtig später erhöht werden. Bei hämodynamischer Relevanz: Absetzen des Betablockers (möglichst langsam ausschleichen) oder reduzieren der Dosis (eventuell besteht ein CYP2D6-Polymorphismus?). Falls andere bradykardisierende Medikamente vorhanden sind, sollten diese zuerst abgesetzt werden. Allenfalls sollte auch der Digitalisspiegel bestimmt werden. Unter Carvedilol kann der Digoxin-Spiegel um etwa 25% ansteigen. Eine Bradykardie unter einem Betablocker ist keine Indikation für eine Schrittmachertherapie, um die Zieldosis des Betablockers erreichen zu können.
- **Bronchialobstruktion:** Asthma cardiale (Überwässerung?), Infekte? Falls eine „echte“ muskuläre Obstruktion vorhanden ist (Asthma bronchiale) muss der Betablocker abgesetzt werden.

Kontraindikationen (nicht vollständig, genaueres siehe Herstellerangaben)

- **Akute Herzinsuffizienz** (muss stabil sein)
- **Rhythmusstörungen:** Bradykardie (< 50/min), Sick Sinus Syndrom, AV Block II und III, AV-Block I, wenn über 280ms, Vorsicht bei bifaszikulären Blöcken
- **Blutdruck unter 90mmHg systolisch** (keine Kontraindikation gemäss ESC 2008)
- **Lungenkrankheiten**
 - **Asthma** ist eine absolute Kontraindikation (weil bei einem Anfall die Betamimetika nicht mehr wirken)
 - **COPD:** Eine Betablockertherapie ist prinzipiell nicht kontraindiziert. Neuere Studien zeigen gar einen Benefit zur Verhinderung von COPD-Exazerbationen sowie der Mortalität (*Arch Intern Med. 2010;170: 880ff, BMJ 2011;342:d2549*). Empfohlen wird ein Lungenfunktions-test vor und nach Beginn der Betablockertherapie. Bevorzugt werden selektive β_1 -Betablocker (Bisoprolol, Metoprolol). Falls darunter Probleme auftreten, kann Nebivolol versucht

werden, weil dies am selektivsten ist. Wenn auch darunter eine Verschlechterung vorhanden ist, muss die Dosis reduziert oder das Medikament gar abgesetzt werden. Nebenbei können inhalative Betaagonisten weiter genommen werden.

- **Peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK):** bei schwersten Stadien alle relativ oder absolut kontraindiziert (bei allen anderen Stadien sollte ein Betablocker aufgrund der meist begleitender kardiovaskulären Problematik verwendet werden). Von Vorteil sind allenfalls Nebivolol oder Carvedilol, wobei diese eigentlich auch bei schwerer pAVK kontraindiziert wären.
- **Unbehandeltes Phäochromozytom**

Gründe, wieso die Ärzte keinen Betablocker verabreichen: vor allem COPD (wäre aber kein Grund), schwere Herzinsuffizienz (kein eigentlicher Grund, ausser es besteht eine Dekompensation, wobei zu Beginn einer Betablockertherapie bei einer NYHA III oder IV eine Hospitalisation notwendig ist), Blutdruck unter 100mmHg (Grenzwert ist bei 90mmHg), Herzfrequenz unter 60/min

CYP2D6-Polymorphismus: Bei etwa 10% der Europäer besteht eine langsame Metabolisierung von Medikamenten, die vor allem über CYP2D6 abgebaut werden (Metoprolol, Carvedilol, Nebivolol). Dadurch kann die Plasmakonzentration bis zu 5 fach ansteigen und es kann aufgrund einer Überdosierung eine akute Herzinsuffizienz ausgelöst werden. Bei diesen Patienten sollte auf Bisoprolol umgestellt werden. Anamnestisch kann teilweise die fehlende analgetische Wirkung bei Codein oder Tramadol ein Hinweis für einen langsamen Metabolisierer sein.

Interaktionen: Bei Betablockern die über das CYP2D6-System abgebaut werden, kommt es unter Amiodaron, Cimetidin, Haloperidol u.a. zu einer Konzentrationserhöhung, bei Rifampicin zu einer Senkung. Interaktionen mit anderen bradykardisierenden Medikamenten wie Verapamil/Isoprin, Dronedaron, Digoxin, Amiodaron, Ivabradin

Nebenwirkungen: Vor allem hämodynamische Verschlechterung, Schwindel, Müdigkeit, Dyspnoe-Zunahme, Gewichtszunahme. Bei den klinischen Studien kam es unter der Plazebothherapie stets zu mehr Abbrüchen als unter der Verumgruppe.

Substanz (alphabetisch)	Präparate CH	Präparate De	Beginn (Min)	HWZ (in h)	Startdosis (mg)	Zieldosis (in mg)	Renale Ausscheidung *1	
							Anpassung *2	
Bisoprolol	Concor, Bilol, Bisoprolol Actavis, Rivocor	Concor, Bisobeta, Bisogamma, Biso-XY oder Bisoprolol-XY	120 (max)	10-12	1 x 1.25mg	1 x 10mg	50% + 50% *3	Ja, unter 20ml/min
Carvedilol	Dilatrend, Carvedilol-XY	CarLich, Carvedigamma, Carvedilol-XY, Carve TAD, Dilatrend, Querto	120 (max)	6-10	2 x 3.125- 6.25mg	2 x (6.25) - 25 – 50mg	2%,17%	Nein
Metoprolol-Succinat	Beloc ZOK, Metoprolol-XY, Meto Zerok	Beloc-Zok, Metoprolol succinat XY	langsam *5	3.5	1 x 12.5 – (25)	1 x 200mg	5% *4	Nein
Nebivolol	Nebilet, Nebivolol XY	Nebilet, Nebivolol-XY	30 - 360	10-50 *6	1 x 1.25mg	1 x 10mg	40%	Ja

*1 Renale Ausscheidung in Prozent

*2 Anpassung der Dosierung an Niereninsuffizienz: Ja bedeutet bei Niereninsuffizienz muss die Dosis angepasst werden (genauerer siehe Herstellerangaben)

*3 In der Niere wird 50% unverändert ausgeschieden. 50% wird in der Leber inaktiviert und anschliessend über die Leber ausgeschieden.

*4 Von einer oralen Metoprolol Dosis kann 95% im Urin nachgewiesen werden. Dabei wird ca. 5% in unveränderter Form im Urin ausgeschieden (dies kann bis auf 30% individuell sein).

*5 Die ZOK-Form wird über 20 Stunden kontinuierlich im Darm resorbiert (Pellets).

*6 Bis zu 50 Stunden Halbwertszeit bei Patienten mit einem langsamen CYP2D6 Metabolismus

Tabelle: Auswahl der Betablocker bei Herzinsuffizienz

Primärer Hyperaldosteronismus Synonym Conn-Syndrom

Überblick Abschnitt primärer Hyperaldosteronismus

Definition, Häufigkeit	452
Aetiologie	452
Regulationsmechanismus Aldosteronsynthese	452
Labor im Verlauf	453
Labor-Arten: Kalium-Varianten primärer Hyperaldosteronismus	453
Klinik/Befunde/Folgen	453
Aldosteron-Wirkung nebst Blutdruck/Labor	453
Bedeutung des primären Hyperaldosteronismus	454
Diagnostik im Überblick	454
Im Detail	456
Therapie	465

Definition: es handelt sich um eine inadäquat hohe Ausschüttung von Aldosteron, welches zumindest teilweise unabhängig von der Renin-/Angiotensin- oder der Kaliumkonzentration stattfindet.

Häufigkeit: Ein primärer Hyperaldosteronismus bei Hypertonikern ist sehr häufig. Man schätzt, dass etwa jeder 8.-10. Hypertoniker bzw. jede 30. Person (mit/ohne Hypertonie) davon betroffen ist, was in Deutschland 2.5 Mio. Patienten entsprechen würde. Bei therapierefraktärer Hypertonie könnte die Prävalenz bis zu einem Viertel (12-23%) sein. Je nach Hypertonieschweregrad ist die Prävalenz höher (nach *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2293ff, ausser Zahl bei normotonen Patienten)

- **Normoton:** bis zu 7%
- **Grad 1 Hypertonie** (< 160/100mmHg): 2 - 7%
- **Grad 2 Hypertonie:** 8 - 15.5%
- **Grad 3 Hypertonie** (> 180/110mmHg): 13.2 - 29%

Alter: meist zwischen 40-50 Jahre, va. Frauen

Aetiologie: es existieren verschiedene Ursachen für die inadäquat hohe Aldosteronsekretion, wobei die ersten beiden mit Abstand am häufigsten vorkommen (ca. 99%).

