

4/23

Die Information für medizinische Fachkreise
Neutral, unabhängig und anzeigefrei

arznei-telegramm®

54. Jahrgang, 17. April 2023

Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie

IM BLICKPUNKT 25

Sichern extrem hohe Arzneimittelpreise die Forschung?

THERAPIEKRITIK 26

Zielwertstrategie oder Statinhochdosis bei KHK?

Lindern Opioide Symptome bei schwerer Herzinsuffizienz?

LESER FRAGEN UND KOMMENTIEREN ... 28

Wirksamkeit und Stellenwert oraler Cephalosporine (Kurzversion)

Exzessive Vitamin-D-Dosierungen:
„COIMBRA-Protokoll“ bei Multipler Sklerose

VORSICHT DESINFORMATION 30

Homöopathie: Evidenz für NEUREXAN?

KURZ UND BÜNDIG 31

Novo Nordisk – unseriöse Vermarktung von GLP-1-Agonisten bei Adipositas

Zum Nutzen von Analgetika gegen akute unspezifische Rückenschmerzen

NEBENWIRKUNGEN 32

Erhöhtes Brustkrebsrisiko auch unter reinen Gestagenkontrazeptiva

a-t IM INTERNET 32

Wirksamkeit und Stellenwert oraler Cephalosporine (Langversion)



STICHWORTVERZEICHNIS

Adipositas	31	Forschungsaufwendungen	25	Multiple Sklerose	30
Analgetika	31	Gestagenkontrazeptiva	32	NEUREXAN	30
Arzneimittelpreise	25	GLP-1-Agonist	31	Novo Nordisk	31
Brustkrebsrisiko	32	Herzinsuffizienz, dekompensierte	27	Opioide	27
Cefuroxim	ea-t,28	Homöopathie	30	Rückenschmerzen	31
Cephalosporine, orale	ea-t,28	KHK	26	Semaglutid	31
COIMBRA-Protokoll	30			Statinhochdosis	26
Dyspnoe	27			Vitamin D	30
				Zielwertstrategie	26

INN-Glossar Cef-: Cef- ist eine der bekanntesten Vorsilben internationaler Wirkstoffbezeichnungen (INN). Die WHO kennzeichnet mit Cef- Antibiotika der Cephalosporin-Gruppe. Derzeit sind in Deutschland von vormalig rund 30 Abkömmlingen noch 15 im Handel, darunter Cefuroximaxetil, Cefpodoxim und Cefaclor, die derzeit ambulant am häufigsten verordnet werden.

Im Blickpunkt

SICHERN EXTREM HOHE ARZNEIMITTELPREISE DIE FORSCHUNG?

In den Niederlanden bringt die Pharmaceutical Accountability Foundation (PAF), eine Watchdog*-Organisation, die gegen **Preisauswüchse** bei Arzneimitteln vorgeht, die Firma **AbbVie** wegen exorbitant hoher Preise für den Antikörper **Adalimumab** (HUMIRA) vor Gericht. Bei einem Umsatz von 2,3 Milliarden (Mrd.) Euro bis zum Ablauf des Patentes 2018 errechnet die PAF einen übermäßigen Profit** zu Lasten des niederländischen Gesundheitswesens von 1,2 Mrd. Euro.¹ Weltweit soll AbbVie für HUMIRA in den zehn Jahren bis 2022 die Rekordsumme von 208 Mrd. Euro umgesetzt haben^{1,2} – fast das Doppelte der weltweiten Aufwendungen der Pharmaindustrie für Forschung und Entwicklung (F&E), die der Verband forschender Pharma-Unternehmen (vfa) für das Jahr 2015 mit 108 Mrd. US-Dollar³ angibt.

Ein Ungleichgewicht zwischen Erlösen und Forschungsaufwendungen haben wir kürzlich auch beim Immunsuppressivum **Lenalidomid** (REVLIMID) beschrieben, das hierzulande bei Patentablauf mit rund 800 Millionen Euro im Jahr 2021 das zweitumsatzstärkste Arzneimittel war. In den 15 Jahren nach Markteinführung könnte der Anbieter **Bristol Myers-Squibb** die globalen Entwicklungskosten für das Immunsuppressivum allein zu Lasten der deutschen Patienten bzw. Versichertengemeinschaft erwirtschaftet haben (a-t 2022; 53: 104).

Drastisch steigende Preise sind beängstigend: Neue patentgeschützte Arzneimittel sind innerhalb von zehn Jahren im Durchschnitt pro Packung 57-fach teurer geworden, von 902 Euro auf 51.200 Euro,⁴ vor allem durch eine Vielzahl neuer Onkologika und Orphan Drugs. Pharmafirmen begründen die Notwendigkeit hoher Preise mit den immer größer werdenden Aufwendungen für F&E.⁵⁻⁷ Pro innovatives Arzneimittel gibt die Pharmaindustrie im Durchschnitt (!) angeblich bis zu 2,6 Mrd. US-Dollar⁸ aus. Derartige Hochrechnungen bewerten wir auf Basis unabhängiger Daten als abstrus überhöht und als Strategie zur Rechtfertigung neuer Kostendimensionen (a-t 2017; 48: 87-8). Sollten die Preise gesenkt werden müssen, wirke sich dies negativ auf die Forschung aus,⁷⁻¹⁰ warnt die Industrie. Bestünde jedoch tatsächlich ein relevanter Zusammenhang, müssten Firmen, die besonders umsatzstarke und teure Arzneimittel vertreiben, durch intensive und produktive Forschung auffallen. Gerade finanziell erfolgreiche Firmen weisen jedoch eher eine relativ geringe Zahl von Eigenentwicklungen auf. Stattdessen versuchen sie, das Manko durch **Kauf von Firmen**, die bereits erfolgversprechende Präparate entwi-

* Als **Watchdog** (Wachhund) werden Nichtregierungsorganisationen (NGOs) bezeichnet, die Missstände z.B. in der Politik aufdecken und beseitigen wollen, z.B. LobbyControl und Transparency International.