- **Idiopathische bilaterale Nebennierenhyperplasie:** dies ist mit 65% die häufigste Ursache; seltener (ca. 3%) sind uni- oder bilaterale makronoduläre Nebennierenhyperplasien, welche in der Bildgebung mit Adenomen verwechselt werden können.
- **Nebennierenadenom** (30%)
- Familiärer Hyperaldosteronismus Typ I bis III: diese Familien fallen durch gehäufte Hypertonien mit frühen kardiovaskulären und cerebralen Ereignissen auf. Typ I wird auch als glucocorticoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus bezeichnet (engl. GRA: glucocorticoid-remediable aldosteronism), dabei ist durch eine Genveränderung die Produktion des Aldosterons stärker als normalerweise vom ACTH abhängig. Beim Typ II sind gehäuft Adenome und idiopathische bilaterale Hyperplasien in der Familie vorhanden.
- Aldosteronproduzierendes Karzinom (ca. 1%, sehr selten, eher über (3) - 4cm gross); sehr selten wird Aldosteron ektop gebildet (< 0.1%);

Regulations-Mechanismus: die Aldosteronausschüttung wird durch Angiotensin II bzw. Renin gefördert (sowie Hyperkaliämie und wenig durch ACTH). Bei einer Hyperaldosterinämie wird in den Nieren Kalium sowie H⁺ vermehrt sezerniert und Natrium und Wasser stärker rückresorbiert, weshalb das Renin bzw. Angiotensin II vermindert gebildet wird. Dies führt normalerweise zu einer Hemmung der Aldosteronbildung. Bei einem primären Hyperaldosteronismus bleibt aber die Aldosteronsekretion inadäquat hoch. Deshalb haben diese Patienten einen hohen Aldosteron-Renin-Quotienten, welcher für die Diagnostik verwendet wird.

Labor im Verlauf (zur Diagnostik siehe später): typischerweise nimmt die Aldosteronkonzentration im Verlaufe der Krankheit immer mehr zu, währendem das Renin immer stärker supprimiert wird. Um bereits im frühen Stadium die Diagnose stellen zu können wird deshalb der Quotient aus dem Aldosteron zu Renin gebildet. Teils besteht im Labor eine metabolische Alkalose und/oder eine Hypokaliämie ist möglich (je nach Studie haben bis zu 10 mal mehr eine normale Kaliumkonzentration als eine erniedrigte (9-37% haben eine Hypokaliämie, *J Clin Endocrinol Metab* 2004;84:1045ff). Insbesondere unter ACE-Hemmer/AT-1-Rezeptor-Antagonisten kann eine Normokaliämie bestehen. Nach früherer Meinung galt ein Kaliumwert unter 3mmol/l (unter Diuretika) oder unterhalb von 3.5mmol/l (ohne Diuretika) als verdächtig für einen Hyperaldosteronismus.

Labor-Einteilung: Kalium-Varianten primärer Hyperaldosteronismus

- **Kalium-Bedeutung:** es wird vermutet, dass das Kalium erst im Verlauf der Krankheit sinkt. Deshalb ist die Hypokaliämie eher ein Spätsymptom des primären Hyperaldosteronismus. Wobei aber bereits vor dem Auftreten einer Hypokaliämie Folgekrankheiten bzw. Schäden in den Endorganen vorhanden sind (siehe unten), weshalb *unabhängig* von der Kaliumkonzentration nach einem Hyperaldosteronismus gesucht werden sollte. In einem frühen (noch normokaliämischen Stadium) können Folgeschäden meist erfolgreich verhindert werden.
- **Hypokaliämische Form:** klassische Form mit oft metabolischer Alkalose (weil nebst Kalium auch H^+ in den Nieren sezerniert wird)
 - **Häufigkeit:** die Häufigkeit der hypokaliämischen Form ist bei etwa 0.5 - 2% aller Hypertoniker.
 - **Ursachen:** als Ursache kommt hier vor allem das Adenom (75%) und seltener die Hyperplasie (25%) in Frage. Umgekehrt haben 50% der Adenompatienten eine Hypokaliämie.
- **Normokaliämische Form:** diese Variante wurde erst im Jahre 1980 entdeckt. Möglicherweise ist dies eine Frühform und erst mit der Zeit entwickelt sich eine Hypokaliämie. Wobei aber die Hypertonie schon im frühen Krankheitsstadium vorhanden ist.
 - **Häufigkeit:** diese Form ist (deutlich) häufiger als die hypokaliämische Form. Sie kommt in ca. 6.8-8% aller Hypertoniker vor.
 - **Ursachen:** verursacht wird diese Form vor allem durch die bilaterale Hyperplasie (75%) und weniger durch das Adenom (25%). Umgekehrt leiden Patienten mit einer Hyperplasie nur in 17% an einer Hypokaliämie. Weil eine Normokaliämie eher seltener mit einem Adenom assoziiert ist, argumentieren gewisse Experten, dass in diesem Fall eine probatorische Therapie (ohne weitere Diagnostik) mit Spironolacton in tiefer Dosierung möglich wäre, weil die bilaterale Hyperplasie nie chirurgisch angegangen wird. Dieses Vorgehen wird in den Leitlinien nicht erwähnt.

Klinik/Befunde: die Symptome sind vor allem durch die Elektrolytstörung verursacht mit Palpitationen, Muskelschwäche/Muskelkrämpfe bei Hypokaliämie sowie einer Polyurie und Polydipsie aufgrund einer verminderten Ansprechbarkeit des antidiuretischen Hormons (ADH) durch die Hypokaliämie; eventuell bestehen zusätzliche EKG Veränderungen (Kalium); oft bestehen Endorganschäden von Herz, Augen, Niere, Gefässe.

Aldosteron-Wirkungen nebst Blutdruck/Labor: nebst der renalen Retention von Natrium im Austausch zu Kalium (erhöhte Kaliumausscheidung) treten verschiedene andere blutdruckunabhängige Wirkungen des Hyperaldosteronismus auf, was sich in den zahlreichen Endorganschäden beim primären Hyperaldosteronismus zeigt. Das Aldosteron wirkt proliferativ und inflammatorisch auf die Kardiomyozyten und die Fibroblasten (via Mineralkortikoidrezeptoren), was zur Ausbildung einer linksventrikulären Hypertrophie, Fibrosierung und Endotheldysfunktion mit Arteriosklerose führen kann (Folgekrankheiten siehe unten). Zudem wird der Sympathikus aktiviert. Wichtig scheint, dass das Aldosteron nicht nur in den Nebennieren systemisch produziert wird, sondern auch lokal in den Gefässen sowie im Herz, was lokale Effekte auslösen kann.

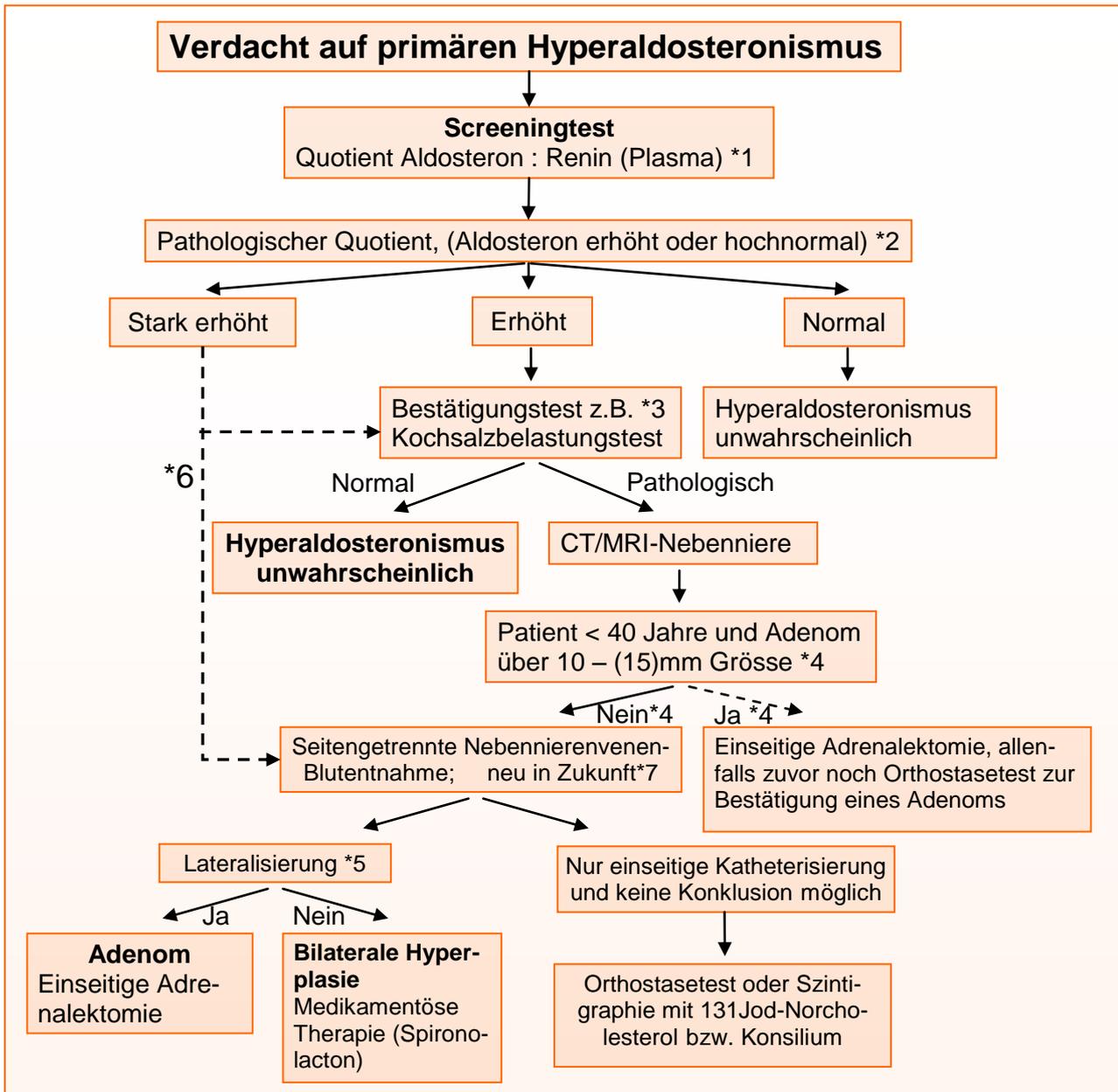
Bedeutung des primären Hyperaldosteronismus: aufgrund verschiedenster zusätzlicher Wirkung des Aldosterons (siehe oben) ist die Überproduktion des Aldosterons mit vielen Krankheiten assoziiert. Patienten mit der hypokaliämischen Form haben deutlich häufiger Folgekrankheiten. Dies könnte damit zusammenhängen, dass die Hypokaliämie sich als spätes Zeichen entwickelt.