** Errechnet aus dem Umsatz von 2,3 Mrd. Euro für HUMIRA abzüglich aller von AbbVie angegebenen Entwicklungskosten, der Vertriebskosten (wie gegenüber dem US-Kongress offenbart) sowie 25% „fairem“ Profit.¹

ckelt oder in der Pipeline haben, bzw. von einzelnen vielversprechenden Produkten auszugleichen.

Nach Auswertung der im US-amerikanischen Jahresbericht von **Pfizer** 2017 gelisteten 44 Produkte erweisen sich lediglich 10 (23%) davon als Pfizer-Eigenentwicklungen, die übrigen, die 86% der Einnahmen von insgesamt 37,6 Mrd. US-Dollar repräsentieren, wurden durch Firmenübernahmen oder Kauf einzelner Produkte erworben. So wurde der Pneumokokken-Impfstoff **PREVENAR 13**, 2017 Pfizers meistverkauftes Präparat, 2009 mit der Firma Wyeth einverleibt.¹⁰ Ähnlich ist die Situation bei **Johnson & Johnson**, dessen Topseller **Infliximab** (REMICADE) ursprünglich aus der universitären Forschung stammt – wie übrigens auch jeder vierte der 248 von 2008 bis 2017 von der FDA zugelassenen Wirkstoffe unter Beteiligung **öffentlich subventionierter Forschung** entstanden ist.¹¹ Die Autoren der Analyse merken an, dass Pfizer und Johnson & Johnson überwiegend Arzneimittel erwarben, die sich bereits als wirksam erwiesen haben.¹⁰ Dadurch relativiert sich das Argument der Pharmaindustrie für die Notwendigkeit hoher Preise, dass eine Vielzahl von Entwicklungen, die nicht zur Marktreife gelangen,^{3,9} entsprechend eingepreist werden müsse.

Auch die Kosten für gekaufte Produkte orientieren sich nicht am angefallenen Aufwand für F&E, sondern spekulativ an **Gewinnerwartungen**. So kaufte **Gilead** für 11 Mrd. Dollar das Start-up Pharmasset (eine Ausgründung¹¹ der Emory Universität [Atlanta, Georgia]), das zuvor weniger als 300 Millionen Dollar in den Proteasehemmer **Sofosbuvir** (bereits in Phase II zum Zeitpunkt des Verkaufs) und andere, jedoch gescheiterte Wirkstoffe investiert hatte. Angesichts der Erwartung eines Marktes für das Hepatitis-C-Mittel von jährlich 20 Mrd. Dollar hat Gilead mit der hohen Summe konkurrierende Bewerber um das Start-up abgeschüttelt und sich den Spekulationspreis anschließend teuer bezahlen lassen: Die Firma erzielte mit dem als „1.000-Dollar-Pille“ bekannt gewordenen **SOVALDI** ohne den hohen Preis rechtfertigenden Forschungsaufwand 2015 eine gigantische Gewinnmarge von 55% (a-t 2016; 47: 79-80) – zu Lasten von Patienten und Versicherungsgemeinschaften weltweit.

Sofosbuvir hat deutliche Vorteile gegenüber den bei Markteinführung zuvor verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten der chronischen Hepatitis C (a-t 2014; 45: 33-4; e a-t 4/2014). Derartige Sonderstellungen oder Vorteile erleichtern es, überhöhte Preise durchzusetzen. Auch Anbieter von **SARS-CoV-2-Impfstoffen**, deren Preise bis heute nicht in Apotheken-Preisdatenbanken genannt werden, verbuchen beträchtliche Gewinne, BioNTech beispielsweise 2022 für **▼BNT162b2** (Tozinameran; COMIRNATY) einen Nettogewinn von 9,4 Mrd. Euro.¹² Ungeachtet öffentlicher Subventionen in Milliardenhöhe¹³ erhöhte die Firma 2021 den Preis der Vakzine hierzulande um 26% (e a-t 8/2021c). Auch extreme Gewinne verbleiben bei den Firmen: Ein Ausgleich für die in F&E eingeflossene universitäre Grundlagenforschung oder eine Rückzahlung von Subventionen findet nicht statt.

Von der Diskussion um Forschungskosten ablenkend begründen Pharmafirmen hohe Preise zunehmend auch mit dem Nutzen ihrer Präparate für die Volkswirtschaft: verbesserte Lebensqualität, Verringerung von Krankheitstagen, Hospitalisierung oder anderer Gesundheitskosten.¹⁴ In der Regel handelt es sich dabei um gesundheitsökonomische Prognosen, die per se mit Unsicherheiten behaftet sind.

Erzielte Einnahmen fließen überwiegend nicht in F&E: Aufwendungen für **Werbung** können das Doppelte der Forschungskosten betragen (a-t 2008; 39: 23). Ein riesiger Posten sind auch **Aktienrückkäufe, Dividenden und Vorstandsvergütungen**: In den fünf Jahren von 2016 bis 2020 haben die 14 führenden Arzneimittelfirmen der USA – dem Staat mit den höchsten Arzneimittelpreisen – dafür 577 Mrd. Dollar ausgegeben, 56 Mrd. Dollar mehr als für F&E.¹⁵ Die Top-Führungskräfte der 14 Firmen erhielten in dem Fünfjahreszeitraum

Vergütungen von 3,2 Mrd. US-Dollar bei jährlichen Steigerungen von 14% und zum Teil Prämien von „zig Millionen“ Dollar nach Erhöhung der Arzneimittelpreise.¹⁵

Entsprechende Auswertungen für den europäischen Raum sind uns nicht bekannt. Insgesamt ist die Datenlage zu Forschungsaufwendungen der pharmazeutischen Industrie international intransparent und interessenbeeinflusst.

■ **Nach unabhängigen Untersuchungen lässt sich die Notwendigkeit extrem hoher und weiterhin steigender Preise für patentgeschützte Arzneimittel keinesfalls damit begründen, dass nur so die Forschung erhalten werden kann.**

■ **Selbst bei forschungsaktiven Konzernen fließt weit mehr Geld in Marketing sowie in Dividenden, Aktienrückkäufe, Vorstandsvergütungen u.a. als in Forschung und Entwicklung.**

■ **Gesetzliche Vorgaben für transparente Arzneimittelpreise sollten auch für eine nachvollziehbare Deklaration der Forschungskosten sowie des Anteils öffentlicher Gelder daran sorgen. Diese werden derzeit von der öffentlichen Hand und der Versicherungsgemeinschaft doppelt bezahlt.**

■ **Wir erachten es für dringend erforderlich zu definieren, bis zu welcher Höhe („faire“) Gewinne zu Lasten der Versicherungsgemeinschaft toleriert werden können.**

- 1 PAF: Pressemitteilung vom 21. Febr. 2023; <https://a-turl.de/kbmx>
- 2 HAUSFELD: Subpoena, Febr. 2023; <https://a-turl.de/xyza>
- 3 vfa: Kompakt, Aug. 2017; über <https://a-turl.de/kwe6>
- 4 SCHRÖDER; H., zit. nach: AOK schlägt Alternativen zur Preisbildung vor. PZ online vom 27. Okt. 2021; <https://a-turl.de/xiqy>
- 5 vfa: So entsteht ein neues Medikament, 7. Febr. 2018; <https://a-turl.de/t7iy>
- 6 WOUTERS, O.J.: JAMA Network Open 2022; 5: e2218623 (10 Seiten); <https://a-turl.de/u89j>
- 7 ANGELIS, A. et al.: BMJ 2023; 380: e071710 (7 Seiten); <https://a-turl.de/w66j>
- 8 PHARMIG: Arzneimittelforschung und Entwicklung, undatiert; <https://a-turl.de/x4i8>
- 9 vfa: 17 Fragen an die forschende Pharma-Industrie, Juli 2017; <https://a-turl.de/ifi92>
- 10 JUNG, E.A. et al.: STAT, 21. Okt. 2019; <https://a-turl.de/xqmq>
- 11 NAYAK, R.K. et al.: BMJ 2019; 367: I5766 (12 Seiten); <https://a-turl.de/dh8i>
- 12 Biontech macht Milliardengewinne, aertzteblatt.de vom 27. März 2023; <https://a-turl.de/z4pb>
- 13 LALANI, H.S. et al.: BMJ 2023; 380: e073747 (9 Seiten); <https://a-turl.de/p9cz>
- 14 LANZ, S.: Gesundheitskosten und Medikamentenpreise, 21. Okt. 2022; <https://a-turl.de/jb4i>
- 15 Committee on Oversight and Reform (U.S. House of Representatives): Drug Pricing Investigation, Juli 2021; <https://a-turl.de/rek9>

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz (Beispiele)

Adalimumab: HUMIRA (A, CH)

Atorvastatin: SORTIS (A, CH)

Infliximab: REMICADE (A, CH)

Lenalidomid: REVLIMID (A, CH)

Pneumokokken-Konjugatimpfstoff: PREVENAR 13 (A, CH)

Rosuvastatin: CRESTOR (A, CH)

Simvastatin: ZOCOR (A, CH)

Sofosbuvir: SOVALDI (A, CH)

BNT162b2: COMIRNATY (A, CH)

Therapiekritik

ZIELWERTSTRATEGIE ODER STATINHOCHDOSIS BEI KORONARER HERZKRAANKHEIT?

Bei Patienten mit klinisch manifester Gefäßerkrankung gehört eine Therapie mit Statinen in fixer, moderater Dosierung (z.B. täglich 40 mg Simvastatin [ZOCOR, Generika]) zum Behandlungsstandard (a-t 2012; 43: 67-9 u.a.). Individuell kann laut dem neuen Leitfaden der AkdÄ speziell bei koronarer Herzerkrankung (KHK) eine Statintherapie in Hochdosis (siehe Tabelle, Seite 27) erwogen werden. Hierunter werden nach Metaanalysen in fünf Jahren im Vergleich zu moderaten Dosierungen nichttödliche Herzinfarkte zusätzlich um absolut 1% reduziert, allerdings unter Inkaufnahme von Diabetes-Neudiagnosen in gleicher Größenordnung und ohne dass die kardiovaskuläre oder Gesamtmortalität abnimmt.¹ Faktisch bedeutet Hochdosis-Statintherapie jedoch automatisch den Einsatz von Atorvastatin (SORTIS, Generika) oder Rosuvastatin (CRESTOR, Generika), die bei manifester Gefäßerkrankung schlecht bzw. gar nicht untersucht und formal auch nicht zugelassen sind (vgl. a-t 2019; 50: 60-1). Kardiologische Leitlinien fordern darüber hinaus seit Jahren eine Reduktion des LDL-Cholesterins (LDL) unter bestimmte Werte, aktuell bei KHK unter 55 mg/dl.² Ein Nutzen solcher Zielwertstrate-