- **Kardial:** im Vergleich zu Patienten mit gleich hohem Blutdruck aber essentieller Hypertonie bestehen deutlich mehr Myokardinfarkte (Prävalenz 4% gegenüber 0.6%), Vorhofflimmern (7.3% gegenüber 0.6%) und linksventrikuläre Hypertrophien (34% versus 24%, *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1243ff, alle Parameter sind signifikant verschieden).
- **Cerebral:** die Patienten erleiden deutlich häufiger Schlaganfälle (12.9% versus 3.4%).
- **Niere:** es besteht deutlich häufiger eine Proteinurie, welche mit Spironolacton (25mg/d) therapierbar ist. Zudem haben Patienten mit einem Hyperaldosteronismus eine stärkere Niereninsuffizienz.

Primärer Hyperaldosteronismus: Diagnostik im Überblick

(genauerer siehe anschliessender Text, gemäss internationaler Endokrinologiegesellschaft 2008 und europäischer Hypertoniegesellschaft 2010 (Newsletter))

- 0. Indikation einer Abklärung:** weil der primäre Hyperaldosteronismus von den sekundären Hypertonien am meisten vorkommt, ist deren Abklärung nicht abwegig. Ein generelles Screening bei Hypertonie wird aber sehr kontrovers diskutiert. Genaue Indikationskriterien siehe im detaillierten Teil, nächste [Seite 456](#).
- 1. Screening-Test:** initial sollte ein Screeningtest mittels Quotienten aus Plasma-Aldosteron zu Plasma-Renin erfolgen. Die Sensitivität ist hoch, aber es kommt zu falsch positiven Ergebnissen (Spezifität geringer). Deshalb muss bei einem positiven Ergebnis ein Bestätigungstest erfolgen. Die ESH 2010 empfiehlt demgegenüber, dass bei einem ausgeprägt erhöhtem Quotienten ein primärer Hyperaldosteronismus praktisch sicher ist und ein Bestätigungstest unnötig ist. Dieses Vorgehen wird dadurch begründet, dass der Quotient auch eine quantitative Komponente hat und ein Bestätigungstest auch falsch negativ sein kann.
- 2. Falls Screening positiv: Bestätigungstest** meist mittels Kochsalzbelastungstest (intravenös, seltener oral), falls dieser kontraindiziert oder in der entsprechenden Klinik andere Test bevorzugt werden, können auch der Captoprilbelastungstest oder der Fludrocortisonsuppressionstest erfolgen. Wobei beim letzten ein stationärer Aufenthalt von mindestens 5 Tage notwendig ist.
- 3. Falls Bestätigung positiv:** Ursachendiagnostik: Adenom versus bilaterale Hyperplasie mittels Orthostatetest und/oder CT/MRI-Bildgebung; die Bildgebung ist immer indiziert, wenn eine Operation eine Option für den Patienten wäre.
- 4. Vergleich Quotient Aldosteron zu Renin der einzelnen Nebennieren-Venen:** falls der Patient einer Operation zustimmen würde, sollte mittels Bestimmung der Konzentrationen in den Nebennierenvenen eine Lokalisationsdiagnostik erfolgen (ausser die Bildgebung ist ganz deutlich).



*1 Bei unklarem Resultat oder wenn die Bedingungen nicht optimal waren, sollte nochmals eine Bestimmung erfolgen

*2 Gewisse Experten fordern ein mindestens hochnormales Aldosteron; nach den Guidelines ist es unklar, ob dies die Spezifität erhöht.

*3 Es sind auch andere Bestätigungstests möglich (siehe Text)

*4 Gewisse Zentren machen bei allen Patienten direkt eine seitengetrennte Nebennierenvenen-Blutentnahme

*5 Es besteht eine einseitig erhöhte Aldosteronkonzentration

*6 Gemäss Expertenaussagen der ESH 2010

*7 In Zukunft könnte allenfalls das 11C-Metomidat-PET-CT statt der Nebennierenvenenkatheterisierung verwendet werden.

Abbildung: mögliche Abklärung bei Verdacht auf einen primären Hyperaldosteronismus. In gewissen Kliniken erfolgt zur Bildgebung immer auch ein Orthostasetest. Falls beide Untersuchungen dasselbe Resultat ergeben (Hinweise für Adenom oder bilaterale Hyperplasie) sollte dementsprechend therapiert werden. Falls diskordante Resultate vorhanden sind, sollte eine Nebennierenvenenblutentnahme erfolgen.

Primärer Hyperaldosteronismus: Diagnostik im Detail

Inhalt Abschnitt Diagnostik im Detail

<u>0. Indikationen einer Abklärung</u>	456
<u>1. Screening mit Aldosteron-Renin-Quotient</u>	457
<u>Vorteile Quotientbestimmung</u>	457
<u>Schwankungen</u>	457
<u>Voraussetzungen</u>	457
<u>Durchführung</u>	457
<u>Auswertung, Sensitivität</u>	457
<u>Einflüsse</u>	458
Medikamenteneinfluss	458
<u>Zusätzliche Einflüsse</u>	458
<u>Differentialdiagnosen Labor</u>	458
2. Bestätigungstest	459
3. Ursachendiagnostik	462

0. Indikationen einer Abklärung: weil der primäre Hyperaldosteronismus von den sekundären Hypertonien am meisten vorkommt, ist deren Abklärung nicht abwegig. Ein generelles Screening bei Hypertonie wird aber sehr kontrovers diskutiert. Gemäss Guidelines der internationalen Endokrinologie-Gesellschaft 2008 und europäischer Hypertongesellschaft 2010 wird aktuell eine Abklärung bei Patienten mit hoher Prävalenz empfohlen, wobei mit diesem Vorgehen sich allenfalls Endorganschäden entwickeln könnten, weil einige Fälle verpasst werden (im Gegensatz zu einem allgemeinen Screening). Eine Untersuchung sollte bei folgender Situation erfolgen (mindestens ein Punkt muss zutreffen):

- **Spontane Hypokaliämie** (< 3.7 (< 3.5)mmol/l) mit Hypertonie: ca. 60% dieser Patienten haben einen primären Hyperaldosteronismus
- **Diuretikaassoziierte Hypokaliämie** bei Hypertonie (nach endokrinologischer Leitlinie 2008) vor allem wenn die Diuretikadosierung niedrig ist. (*Nochmals* betont: es muss *keine* Hypokaliämie mit/ohne Diuretika vorhanden sein (nur 9-37% der Patienten mit einem primären Hyperaldosteronismus haben eine Hypokaliämie), wenn andere Punkte für einen Hyperaldosteronismus sprechen)
- **Schwer einstellbare Hypertonie:** ≥ 3 antihypertensive Medikamente auch bei einer Normokaliämie (Kalium < 4.5 mmol/l): ca. 20-30% haben einen primären Hyperaldosteronismus;
- **Hypertonie Grad II und III:** ab 160/100mmHg (ohne Therapie)
- **Inzidentalom** in der Bildgebung zufällig entdeckte Raumforderung in den Nebennieren mit Hypertonie: Wahrscheinlichkeit ca. 1.1 - 10%
- **Alter** (nicht in der endokrinologischen Leitlinie von 2008 enthalten): < 30 (- 40) Jahre mit Hypertonie oder zerebrovaskulärem Insult
- **Positive Familienanamnese** bei hypertensiven Patienten mit erstgradig Verwandte mit einem primären Hyperaldosteronismus oder Hypertonie vor dem 40. Lebensjahr oder einem Insult vor dem 40. Lebensjahr
- **Endorganschäden** (nicht in Leitlinien), welche nicht durch den Schweregrad der Hypertonie erklärbar sind: vor allem linksventrikuläre Hypertonie, diastolische Dysfunktion, Karotisstenose, Mikroalbuminurie, AV-Block

1. **Screening mit Aldosteron-Renin-Quotient** (ambulant möglich): am besten erprobt ist der Quotient aus Plasmaaldosteron (in ng/dl (Umrechnung: nmol/l x 36.1 = ng/dl) und Plamareninaktivität in ng/ml/h, besser ist aber die Plasmareninkonzentration in pg/ml, weil diese Probe bei Raumtemperatur aufbewahrt/versendet werden kann und die Messungen besser vergleichbar sind.
- **Kosten der Messung:** ca. wie die Bestimmung des Lipidprofils
 - **Vorteile Quotientbestimmung:** der Quotient weist eine höhere Sensitivität auf als die Messung der Einzelhormone, weil diese noch im Normbereich sein können (Aldosteron noch (hoch)normal, Renin tief normal bzw. unter der Norm). Nebenbei ist die Bestimmung des Kaliums als Screeningmarker mit einer Sensitivität von unter 40% obsolet.
 - **Schwankungen:** Aldosteron und Renin schwanken stark im Tagesverlauf, aber auch bei Orthostase und je nach Natriumzufuhr, aktueller Kaliumkonzentration und Medikamenten. Deshalb muss zur Bestimmung des Quotienten einiges beachtet werden.
 - **Voraussetzungen:** Kaliumplasmawert sollte um 4,0mM sein (allenfalls Substitution indiziert), „normale“ Salzaufnahme in den letzten Tagen; folgende Medikamente haben Einfluss auf die Renin und/oder Aldosteronkonzentration und müssen deshalb zuvor abgesetzt werden. Falls ein Medikament nicht abgesetzt wurde bzw. werden kann, muss bei der Interpretation der Laborwerte dies berücksichtigt werden ([siehe Seite 458](#)).
 - **Mindestens 4 Wochen zuvor absetzen:** kaliumsparende Diuretika wie Spironolacton, Epleron, Aliskiren (weil dieses eine lange Halbwertszeit hat) zudem darf auch 4 Wochen kein Drospirenon (Antikonzeptiva) eingenommen werden.
 - **Mindestens 1 Woche zuvor absetzen:** alle anderen Antihypertensiva (ausser solche die erlaubt sind, siehe unten) und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR, weil diese eine Volumenerhöhung verursachen und damit das Renin senken)
 - **Erlaubte Antihypertensiva** (nach endokrinologischer Leitlinie 2008): zum Screening erlaubt sind Alpha-1 Blocker (Doxazosin, Prazosin, Dosierungen siehe ab [Seite 555ff](#)), Hydralazin und Kalziumantagonisten (prinzipiell nur Verapamil). Gewisse Autoren erlauben *nur* oder zusätzlich zu den obigen auch Dihydropyridin-Kalziumantagonisten (beispielsweise Amlodipin), gemäss endokrinologischer Leitlinie ist prinzipiell aber nur ein slow-release Verapamil verwendbar (dieses kann idealerweise als Ersatz für den Betablocker vor/während der Testung eingesetzt werden). Die Zentren des De-Conn-Registers erlauben nur Kalziumantagonisten vom Nifedipin-Typ sowie Alphablocker.
 - **Durchführung:** Messung am Morgen (08:00-10:00 Uhr), etwa zwei Stunden nach dem Aufstehen und nach ca. (5) -15 Minuten Sitzen (früher war auch möglich nach 30 Minuten in liegender Position). Gemäss einigen Experten sollte eine zweite Messung erfolgen, wenn das initiale Resultat negativ war. Nach Guidelines sollte nur eine zweite Bestimmung erfolgen, wenn das Resultat unklar ist oder die Bedingungen nicht optimal waren (Begleitmedikamente oder anderes).
 - **Auswertung:** (Achtung, Medikamenteneinfluss siehe unten): Aldosteron-Reninaktivitäts-Quotient Grenzwerte sind je nach Assay sehr verschieden und müssen deshalb beim Labor erfragt werden (nicht unter den Labors vergleichbar). Für ein Screeningtest mit hoher Sensitivität ist der Wert tief zu setzen, wobei aber die Spezifität darunter leidet. Teilweise wird empfohlen, dass bei pathologisch erhöhtem Quotienten zusätzlich die Aldosteronkonzentration hochnormal bis erhöht sein muss, um die Spezifität zu erhöhen und die Abgrenzung zur low-Renin-Hypertonie (siehe unten) zu ermöglichen. Die Endokrinologie-Leitlinie 2008 spricht hierzu keine Empfehlungen aus.
 - **Sensitivität:** 84-95%, bei Adenomen weniger
 - **Testwiederholung?** Bei unklarem Resultat oder suboptimalen Testbedingungen (Medikamente nicht abgesetzt oder anderes) sollte das Labor wiederholt werden.

- **Medikamenteneinfluss**, falls die Antihypertensiva nicht vor dem Test ersetzt werden konnten
 - **Betablocker**: Erhöhung des Quotienten, weil das Renin deutlich mehr unterdrückt wird als das Aldosteron. Wenn also der Quotient trotz des Betablockers negativ ist, ist ein Hyperaldosteronismus sicher ausgeschlossen. Insgesamt wird die Spezifität gesenkt (mehr falsch positive Ergebnisse)
 - **Spironolacton/Epleron/Diuretika**: das Renin wird erhöht, weshalb der Quotient kleiner wird. Bei dennoch erhöhtem Quotienten ist ein primärer Hyperaldosteronismus umso eher vorhanden. Darunter sinkt aber die Sensitivität (falsch negative Ergebnisse).
 - **ACE-Hemmer, AT-II-Antagonisten, kaliumsparende Diuretika**: führen zu Erhöhung des Renins (und zumindest zu Beginn einer Senkung des Aldosterons) und somit Erniedrigung des Quotienten (Sensitivität vermindert)
 - **Zentrale Sympathikolytika** (Clonidin, Moxonidin, Reserpin): Erhöhung des Quotienten (Spezifität vermindert).
 - **NSAR** (Antirheumatika): Erhöhung des Quotienten (Renin stärker gesenkt als Aldosteron, Spezifität vermindert)
 - **Serotonin-Reuptake-Inhibitoren**, Quotient wird reduziert, *J Endocrinol Metab 2011; 96:1039ff*
- **Zusätzliche Einflüsse**, welche berücksichtigt werden müssen
 - **Hypokaliämie**: Senkung des Aldosterons mit Senkung des Quotienten (Sensitivität vermindert). Deshalb sollte der Kaliumwert bei der Messung um 4.0mmol/l liegen.
 - **Schwangerschaft**: Erhöhung vor allem des Reninspiegels, weshalb es zu falsch negativen Resultaten kommt.
 - **Renovaskuläre Hypertonie** (Nierenarterienstenose): das Renin steigt stärker als das Aldosteron, weshalb es zu falsch negativen Resultaten kommen kann.
 - **Salzrestriktion**: Erhöhung des Renins, weniger des Aldosterons und damit Erniedrigung des Quotienten. Deshalb sollte die Salzaufnahme in den Tagen vor der Testung „normal“ hoch sein. Umgekehrt sinkt das Renin stärker bei einem Salzüberschuss, weshalb es zu falsch positiven Resultaten kommen kann.
- **Differentialdiagnose bei erhöhtem Aldosteron-Renin-Quotient oder isoliert erhöhtem Aldosteron** (bei normalem Quotienten): Problem ist die Abgrenzung zur low-Renin Hypertonie mit normalem Aldosteron (Aldosteron-Renin-Quotient ebenfalls erhöht), deshalb fordern einige Autoren ein hochnormales oder erhöhtes Serumaldosteron, weil dieses bei der „Niedrig-Renin“-Hypertonie nicht vorhanden ist (genauer hierzu siehe unten). Dasselbe gilt bei einem Lakritze-Absus, bei welchem das Aldosteron sowie das Renin sinken und dadurch der Quotient ebenfalls pathologisch sein kann. Ein erhöhtes Aldosteron aber gleichzeitig auch erhöhtes Renin ist bei einem sekundären Hyperaldosteronismus vorhanden. Deshalb ist bei dieser Erkrankung der Aldosteron-Renin-Quotient normwertig.
 - **Hyporeninämische Hypertonie**: etwa 30% der Hypertoniepatienten weisen eine sehr tiefe Reninaktivität auf. Dies wird auch „Niedrig-Renin-Bluthochdruck“ genannt. Es besteht bei diesen Patienten ein relativer Aldosteronüberschuss bei vermindertem Renin wie bei einem primären Hyperaldosteronismus. Wo nun die Grenze zwischen einem primären Hyperaldosteronismus und einem „Niedrig-Renin-Blutdruck“ zu ziehen ist, ist aktuell aber unklar. Vermutlich besteht ein Kontinuum. Diese Patienten lassen sich sehr gut mit Spironolacton therapieren, währendem ACE-Hemmer und AT-1-Rezeptorantagonisten aufgrund der tiefen Reninaktivität keinen besonderen Nutzen zeigen.
 - **Abgrenzung zum sekundären Hyperaldosteronismus**
 - **Ursachen Krankheiten**: verschiedenste Krankheiten führen zu einem erhöhten Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem. Wie z.B. die Herzinsuffizienz (siehe systolische

Herzinsuffizienz, [Seite 4](#)), die chronische Niereninsuffizienz ([siehe Seite 355ff](#)), die Leberinsuffizienz infolge vermindertem Abbau und erhöhter Produktion ([siehe Seite 1588](#)), ein Volumenmangel, eine Nierenarterienstenose u.a. Neuerdings wird auch die Adipositas (v.a. das erhöhte viszerale Fett) für einen Hyperaldosteronismus verantwortlich gemacht. Es zeigte sich, dass die Adipozyten selbst Substanzen produzieren, welche unabhängig vom Angiotensin II die Synthese von Aldosteron aktivieren. Aldosteron selbst führt bzw. verstärkt eine Insulinresistenz.