Waren-
zeichen in
Österreich
und der
Schweiz
(Beispiele)

Ezetimib:
EZETROL
(A, CH)

Tabelle: Einteilung der Dosisintensität von Statinen, nach¹

Statindosis LDL-Senkung (%)	niedrig < 30%	moderat 30-49%	hoch ≥ 50%
Simvastatin	10 mg	20 mg-40 mg	—*
Pravastatin	10 mg-20 mg	40 mg-80 mg	—
Atorvastatin	—	10 mg-20 mg	40 mg-80 mg
Rosuvastatin	—	5 mg-10 mg	20 mg-40 mg

* 80 mg Simvastatin werden wegen erhöhter Rate von Muskelschäden und Rhabdomyolyse zur Hochdosis-Therapie nicht empfohlen (vgl. a-t 2011; 42: 63)

gien ist bisher allerdings weder belegt noch bei KHK überhaupt untersucht.²

Die randomisierte **LODESTAR-Studie**³ aus Südkorea vergleicht jetzt bei KHK über drei Jahre eine Zielwertstrategie mit einer fixen Statin-Hochdosistherapie. 4.400 im Mittel 65-jährige Patienten (28% Frauen) mit akutem Koronarsyndrom oder Revaskularisation im Vorjahr (26%) oder chronischem Koro-narsyndrom nehmen teil. 59% sind mit niedrigen oder moderaten und 25% mit hohen Statindosierungen vortherapiert, 11% mit Ezetimib (EZETROL, Generika) allein oder zusätzlich. Risikofaktoren wie Hypertonie (67%), Diabetes (33%), Rauchen (14%) und Niereninsuffizienz (8%) sind zwischen den Gruppen ausgeglichen, das LDL beträgt im Mittel 87 mg/dl. Patienten der Zielwertstrategie beginnen mit täglich 20 mg Atorvastatin oder 10 mg Rosuvastatin und steigern oder reduzieren die Statindosis, um LDL-Werte zwischen 50 mg/dl und 70 mg/dl zu erreichen. Die Hochdosisgruppe erhält durchgehend täglich 40 mg Atorvastatin oder 20 mg Rosuvastatin. In begründeten Ausnahmen kann die Statindosis durch die behandelnden Ärzte angepasst werden. Andere Lipidsenker wie Ezetimib sind erlaubt, jedoch auch im Rahmen der Zielwertstrategie nicht explizit empfohlen.³

Die LDL-Werte liegen im Studienverlauf in den beiden Gruppen nahezu durchgehend in gleichen Bereichen, im Mittel bei 69,1 mg/dl in der Zielwert- und 68,4 mg/dl in der Hochdosisgruppe. Werte unter 70 mg/dl werden im Verlauf unter der Zielwertstrategie bei 56% bis 61% der Teilnehmer erreicht. Hierfür nehmen 53% bis 56% der Patienten hohe Statindosierungen ein und bis zu 20% Ezetimib, in der Hochdosisgruppe sind dies 89% bis 93% bzw. 11%. Primäre kombinierte Endpunktereignisse aus Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder koronarer Revaskularisation sind unter der Zielwertstrategie mit 8,1% nur numerisch seltener als unter Hochdosis mit 8,7% ($p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit). Auch für Todesfälle (2,5% versus 2,5%), Herzinfarkte (1,6% vs. 1,2%), Schlaganfälle (0,8% vs. 1,3%) oder Revaskularisationen (5,2% vs. 5,3%) ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Subgruppenanalysen beispielsweise nach Alter, Geschlecht, einzelnen Risikofaktoren und Ausgangs-LDL zeigen keine Auffälligkeiten. Unter der Zielwertstrategie sind abnormale Laborwerte (0,8% vs. 1,2%), Absetzen des Statins (1,5% vs. 2,2%) und Neuerkrankungen an Diabetes (5,6% vs. 7,0%; $p = 0,07$) numerisch, eine terminale Niereninsuffizienz (0,1% vs. 0,5%; $p = 0,05$) grenzwertig signifikant seltener.³

Die Ergebnisse bieten somit allenfalls Hinweise für eine bessere Verträglichkeit der Zielwert- gegenüber der Hochdosisstrategie. Methodisch ist zu kritisieren, dass die angestrebten LDL-Zielwerte trotz offener Durchführung nur suboptimal erreicht werden, vermutlich wegen des relevanten Mehraufwandes bei der Umsetzung, möglicherweise aber auch infolge der eher restriktiven Vorgaben für die Anwendung weiterer Cholesterinsenker. Die Trennschärfe zur Hochdosisstrategie wird hierdurch deutlich geschmälert, weshalb sich unseres Erachtens aus der Studie keine klaren Konsequenzen für die Praxis ergeben. Vergleiche einer Zielwertstrategie mit einer Statintherapie in fixer Standarddosierung stehen zudem weiter aus, nicht nur bei KHK. Der Stellenwert der Zielwertstrategie bleibt somit ungeklärt.