- **Ursachen Medikamente**

- **Diuretika:** eine Diuretikatherapie kann zu einer Hypovolämie mit Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System führen.
- **Renin/ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptorantagonisten:** initial fällt das Aldosteron aufgrund der Hemmung der Bildung von Angiotensin II ab, weil Angiotensin II die Produktion von Aldosteron fördert. Mit der Zeit steigt das Aldosteron aber oft wieder an (10-53%) und kann sogar über den normalen Werten liegen (sogenannter Aldosteron-Escape). Dies ist ein häufiger Grund für eine therapierefraktäre Hypertonie. Es ist unklar, wieso es zu diesem Escape-Phänomen kommt. Möglicherweise spielt das Kalium eine entscheidende Rolle. Wichtig ist der Aldosteron-Escape nicht nur in der Therapie einer Hypertonie, sondern vor allem auch bei der chronischen systolischen Herzinsuffizienz. Bei dieser kann dank medikamentöser Hemmung des Aldosterons eine zusätzliche 30%-ige Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität erreicht werden.
- **Kontrazeptiva:** mit mineralcortikoider Wirkung (Drospirenon, z.B. in Yasmin®, YAZ®, Angeliq®)

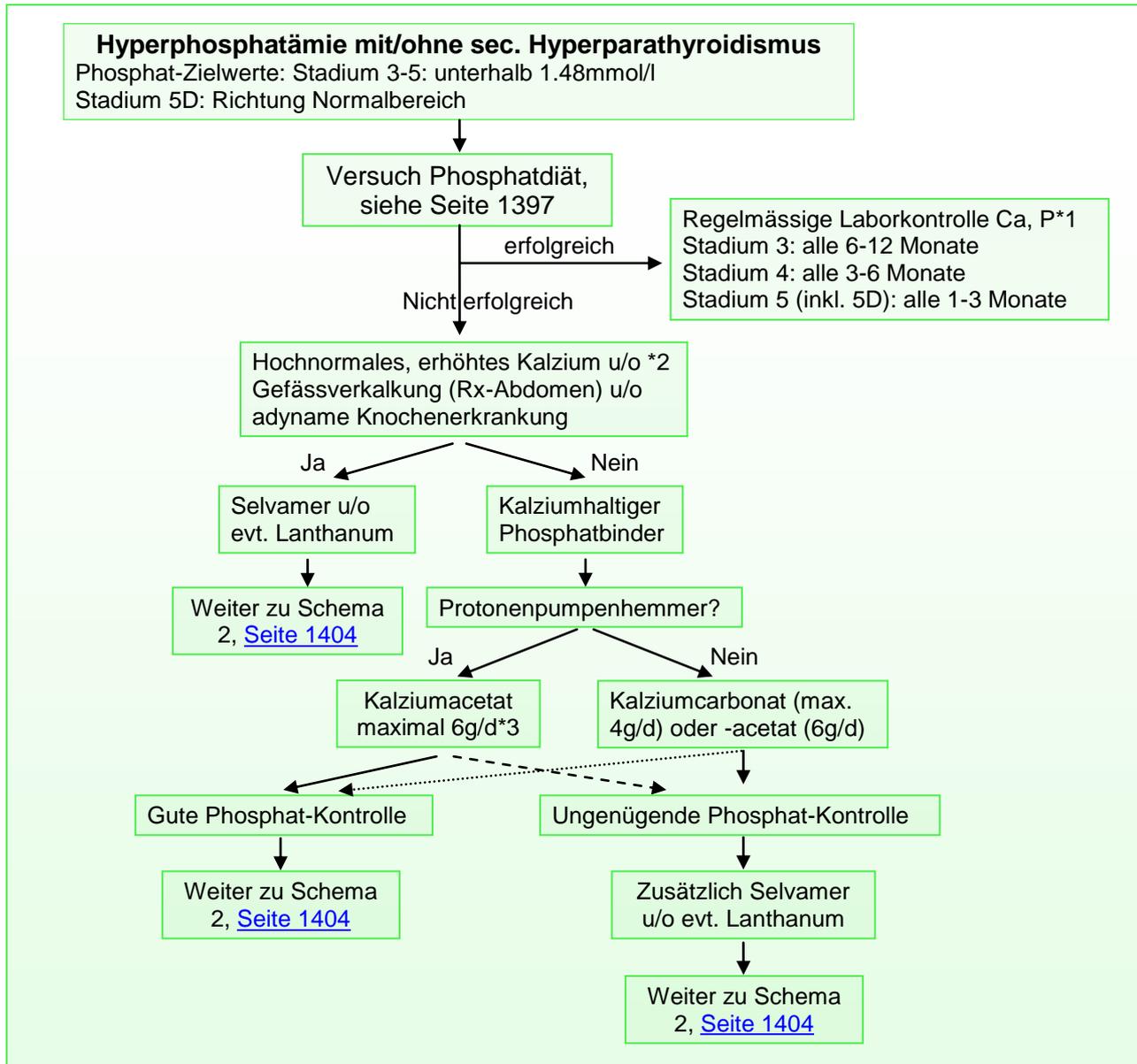
Chronische Niereninsuffizienz

Inhaltsverzeichnis

Allgemeines (Definition, Stadien, Epidemiologie)	1344
Diagnostik Nierenfunktion	1345
Ursachen chronische Nierenkrankheit	1350
Therapie chronische Niereninsuffizienz	1351
Verlangsamung Progression Niereninsuffizienz	1355
Terminale Niereninsuffizienz: Nierenersatztherapie	C 1357
Pruritus bei terminaler Niereninsuffizienz	1364
Dosisanpassung Medikamente bei Niereninsuffizienz	1366
Folgekrankheiten chronische Niereninsuffizienz	1367
Hypertonie	1367
Renale Anämie	1371
Kardiorenales Syndrom Typ 3 und 4	1378
<u>Mineralstoffwechselstörung</u>	1381
Urämische Perikarditis	1408
Metabolische Azidose	1409
Hyperkaliämie	1411
Quellenverzeichnis	1412
Sachverzeichnis	1414

Wahl des Phosphatbinders (u.a. nach KDIGO 2009): Es sollte nach den weiteren Störungen des Mineralhaushaltes (Kalzium) das Medikament ausgewählt werden.

- **Kalziumhaltige Phosphatbinder:** Bei verkalkten Gefäßen/Herzklappen oder bei persistierenden oder rekurrenden Hyperkalziämien sollten kalziumhaltige Phosphatbinder sowie Calcitriol/aktives Vitamin D reduziert/abgesetzt werden. Ebenfalls bei adynamer Knochenerkrankung (tiefe knochenspezifische alkalische Phosphatase) oder niedrigem Parathormon-Spiegel. Falls keine derartigen Kontraindikationen bestehen wird eine solche Therapie (bis zu einer maximalen Kalziumlast von 1.5g, entsprechende Dosierung [siehe unten](#)) initial empfohlen. Bei zusätzlicher Magen-Säuresuppression sollten kein Kalziumkarbonat, sondern Kalziumazetat verwendet werden (weil sich dieses besser im weniger tiefen pH des Magensaftes auflöst, wobei die Magensäureproduktion sowieso bei zunehmender Niereninsuffizienz und im Alter abnimmt).
- **Sevelamer/Lathan:** Diese Medikamente sollten (auch initial) eingesetzt werden, falls eine Hyperkalziämie besteht.
- **Aluminiumhaltige Phosphatbinder:** Eine Langzeitbehandlung sollte aufgrund der Problematik der Enzephalopathie vermieden werden.



*1 Abkürzungen: Ca: Kalzium, P: Phosphat; *2 u/o: und/oder; *3 g/d: Gramm pro Tag

Abbildung: Therapie Hyperphosphatämie

Therapie Hyperphosphatämie: Aluminiumhaltige Phosphatbinder

Präparate: Aluminium-Hydroxid: **CH:** Phosphonorm®, **De:** Antiphosphat®, Aludrox®

Indikation: Wenn andere Phosphatbinder nicht ausreichen. Zudem als notfallmässiger Einsatz über ein paar Wochen. Vor allem bei jüngeren Patienten sollte es nicht angewendet werden. Keine Langzeittherapie

Vorteile: wahrscheinlich effektivster Phosphatbinder (senkt Resorption von 70 auf 40% bei Dialysepatienten) und wirkt in einem grossen pH-Bereich gut absorbierend; kostengünstig

Nachteile: Bei niereninsuffizienten Patienten kann das Aluminium (ganz wenig wird enteral aufgenommen) nicht renal ausgeschieden werden. Es wird deshalb in Nervengewebe und Knochen abgelagert. Dies kann zu einer Enzephalopathie (mit typischerweise Sprachstörung bis zur Demenz) und adynamen Knochenumsatz (via Hemmung der PTH-Sekretion und Calcitriolbildung) führen. Für die adyname Knochenkrankung sind vor allem Patienten mit einem Diabetes, nach Parathy-

roidektomie sowie ohne Restnierenfunktion gefährdet. Schmerzen sind das Leitsymptom dabei (genauer siehe [Seite 1391](#)). Es führt zudem u.a. durch Interaktion mit Eisen im Knochenmark zu einer mikrozytären hypochromen Anämie.

Kontraindikation: Darmstenosen, Demenz, Aluminiumüberdosis-Zeichen, Kombination mit zitrathaltigen Medikamenten wie beispielsweise Kalziumcitrat, weil diese die „tight junctions“ am Darmepithel öffnen und dadurch die Resorption von Aluminium deutlich erhöhen; die Resorption ist auch bei einer Kombination mit Fruchtsäuren erhöht (beispielsweise Obstsaften und Wein).

Dosierung/Anwendung: Die Tabletten sollten kurz vor der Mahlzeit eingenommen werden, weil das Nahrungsphosphat gebunden werden sollte. Dabei sollte die Menge dem Serumphosphat Spiegel und dem Phosphatgehalt der Nahrung angepasst werden. Bei einer Zwischenmahlzeit wie Früchte, muss keine Tablette eingenommen werden, vor Joghurt aber schon. Übliche Dosis Phosphonorm® ist 3-6 Tbl. pro Tag, bei Antiphosphat® 3-4 mal 1-3 Tabletten (bis zu 7 Tabletten möglich).

Überwachung: Falls es längere Zeit zum Einsatz kommt, sollten alle 3-6 Monate der Aluminiumspiegel bestimmt werden. Dabei muss aber beachtet werden, dass die Serumaluminiumspiegel schlecht mit der Schwere der Ablagerung im Knochen übereinstimmt. Deshalb wird zur Diagnostik bei Knochen-Schmerzen eine Biopsie notwendig.

Therapie Aluminiumüberdosis mittels Deferoxamin

- **Indikation:** Falls eine aluminiumbedingte Knochenstörung (Biopsie) oder andere Aluminiumüberdosis-Zeichen auftreten oder das Aluminium im Serum über 60ng/ml ist.
- **Dosierung:** 5mg/kg pro Woche, meist 0.5 Gramm
- **Verabreichung:** Je nach Deferoxamin-Test (DFO-Test) bei letzter Stunde der Dialyse oder 5 Stunden vor der Dialyse einmal wöchentlich. Genaueres siehe Fachliteratur

Therapie Hyperphosphatämie: Kalziumhaltige Phosphatbinder Calciumcarbonat, -acetat

Präparate: Es werden zwei Wirkstoffe verwendet

- **Kalzium-Karbonat:** **CH:** Calcium-Carbonat Salmon Pharma® (500mg), Calcium-Phosphatbinder „Bichsel“® (500, 1000mg); **De:** Dreisacarb® (500mg), Calcimagon® (500mg), CC-Nefro® (500mg) u.a.
- **Kalzium-Acetat:** **CH:** AcetaPhos® (750mg), Calcium-Acetat-Phosphatbinder «Bichsel»® (400mg), Calcium-Acetat Salmon Pharma® (500mg), Renacet® (475 und 950mg); **De:** Calcet® (475, 900mg), Calciumacetat-Nefro® (500, 700, 950mg), CALCIUMACETAT prorenal AM® (500mg), Phosphosorb® (475, 900mg)

Mechanismus: Im Magen dissoziiert (bei tiefem pH) das Kalzium vom Karbonat bzw. Acetat und bindet mit dem Chlorid der Salzsäure im Magen (dabei braucht das Kalziumkarbonat tiefere pH Werte als das -Acetat). Im Darm (pH über 5) kommt es dann zum Austausch von Chlorid mit Phosphat. Es kommt zu einem schwerlöslichem Komplex (Kalzium-Phosphat), welches nicht mehr resorbiert werden kann. Ein kleiner Teil des Kalziums wird immer aufgenommen.

Vor-/Nachteile Kalziumacetat/Karbonat

- **Vorteile:** Günstig; sie wirken zudem als Puffersubstanzen, was bei einer renalen Azidose von Vorteil ist. Niereninsuffiziente Patienten sind oft metabolisch sauer.
- **Nachteile:** Kalziumzufuhr ist bedeutend
- **Problem der Kalziumzufuhr:** Es kommt zu einer extraossären Verkalkung wie der Gefässe und der Herzklappen. Die Mortalität wird vermutlich dadurch erhöht. Es kommt auch bei nur geringstem Anstieg des Serumkalziums (0.5mg) zu einer deutlichen Gefässverkalkung. Gefährlich ist eine solche Kalziumzufuhr besonders bei Patienten, welche adynamie Knochen haben (und damit eingeschränkte Kalziumpufferkapazität), weil bei diesen Patienten das Kalzium weniger in den Knochen eingebaut wird, stattdessen aber in Gefässwänden und Weichteilen.

Kontraindikation kalziumhaltige Phosphatbinder: kalziumhaltige Nierensteine, schwere Gefäss-/Weichteilverkalkungen, PTH-Wert < 150pg/ml, Hyperkalziämie (über 2.54mmol/l) Hypophosphatämie, prinzipiell auch eine Therapie mit Vitamin D3

Vergleich beider Wirkstoffe: Kalziumazetat bindet in vitro Phosphat besser, weil es besser löslich ist. Nachteil ist der Essiggeschmack (acetat). Kalziumkarbonat löst sich nur in einem sehr sauren Milieu auf (siehe unten). Es wird wahrscheinlich bei Kalziumacetat weniger Kalzium im Körper aufgenommen. Bei gleicher Kalziummenge (Kalziumlast) nimmt die enterale Resorption des Nahrungsphosphates unter Karbonat von 77 auf 44% ab, bei Acetat deutlich mehr auf 26% ab.

- **Vergleich beider Substanzen bezüglich pH-Optimum:** Die Salze müssen zunächst dissoziieren, bevor sie Phosphat binden können. Dies passiert am besten unter saurem Milieu (pH 1-3). Dabei ist bei den kalziumhaltigen Produkten zu achten, dass Acetat deutlich besser dissoziiert als Kalziumkarbonat. Was bei einer Therapiekombination mit PPI (Magen-Säureblocker) unbedingt beachtet werden muss (Acetat besser als Karbonat). Die Bindung von Phosphat muss bei den kalziumhaltigen Produkten bei einem pH über 5 (im Darm) geschehen.

Dosierung Kalziumacetat/carbonat

- **Notwendige Dosierung für Phosphatkontrolle, Problematik:** Um den Phosphathaushalt kontrollieren zu können, muss man Dosen von 8-10g Kalziumkarbonat bzw. über 4 g Kalzium einnehmen. Dies führt unweigerlich zu einer positiven Kalziumbilanz (Calcitriol unabhängige Resorption), was zu extraossären Verkalkungen führt. Zu dessen Verhinderung kann das Kalzium im Dialysat vermindert werden oder eine Kombination mit anderen Phosphatbindern erfolgen.
- **Dosis-Beschränkung nach Leitlinie:** In früheren Leitlinien wurde allgemein eine maximale Kalziumzufuhr in Form von Phosphatbindern von 1.5g/d (3 Gramm Kalziumcarbonat enthalten 1200mg Kalzium) empfohlen, heute wird empfohlen, dass solche Binder bei Patienten mit bereits vorhandenen Gefässverkalkungen gar *nicht* mehr eingesetzt bzw. reduziert werden sollten.
 - **Dosierung Kalziumkarbonat** (Tabletten à 500 oder 1'000mg): Initial sollten 6 Tabletten (3 x 2) à 500mg - jeweils kurz vor phosphatreicher Mahlzeit - eingenommen werden (1.2g Kalziumlast), dies kann später erhöht werden, sollte aber prinzipiell nicht über 1.5g Kalziumlast gehen, was 7 Tabletten entspricht.
 - **Dosierung Kalziumacetat** (Tabletten à 400 oder 500mg) (Calcium-Acetate-Phosphat-binder «Bichsel» ®): 8-12 Kapseln mit insgesamt 740-1110mg Kalzium verteilt auf 3 - 4 Gaben pro Tag; Calcium-Acetate 500 mg Salmon Pharma ®: 8Tbl à 500mg entspricht 1000mg Kalzium; Bei mässiger Hyperphosphatämie (unter 2mmol/l) kann mit 2-3 mal 400mg Acetat begonnen werden.

Einnahme: beide Wirkstoffe unzerkaut kurz vor einer Mahlzeit, welche Phosphat enthält (vor Obst ist z.B. keine Einnahme notwendig).

Labor-Überwachung: anfänglich sollte 2x pro Woche der Kalzium- und Phosphatspiegel kontrolliert werden.

Therapie Hyperphosphatämie: Kalzium-/aluminiumfreie Phosphatbinder

Inhalt Abschnitt kalzium-/aluminiumfreie Phosphatbinder

Sevelamer	1402
Lanthanumcarbonat	1402
Magnesiumcarbonat	1403

Sevelamer-HCL/Karbonat (CH und De: Renagel® (Hydrochlorid), Renvela® (Karbonat))

- **Wirkmechanismus:** Sevelamer ist ein nicht resorbierbares Polymer. Unter Freisetzung von Chlorid wird Phosphat gebunden. Idealer pH ist bei 5-7. Es bindet zusätzlich die Gallensäure sowie Cholesterin (LDL -35%) und hemmt wahrscheinlich die Inflammation. Unklar ist, ob es auch zu einer Senkung der Resorption der fettlöslichen Vitamine führen kann.