■ Eine Statintherapie in fixer, moderater Dosierung gehört zum Standard bei klinisch manifesten Gefäßerkrankungen.

■ Statin-Hochdosistherapien erreichen im Vergleich bei koronarer Herzkrankheit (KHK) lediglich eine marginale weitere Reduktion nichttödlicher Herzinfarkte, ohne die Mortalität zu beeinflussen.

■ In der LODESTAR-Studie bei KHK ist eine Zielwertstrategie mit LDL-Ziel von 50-70 mg/dl der Hochdosistherapie mit Statinen nicht unterlegen, wobei die Aussagekraft der Studie allerdings begrenzt ist.

■ Der Stellenwert von Zielwertstrategien gegenüber der von uns weiterhin bevorzugten Statintherapie in Standarddosierung bleibt zudem weiter offen.

(R = randomisierte Studie)

- 1 AkdÄ: Leitfaden Medikamentöse Cholesterinsenkung, 1. Auflage 2023, Version 1.0; <https://a-turl.de/kyn9>
- 2 VISSEREN, F.J.L. et al.: Eur. Heart J. 2021; 42: 3227-337
- 3 HONG, S.J. et al.: JAMA Network, online publ. am 6. März 2023; <https://a-turl.de/pyjw> (10 Seiten)

LINDERN OPIOIDE SYMPTOME BEI SCHWERER HERZINSUFFIZIENZ?

Bei schwerer Herzinsuffizienz mit refraktärer Luftnot trotz optimaler Therapie sollen Opioide die durch Dyspnoe bedingte Unruhe und Angst verringern. Es ist hingegen fraglich, ob eine durch Histaminfreisetzung unter Opioiden vermittelte Vasodilatation zu einer relevanten Vor- bzw. Nachlastsenkung und dadurch zu einer klinischen Besserung beiträgt.¹ In der Nationalen Versorgungsleitlinie zur chronischen Herzinsuffizienz gelten trotz Verweis auf fehlende Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien niedrigdosierte Opioide bei akuter Dekompensation, die mit Angst, Unruhe und schwerer Dyspnoe verbunden ist – mit allerdings schwachem Empfehlungsgrad – als mögliche Therapieoption.² Eine europäische Leitlinie³ begrenzt die Anwendung auf selektierte Patienten mit nicht beherrschbaren Schmerzen oder Angst bzw. auf die Palliativsituation, während die US-amerikanischen Fachgesellschaften in ihren Empfehlungen Opioide nicht erwähnen.⁴

Die Datenlage aus den wenigen vorhandenen randomisierten Studien zum Einfluss von Opioiden auf Luftnot, Lebensqualität und physiologische Parameter bei Patienten mit Herzinsuffizienz wird nun in einer aktuellen systematischen Übersicht zusammengefasst.⁵ Die Autoren finden bei ihrer Literaturrecherche acht relevante Studien⁶⁻¹³ mit insgesamt lediglich 271 Patienten. Ein Einfluss auf die u.a. mit visuellen Analogskalen ermittelte Luftnot lässt sich metaanalytisch nicht einmal im Trend nachweisen (standardisierte Mittelwertdifferenz [SMD] 0,03 zu Ungunsten der Opioide, nicht signifikant), ebenso wenig eine Verbesserung der Lebensqualität. Es kommt hingegen zu einer zum Teil statistisch signifikanten Zunahme von Störwirkungen (Relatives Risiko [RR] für Übelkeit 3,1; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,7-14,1; RR für Erbrechen 4,3; 95% CI 1,2-16,0; RR für Verstopfung 4,8; 95% CI 2,0-11,5).⁵

Die eingeschlossenen Studien weisen allerdings erhebliche methodische Einschränkungen auf. In keiner Arbeit wird der Effekt in den relevanten Anwendungsgebieten, also bei Patienten mit Lungenödem oder in der Palliativsituation geprüft. Eingeschlossen sind ambulante Patienten (NYHA II-IV). Die Studien sind nicht auf die Überprüfung der Mortalität oder Beatmungsnotwendigkeit angelegt und dafür auch nicht geeignet. Sieben⁶⁻¹² der acht sehr kleinen Untersuchungen mit maximal 45 Teilnehmern sind als Cross-over-Studien durchgeführt worden und laufen zumeist über wenige Tage oder sind Laborstudien, in denen lediglich die Belastungsfähigkeit (Gehtest) mit und ohne Opioide geprüft wird. In zwei Studien^{9,10} wird Fentanyl intrathekal appliziert, was kaum gängiger Praxis entspricht. In den einzigen echten Parallelgruppenvergleich¹³ werden statt der ursprünglich geplanten 346 Patienten lediglich 45 eingeschlossen, die Studie ist daher deutlich „unterpowered“. Detailliertere Informationen zur Basistherapie fehlen in allen Arbeiten. In sieben Studien besteht nach

Ansicht der Autoren der Übersicht ein hohes Verzerrungsrisiko.⁵

Aufgrund dieser Mängel lässt sich aus der Metaanalyse im Wesentlichen das Fehlen guter Evidenz für einen Nutzen in den relevanten Behandlungssituationen ableiten. Hier besteht dringender Bedarf an qualitativ hochwertigen Studien. Die in der Metaanalyse beschriebenen Störwirkungen sind bekannt und könnten für die Patienten nicht nur belastend, sondern potenziell bedrohlich sein. So erhöhen z.B. Übelkeit und Erbrechen das Risiko für Aspiration bei Patienten unter CPAP*-Beatmung.¹ Aus einer Metaanalyse von Kohortenstudien ergeben sich bei akuter Herzinsuffizienz für Opioide zudem Hinweise auf erhöhte Raten für Krankenhausmortalität (Odds Ratio [OR] 2,35) sowie invasive (OR 2,78) und nichtinvasive Beatmung (OR 2,97).¹⁴ Da andererseits Nutzenbelege zum in der Praxis geläufigen kurzfristigen Einsatz bei akuter Dekompensation fehlen, sollte die – wenn auch schwache – positive Empfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie in dieser Situation überprüft werden, –Red.

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

- 1 ELLINGSRUD, C. und AGEWALL, S.: Int. J. Cardiol. 2016; **202**: 870-3
- 2 Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz; 3. Auflage Version 3, Stand Sept. 2021; <https://a-turl.de/wf5e>
- 3 McDONAGH, T.A. et al.: Eur. Heart J. 2021; **42**: 3599-726
- 4 HEIDENREICH, P.H. et al.: Circulation 2022; **145**: e895-e1032
- M 5 GAERTNER, J. et al.: Heart 2023; online publ. am 6. März 2023; <https://a-turl.de/ceq7> (8 Seiten)
- R 6 CHUA, P.T. et al.: JACC 1997; **29**: 147-52
- R 7 JOHNSON, M.J. et al.: Eur. J. Heart Fail. 2002; **4**: 753-6
- R 8 FERREIRA, D.H. et al.: J. Pain Symptom Manage. 2018; **56**: 483-92
- R 9 OLSON, T.P. et al.: Exp. Physiol. 2014; **99**: 414-26
- R 10 SMITH, J.R. et al.: J. Physiol. 2020; **598**: 5379-90
- R 11 OXBERRY, S.G. et al.: Eur. J. Heart Fail. 2011; **13**: 1006-12
- R 12 WILLIAMS, S.G. et al.: Heart 2003; **89**: 1085-86
- R 13 JOHNSON, M.J. et al.: ESC Heart Fail. 2019; **6**: 1149-60
- M 14 PRATAMA, N.R. et al.: Diabetes Metab. Syndr. 2022; **16**: 102636 (10 Seiten)

Korrespondenz

WIRKSAMKEIT UND STELLENWERT ORALER CEPHALOSPORINE (Kurzversion)

Ausführliche Bewertung gleichzeitig als e-a-t 4/2023 veröffentlicht.

Als hygienebeauftragte Ärztin einer orthopädischen Rehaklinik laufen mir bei Weichteilinfekten immer wieder die oralen Cephalosporine über den Weg. Das Kollegium ist sich deren Wirkung empirisch sicher, allerdings wird in der „Fachwelt“ eine systematische Unterdosierung bei oraler Anwendung beschrieben... Mir fällt eine Einordnung schwer.

I. MEWES-FRIED (Fachärztin für Allgemeinmedizin)
56864 Bad Bertrich
Interessenkonflikt: keiner

Aktuell werden hierzulande je zwei orale Cephalosporine der so genannten I., II. und III. Generation angeboten. Tabelle 1 (Seite 29) gibt einen Überblick über die Zulassungen zur Therapie von Infektionen der Haut, Weichteilgewebe und oberen sowie unteren Atemwege einschließlich der empfohlenen Dosierungen, der Bioverfügbarkeit und maximalen Plasmaspiegel nach Einnahme per os.¹⁻⁶ Durch die Zulassung gilt die Wirksamkeit der Mittel als grundsätzlich nachgewiesen, der therapeutische Stellenwert wird dadurch aber nicht hinreichend bestimmt.

Bioverfügbarkeit und Plasmaspiegel nach Einzeldosierungen sind wichtige Kenndaten, sagen aber für sich allein noch nichts über die klinische Wirksamkeit aus, die vor allem durch die minimale Hemmkonzentration für den auslösenden Erreger, die Konzentration des Mittels am Wirkort und bei Betalaktam-Antibiotika (zeitabhängige Bakterizidie) durch die Dauer der Konzentration oberhalb der minimalen Hemmkonzentration bestimmt wird. Diese Parameter unterscheiden sich von Mittel zu Mittel und von Erreger zu Erreger, sodass die Wirksamkeit letztlich nur durch klinische Studien in jeder In-

dikation zu ermitteln ist. Als grobe Regel kann gelten, dass orale Cephalosporine der **I. Generation** vor allem bei Infektionen durch grampositive Keime (sensible Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken) wirksam sind und die der **III. Generation** vorzugsweise bei solchen durch gramnegative (*E. coli*, Klebsiella- und Proteus- sowie Hämophilus- und Moraxella-Spezies). Die oralen Mittel der **II. Generation** nehmen eine Zwischenposition ein, wobei Cefuroxim (ELO-BACT, Generika) gegen Hämophilus- und Moraxella-Spezies noch ausreichend effektiv ist, Cefaclor (PANORAL, Generika) dagegen nicht (und deshalb zum Teil auch zur I. Generation gezählt wird).⁷⁻⁹