- **Vor-/Nachteile**
 - **Vorteile:** Im Vergleich zu den kalziumhaltigen Phosphatbindern kommt es zu deutlich weniger Gefässverkalkungen (6 versus 25%, $p = 0.02$). Dabei ist der Serumkalziumwert nur minimalst höher bei den kalziumhaltigen Präparaten, aber Hyperkalziämien treten bei denen deutlich mehr auf (5 vs 17%). Der Serumkalziumwert ist daher kein guter Marker für die Kalzifizierung der Gefässe. Die Mortalität ist vermutlich bei den Patienten über 65 Jahre therapiert mit Selvamer deutlich kleiner. Es zeigte sich zudem ein Anstieg der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (erhöhter Knochenaufbau). Zudem konnten Studien zeigen, dass der Spiegel an Fetuin A (welcher die Verkalkung von Gefässen vermindert, siehe Abschnitt [Seite 1393](#)) mittels Sevelamer ansteigt und auch die endotheliale Dysfunktion sich verbessert (möglicherweise auch durch die Senkung des LDL).
 - **Nachteile:** Mit der Hydrochlorid-Form (Renagel®) kann das Serumbikarbonat um ca. 1-3mmol/l abfallen (Verstärkung der metabolischen Azidose, teils Entgleisungen möglich). Mit der neueren Carbonat-Form (Renvela®) fällt das Bikarbonat nicht ab und die restliche Wirkung ist gleich (inkl. Cholesterinsenkung). Hohe Kosten;
- **Nebenwirkungen:** relativ häufig kommt es zu gastrointestinale Nebenwirkungen (15%) wie Sodbrennen, Blähungen, Obstipation/Diarrhoe.
- **Indikation:** Vor allem bei Patienten über 65 Jahre von Vorteil. Sicherlich auch bei Patienten mit Neigung zur Hyperkalziämie und verkalkte Gefässe.
- **Dosierung:** 1 Tabl à 800mg; Bei Neubeginn einer Therapie wird 3 mal täglich eine Tablette bei einem Serumphosphat von 1.92-2.42mmol/l empfohlen und 3 x 2 Tabletten, wenn das Phosphat über 2.42mmol/l ist. Bei einem Wechsel von kalziumhaltigen Phosphatbindern sollte eine äquivalente Dosis (Renagel und Kalziumsals in mg) verwendet werden.
- **Interaktionen:** Bei Protonenpumpenhemmer müssen teils höhere Dosen verabreicht werden (bis zu 6.9g/d).

Lanthanumcarbonat (CH/De: Fosrenol®)

- **Wirkmechanismus:** Dieses dreiwertige Kation hat eine hohe Affinität zu Phosphat und bindet dieses unabhängig vom pH-Wert. Es ist kaum löslich, weshalb nur ganz kleine Mengen resorbiert werden.
- **Vergleich zu anderen Substanzen:** Im Vergleich zu kalziumhaltigen Phosphatbindern kommt es zu einem kleineren Kalziumanstieg, der Parathormonspiegel ist aber unter Lathan leicht höher (150 versus 200pg/ml). Es bestehen günstige Effekte auf die Low-Turnover-Erkrankung.
- **Nachteile:** Neue Substanz und damit noch nicht sehr bekannt. Weil das Lathan ähnlich wie das Aluminium ist, wird eine cerebrale Problematik diskutiert. In Regionen in China mit viel Lathan (tägliche Aufnahme von 5-20mg) besteht ein niedriger Intelligenzquotient unter den Kindern.
- **Tablettenstärke:** 250, 500, 750 und 1000mg
- **Dosierung:** üblicherweise 1-5 Tabletten am Anfang einer Mahlzeit, welche Phosphat beinhaltet. Dosen von 1500-3000mg/d führen meist zu einer Phosphatnormalisierung.

Magesiumcarbonat (De/CH: OsvaRen®)

- **Wirkstoff:** es handelt sich um eine Kombination von Kalziumacetat und Magnesiumcarbonat
- **Vorteil:** gegenüber Kalziumazetat kann die Kalziumlast um 50% vermindert werden.
- **Tablettenstärke:** 670mg (435mg Ca-Acetate, 235mg Mg-Acetate)
- **Dosierung:** üblicherweise 1-10 Tabletten am Anfang einer Mahlzeit, welche Phosphat beinhaltet.

Ambulant erworbene Pneumonie

Inhaltsverzeichnis im Überblick

Allgemeines (Inzidenz, Letalität, Arten, typische Symptome etc).	1196
Management bei ambulant erworbener Pneumonie	1197
Diagnostik	1199
Entzündungswerte	1203
Mikrobiologische Untersuchung	1206
Differentialdiagnose	1216
Schweregradeinteilung der Pneumonie	1218
Antibiotikaauswahl Theorie inkl. Resistenzen	1222
<u>Therapieempfehlungen Antibiotika</u>	1229
Ambulante Therapie der leichten Pneumonie	1229
Stationäre Therapie bei mittelschwerer Pneumonie	1232
Stationäre Therapie bei schwerer Pneumonie	1236
Aspirationspneumonie	1239
Antibioseanpassung bei Nachweis spezifischer Erreger	1240
Allgemeine Therapie, Therapieoptimierung	1243
Monitoring einer Pneumonie	1243
Therapieversager	1244
Komplikationen einer ambulant erworbenen Pneumonie	1248
Entlassung des Patienten aus Spital	1251
Prävention der ambulant erworbenen Pneumonie	1251
Quellenverzeichnis	1253
Sachverzeichnis	1254

Therapieempfehlungen Antibiotika bei ambulant erworbener Pneumonie

Inhalt Abschnitt Therapieempfehlungen Antibiotika

Ambulante Therapie der leichten Pneumonie bei CRB-65: 0-(1) Punkt	1229
Stationäre Therapie	1232
bei mittelschwerer Pneumonie	1232
bei schwerer Pneumonie: mit und ohne Pseudomonasrisikofaktoren	1236
Aspirationspneumonie	1239
Antibioseanpassung bei Nachweis spezifischer Erreger	1240

Ambulante Therapie bei leichter Pneumonie

Inhalt Abschnitt Ambulante Therapie

Definition leichte Pneumonie	1229
Erregerspektrum	1229
Nachkontrolle ambulante Patienten	1229
Diskussion Antibiotikawahl bei ambulanten Patienten	1230
Therapiedauer	1230
Antibiotika-Tabelle deutsche, schweizerische, europäische und britische Empfehlung	1231

Definition leichte Pneumonie: CRB-65: 0-(1) Punkt (Erklärung [Seite 1219](#)): 1 Punkt, falls dies nur das Alter über 65 Jahre betrifft und keine bedeutenden Begleitkrankheiten vorhanden sind. Falls relevante Begleitkrankheiten existieren oder der eine Punkt nicht durch das Alter verursacht ist, muss immer eine stationäre Therapie erfolgen. Beim CURB-65 Score entspricht dies 0-1 Punkt.

Patientengruppierung: die Patienten sollten in 2 Gruppen eingeteilt werden (gemäss deutscher Leitlinie, CH, EU, UK nicht notwendig):

- **ohne Risikofaktoren**, das heisst ohne schwere Begleitkrankheiten, ohne Vortherapie mit Antibiotika, ohne vorhergehenden Spitalaufenthalt und bei klinisch stabilem Zustand
- **mit Risikofaktoren**
 - Spitalvorbehandlung und/oder Antibiotika-Vortherapie in den letzten 3 Monaten und/oder chronische Erkrankung (Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, terminale Niereninsuffizienz, Diabetes, Karzinom) oder neurologische Krankheiten (Schlaganfall mit neurologischem Ausfall): Achtung, teilweise ist bei diesen Patienten eine stationäre Therapie indiziert!
 - Bewohner von Pflegeheimen

Mikrobiologische Diagnostik bei ambulanten Patienten: siehe [Seite 1212](#) Tabelle/Text

Erregerspektrum

- **Ohne Risikofaktoren:** v.a. Streptococcus pneumoniae, seltener sind M. pneumoniae (va. jüngere Erwachsene), L. pneumophila und respiratorische Viren, Chlamydien pneumoniae
- **Mit Risikofaktoren:** va. S. pneumoniae, seltener H. influenza, S. aureus und Enterobacteriaceae. Oft bestehen Resistenzen, welche va. bei Patienten vorkommen, die in den letzten 3 Monaten eine Antibiotikatherapie erhielten oder chronisch bettlägerig sind. Bei Patienten, welche in den letzten 3 Monaten eine Antibiotikatherapie hatten, sollte immer ein anderes Antibiotikum verwendet werden. Bei neurologischen Grundkrankheiten und oder eingeschränkter Dentalhygiene ist primär an eine Aspirationspneumonie mit möglicherweise Anaerobier zu denken. Zudem sind Anaerobier möglicherweise beteiligt, wenn ein protrahierter Verlauf und/oder ein einschmelzendes Infiltrat vorhanden sind.

Nachkontrolle ambulante Patienten: der Patient sollte in 48-(72) Stunden zur Kontrolle vorstellig werden (Klinik und Labor mit Entzündungswerte). Falls zu diesem Zeitpunkt kein Fiebrückgang erfolgte und/oder keine klinische Besserung eintrat, sollte die Therapie nochmals überlegt und al-

lenfalls der Patient stationär eingewiesen werden. Bei Dyspnoezunahme, Verwirrtheit oder verminderter Flüssigkeitszunahme, sollte eine erneute Beurteilung erfolgen (auch Angehörigen mitteilen).