Das **Dosierparadox** bei oralen Cephalosporinen fällt vor allem bei **Cefuroxim** auf: Es ist auch parenteral (CEFUXIM-SAAR u.a.) verfügbar und wird dann beispielsweise bei Haut- und Weichteilinfektionen in einer Dosierung von zweibis dreimal täglich 750 mg empfohlen, während vom Prodrug Cefuroximaxetil in gleicher Indikation per os nur zweimal täglich 250 mg (berechnet als Cefuroxim) vorgesehen sind. Bei intramuskulärer oder intravenöser Injektion von 750 mg Cefuroxim werden maximale Plasmaspiegel erreicht, die fünf- bis zehnfach höher liegen als bei peroraler Einnahme von 250 mg.^{4,10} Die übrigen oralen Cephalosporine sind parenteral nicht erhältlich. Cefazolin (CEPHAZOLIN FRESENIUS u.a.) als Parenteralcephalosporin der I. Generation wird bei Haut- und Weichteilinfektionen sowie bei Atemwegsinfektionen im Mittel in einer Dosis von drei- bis viermal täglich 0,5 g empfohlen¹¹ und Cefotaxim (CEFOTAXIM EBERTH u.a.) als parenterales Standard-Cephalosporin der III. Generation bei bakteriellen Pneumonien und schweren Haut- und Weichteilinfektionen in einer Dosis von zweimal täglich 1 g bis 3 g.¹² Hierunter werden mit Cefazolin etwa doppelt so hohe maximale Plasmaspiegel erreicht wie mit den empfohlenen peroralen Dosierungen von Cefadroxil (CEFADROXIL-1A PHARMA u.a.) oder Cefalexin (CEPHALEX-CT u.a.) und mit Cefotaxim bis zu 100-fach höhere Maximalspiegel als nach peroraler Einnahme von Cefpodoxim (ORELOX, Generika) und Cefixim (CEFIM STADA u.a.). Cefadroxil, Cefalexin und auch Cefaclor erreichen somit in den empfohlenen Dosierungen adäquate Wirkspiegel und sind daher grundsätzlich zur oralen Therapie von (unkomplizierten) Infektionen durch grampositive Erreger geeignet. Für Cefpodoxim und Cefixim erscheint dagegen ein Einsatz allenfalls (als fernere Wahl) bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen plausibel, bei denen wegen der renalen Ausscheidung am Wirkort für relevante gramnegative Keime ausreichende Konzentrationen erreicht werden können.¹³

Alle oralen Cephalosporine erhöhen das Risiko einer **pseudomembranösen Enterokolitis** durch *Clostridium difficile*, besonders aber diejenigen mit geringer oraler Bioverfügbarkeit.¹⁴⁻¹⁶ Cephalosporine vor allem der II. und höherer Generationen fördern problematische **Resistenzentwicklungen** bei ESBL (extended-spectrum β -lactamase)-bildenden Enterobakterien.¹⁷ Initiativen für die rationale Verordnung von Antibiotika („Antibiotic Stewardship“) zielen seit Jahren darauf ab, dass im ambulanten Bereich möglichst wenig orale Cephalosporine eingesetzt werden und bei Atemwegsinfektionen möglichst gar nicht.^{18,19} Zwar ist in Deutschland zuletzt ein Trend zu geringerer Verordnung von oralen Antibiotika und auch von Cephalosporinen zu verzeichnen.²⁰ Im europäischen Vergleich werden orale Cephalosporine hierzulande jedoch teils zigfach häufiger verordnet,²¹ beispielsweise im Vergleich zu den Niederlanden, wo sie praktisch nicht verschrieben werden.²² Speziell orales **Cefuroxim** gilt als Problem bzw. sogar als „**problematischstes Antibiotikum**“, dessen Einsatz oft unangemessen ist.^{14,23} Dennoch ist es bei uns seit Jahren das mit Abstand am häufigsten verwendete orale Cephalosporin, im Jahr 2021 mit einem Verordnungsanteil von 72%.^{14,24}

Als nach unserer Einschätzung **brauchbare Empfehlungen für die Antibiotikatherapie im ambulanten Bereich** seien hier beispielhaft die Leitlinie der Initiative „Arznei & Ver-

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz (Beispiele)

Cefaclor:
CECLOR (A)
CECLOR RETARD (CH)

Cefazolin:
CEFAZOLIN-MIP (A)
KEFZOL (CH)

Cefadroxil:
BIO-DROXIL (A)

Cefalexin:
OSPEXIN (A)

Cefixim:
TRICEF (A)

Cefotaxim:
CEFOTAXIM EBERTH (A)

Cefpodoxim:
BIOCEF (A)
CEFPODOXIM SANDOZ (CH)

Cefuroxim:
ZINNAT (A)
ZINAT (CH)

Cefuroxim i.v.:
CEFUROXIM-MIP (A)
ZINACEF (CH)

* CPAP = Continuous positive airway pressure

Waren-
zeichen in
Österreich
und der
Schweiz
(Beispiele)

Amoxicillin:
AMOXI-
CILLIN
SANDOZ
(A, CH)

Fluclo-
xacillin:
FLOXAPEN
(A, CH)

Phenoxy-
methyl-
penicillin:
OSPEN
(A, CH)

Sultami-
cillin:
UNASYN
(A, CH)

Tabelle 1: Zugelassene Indikationen, Dosierungen und Kinetikdaten oraler Cephalosporine: Haut-, Weichteil- und Atemwegsinfektionen, nach¹⁻⁶