Diskussion zur Antibiotikawahl bei ambulanten Patienten (zu den empfohlenen Antibiotika siehe Tabelle [Seite 1231](#))

- **1. Wahl Penicilline** (Amoxicillin): Richtlinien sowie Leitlinien empfehlen ein Amoxicillin mit teilweise Clavulansäure als Therapie der ersten Wahl, obwohl dabei die Erreger *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* und Legionellen nicht abgedeckt sind. Bei einer unkomplizierten CAP (ambulant erworbenen Pneumonie) hat dies aber keine Einschränkung der Effektivität der Therapie (*M.* und *C. pneumoniae* heilen in der Regel auch ohne Antibiotika ab und die Legionellen sind selten, bzw. verursachen eher stärkere Pneumonien). Die selten vorkommende Penicillin-Hochresistenz ist ebenfalls in diesem Bereich (ambulanter unkomplizierter Verlauf) nicht von Bedeutung. Die deutsche Leitlinie empfiehlt bei Patienten ohne Risikofaktoren eine Therapie ohne zusätzliche Clavulansäure und bei zusätzlich vorhandenen Risikofaktoren sollte die Clavulansäure mitgegeben werden. Die schweizerische Leitlinie empfiehlt nur eine kombinierte Therapie mit Clavulansäure. Damit können auch *S. aureus* und die meisten Enterobacteriaceae sowie Anaerobier erfasst werden. Die Dosierungen sind je nach Empfehlung verschieden:
 - **Deutsche Leitlinie** (2009): über 70kg: 3 x 1g/d Amoxicillin, unter 70kg: 3 x 0.75g/d
 - **Schweizer Spitäler:** von 3 x 0.75g bis 3 x 1g (Amoxicillin/Clavulansäure)
 - **UK (BTS 2009):** 3 x 500mg Amoxicillin
- **Makrolide** inklusive neuere wie Clarithromycin (Klacid®) und Azithromycin (Zithromax®) wurden wegen steigenden Resistenzen bei Pneumonien als Erstlinietherapie herausgenommen und gelten nur noch als Therapie der 2. Wahl (Alternative). Die zunehmende Makrolidenresistenz ist vermutlich vor allem durch eine unkritische Verwendung von Makroliden bei einer akuten (viralen) Bronchitis und anderen Atemwegsinfekten verursacht. Allenfalls kann bei Verdacht auf Mykoplasmen, Chlamydien oder Legionellen eine Kombination von Clarithromycin und Amoxicillin (Clavulansäure) eingesetzt werden.
- **Doxycyclin** nur mit wenigen Studien untersucht, bezüglich Resistenzen etwas besser als die Makrolide. In der deutschen, britischen Leitlinie (beides 2009) sowie europäischen Leitlinie (2011) wird es als Alternative empfohlen (z.B. bei Penicillinallergie). Es sollte dabei immer eine Ladedosis von 200mg verabreicht werden und anschliessend je nach Gewicht 1 x 100mg (unter 70kg) oder 1 x 200mg/d (bei ≥ 70kg). Therapiedauer: 5-7 Tage.
- **Cephalosporine** (z.B. Cefuroxim-Axetil, Zinat®, De: z.B. Elobact®) gilt aufgrund unsicherer oraler Verfügbarkeit und vor allem bei älteren Patienten unklarer Kinetik nur als (schlechte) Alternative. Es wird deshalb nicht mehr als Therapie empfohlen.
- **Neuere Flurochinolone** (Levofloxacin (Tavanic®), Moxifloxacin (Avalox®)) höchstens als Alternativtherapie. Es sollte im ambulanten Bereich aufgrund von Resistenzentwicklung so wenig wie möglich angewendet werden. Gemäss deutscher Leitlinie nur als Alternative bei Patienten mit zusätzlich vorhandenen Risikofaktoren.
 - **Ciprofloxacin?** Dieses Antibiotikum wird nicht empfohlen, weil es keine Wirkung gegenüber Pneumokokken hat und im Bereich der gramnegativen Erreger eine zunehmende Resistenz sich entwickelt.

Nicht antibiotische Therapie: gemäss europäischer Leitlinie 2011 sollten inhalative Kortikosteroide, Bronchodilatoren, Mucolytika, Hustenmittel sowie Antihistaminika bei Pneumonien im ambulanten Bereich nicht verschrieben werden (A-1-Empfehlung).

Therapiedauer: die Antibiotikatherapie kann 48-72 h nach klinischer Besserung (mit Entfieberung) frühestens aber nach insgesamt 5 Tagen abgesetzt werden. Eine Therapie über 7 Tage ist im Regelfall nicht nötig (ambulante Therapie mit komplikationslosem Verlauf). Deshalb wird gewöhnlich über 5-7 Tage therapiert. Bei Azithromycin ist eine Therapiedauer von 3 Tagen ausreichend, weil das Medikament eine sehr lange Halbwertszeit hat.

Therapie	Deutsche Leitlinie 2009		Guidelines Schweiz 2007	Europäische Leitlinie 2011	Britische Leitlinie 2009
	Ohne Risikofaktor	Mit Risikofaktor *1			
1. Wahl	Amoxicillin p.os Ab 70kg: 3 x 1gr < 70kg: 3 x 0,75g	Amoxicillin/Clavulansäure: 2 x 1g Sultamicillin 2 x 0.75g	Amoxicillin/Clavulansäure 3x 625 mg, oder Doxycyclin 2 x 100 mg *2	Amoxicillin oder Doxycyclin (diese können auch Mykoplasmen abdecken)	Amoxicillin 3 x 500mg
Alternative	Azithromycin 1 x 500mg p.os oder Clarithromycin 2 x 500mg oder Roxithromycin 1 x 300mg oder Doxycyclin 1x 200mg initial, anschliessend: Ab 70kg: 1x200mg < 70kg: 1x100mg	Levofloxacin 1 x 500mg p.os oder Moxifloxacin 1 x 400mg p.os Cefuroxim und Clarithromycin nicht mehr empfohlen	Clarithromycin 2 x 500 mg p.os oder Azithromycin 1 x 500 mg p.os oder Levofloxacin 1(-2) x 500 mg p.os	bei Allergien: Azithromycin*3, Erythromycin*3, Roxithromycin*3 oder Clarithromycin*3 Wenn zu hohe Makroliden-Resistenz: Levofloxacin oder Moxifloxacin	Doxycyclin initial einmalig 200mg dann 1 x 200mg Clarithromycin 2 x 500mg p.os

*1 Risikofaktoren: Spitalvorbehandlung und/oder Antibiotika-Vortherapie in den letzten 3 Monaten und/oder chronische internistische (Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, Diabetes mellitus, Karzinom, terminale Niereninsuffizienz) oder neurologische Krankheiten (Schlaganfall mit neurologischem Ausfall), Bewohner von Pflegeheimen; Achtung, teilweise auch Hospitalisation indiziert! *2 Anmerkung: andere Leitlinien sprechen von 1 x 100mg mit dafür einer Ladedosis *3 nur in Ländern mit tiefer Pneumokokken-Makroliden-Resistenz!

Tabelle: Antibiotikaempfehlungen für ambulante Therapie einer Pneumonie; nach deutscher, schweizerischer, europäischer und britischer Leitlinie; bei Antibiotikaeinnahme in den letzten 3 Monaten sollte diese Wirkstoffgruppe gemieden werden; Erläuterungen siehe Text oben; Patienten mit Immunsuppression sind *nicht* enthalten;

Beispiele Handelsnamen:

Amoxicillin: CH: Clamoxyl®, De: Amoxibeta®, Amoxicillin XY® (versch.)

Amoxicillin/Clavulansäure = Co-Amoxicillin®, Augmentin® u.a. De: Amoxiclav-CT, Amoxi-Clavulan XY® u.a.

Azithromycin = Zithromax®

Cefuroxim = CH: Zinat®, De: Elobact®

Clarithromycin = Klacid®

Doxycyclin = Doxycyclin®/- forte u.a.

Levofloxacin = Tavanic®

Moxifloxacin = Avalox®

Roxithromycin = De: Rulid®; CH kein Präparat erhältlich

Sultamicillin = De: Unacid® PD oral

Für wen ist Medfacts? Für Kliniker und Hausärzte, welche Krankheiten der Inneren Medizin behandeln (Studenten bis fortgeschrittene Ärzte). Es eignet sich sowohl zum Nachschlagen als auch für das Lernen z.B. für die Facharztprüfung.

Basis Medfacts: Der Inhalt basiert auf aktuellen Übersichtsartikeln, aus ca. 180 nationalen und internationalen Leitlinien sowie relevanten Studien.

Aufbau: PDF-Datei bzw. abgeänderte Form mit verlinktem Inhaltsverzeichnis/Lesezeichen, total ca. 2'060 Seiten. Zusätzlich elektronische Formeln und Scores sowie Lungenfunktionsbeispiele in separaten Dateien.

Inhalt Medfacts: Es werden die wichtigsten Erkrankungen der Inneren Medizin ausführlich dargestellt. Dabei wird detailliert das Management internistischer Krankheiten mit Diagnostik und Therapien beschrieben. Der Schwerpunkt wird auf eine gezielte Therapie (z.B. Auswahl der Wirkstoffe mit Vor- und Nachteilen, z.B. Leseprobe Seite 6, 10, 19ff, 26ff) sowie auf eine gezielte Diagnostik gelegt (wann, welche Untersuchungen, siehe Leseprobe Seite 13-18). Es werden sowohl einfache Fakten/Therapieschemata (für Anfänger) als auch komplexe sowie unklare aber in der Praxis/Klinik relevante Punkte dargestellt.

ISBN: 978-3-033-03908-7

Leseproben: finden Sie im Internet unter www.medfacts.ch

Preise

- DVD: 65 Fr. bzw. 52 Euro (Praxis-/Heimcomputer: Windows/Mac)
- Dongle: 75 Fr. bzw. 60 Euro (Spital- und Praxis-/Heimcomputer; nur Windows möglich; USB-Anschluss notwendig; Bei vernetzten Computern ist die DVD teilweise nicht abspielbar; Dongle ist beim Aufstarten leicht schneller als DVD)

Für Bestellungen sowie Fragen

Dr. med. Bernhard Reutemann
Untere Gstückstrasse 20
8180 Bülach (Schweiz)
medfacts@gmx.ch

www.medfacts.ch