Indikationen (z.B.) Pharmakokinetik	I. Generation		II. Generation		III. Generation	
	Cefadroxil ¹	Cefalexin ²	Cefaclor ³	Cefuroxim ⁴	Cefpodoxim ⁵	Cefixim ⁶
Haut- und Weichteile^a	2 x 1 g	3 x 0,5-1 g	3 x 0,5 g	2 x 0,25 g	–	–
HNO, obere Atemwege^b	1 x 1 g ^d	3 x 0,5-1 g	3 x 0,5 g	2 x 0,25-0,5 g	2 x 0,1-0,2 g ^e	2 x 0,2 g ^f
untere Atemwege^c	2 x 1 g	3 x 0,5-1 g	3 x 0,5 g	2 x 0,5 g	2 x 0,2 g	–
Bioverfügbarkeit	100%	90%	90%	30-50%	40-50%	40-50%
Maximale Plasmaspiegel 1-3 Std. nach Einzeldosis	20 µg/ml	18-32 µg/ml	15 µg/ml	4,4-7,7 µg/ml	1,2-2,5 µg/ml	1,5 µg/ml

Angegeben sind mittlere Dosierungen für Erwachsene in den Indikationen laut Fachinformation, genaue Zulassungsformulierungen siehe dort.

a Abszess, Furunkel, Impetigo, Erysipel, Wundinfektion, Lymphadenitis

b Tonsillitis, Pharyngitis, Sinusitis, Otitis media

c akute bakterielle Bronchitis, Exazerbation chronischer Bronchitis, Pneumonie (nicht bei Cefuroxim)

d hier nur für Streptokokken-Pharyngitis und -Tonsillitis zugelassen

e Tonsillitis, Pharyngitis, Sinusitis

f für akute Otitis media und akute bakterielle Pharyngitis

Tabelle 2: Empfehlungen für orale Cephalosporine laut österreichischer (Ö)²⁵ bzw. bayerischer (B)²⁶ Initiative

Indikationen	I. Generation		II. Generation		III. Generation	
	Cefadroxil	Cefalexin	Cefaclor	Cefuroxim*	Cefpodoxim*	Cefixim*
Haut- und Weichteile^a	B: 1+	B: 1+; Ö: 1+	Ö: 1+	–	–	–
Erysipel; diabetischer Fuß	B: 2	B: 2; Ö: 1+	–	–	–	–
HNO^b	–	–	–	–	B: 2	–
Pharyngotonsillitis^c	B: 2	B: 2; Ö: 1+	Ö: 1+	–	–	–
Atemwege^d	–	–	–	–	–	–

a Abszess, Furunkel, Impetigo, Phlegmone; nur Ö: Karbunkel; nur B: schweres Panaritium, Follikulitis

b akute Laryngotracheitis, akute Rhinosinusitis, akute Otitis media, Gingivitis

B: 1+ bzw. Ö: 1+ = Mittel 1. Wahl gleichrangig neben anderen Mitteln lt. bayerischer (B) bzw. österreichischer (Ö) Initiative

B: 2 bzw. Ö: 2 = Mittel 2. oder fernere Wahl lt. den Initiativen

* Als Mittel der 2. Wahl werden in anderen Indikationen empfohlen: Cefixim bei unkomplizierter Gonorrhoe und Cefpodoxim bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen (B, Ö) sowie Cefuroxim bei früher Borreliose (B) und Divertikulitis (Ö).

nunft“, ein Projekt der Sozialversicherungen, Ärztekammer, Apothekerkammer und Pharmaverbände Österreichs, sowie ein Leitfaden der Bayerischen Landesregierung zitiert.^{25,26} Sofern überhaupt ein Antibiotikum angezeigt ist, werden als erste Wahl bei unkomplizierten Haut- und Weichteilinfektionen penicillinasefeste Penizilline wie Flucloxacillin (STAPHYLEX, Generika) genannt, bei Rhinosinusitis, Otitis media und unkomplizierten unteren Atemwegsinfektionen Amoxicillin (AMOXIHEXAL u.a.) allein oder falls nötig kombiniert mit Betalaktamasehemmern (wobei wir hier Sultamicillin [UNACID PD ORAL, SULTAMICILLIN-RATIOPHARM] bevorzugen; vgl. a-t 2021; 52: 34-6) sowie bei Tonsillopharyngitis durch A-Streptokokken Penicillin V (INFECTOCILLIN u.a.). Orale Cephalosporine werden bei unteren Atemwegsinfektionen gar nicht empfohlen, Cefuroxim und Cefixim in den hier genannten Indikationen auch sonst nicht. Cefalexin und Cefaclor sind bei unkomplizierten Haut- oder Weichteilinfektionen und Tonsillopharyngitis teils gleichrangig zu den Mitteln erster Wahl aufgeführt, sonst als zweite oder fernere Wahl als Alternative bei Unverträglichkeiten.^{25,26} Cefpodoxim wird von der österreichischen Initiative in diesen Indikationen nicht empfohlen,²⁵ von der bayerischen – in unseren Augen weniger nachvollziehbar – als fernere Wahl bei HNO-Infektionen (siehe Tabelle 2).²⁶

■ Es besteht allgemeiner Konsens, dass trotz positiver Entwicklungen in den letzten Jahren Antibiotika im ambulanten Bereich viel zu häufig und zu unkritisch eingesetzt werden.

■ Dies betrifft auch orale Cephalosporine und insbesondere solche der II. und III. Generation, deren Verordnung Resistenzentwicklungen bei problematischen Enterobakterien fördert.

■ Vor allem orales Cefuroxim (ELOBACT, Generika) gilt als Problem: Es ist in den empfohlenen Dosierungen für die Therapie von Haut-, Weichteil-, HNO- und Atemwegsinfektionen ungeeignet und wird von Initiativen für die rationale Antibiotikatherapie explizit nicht empfohlen. Dennoch

beträgt sein Verordnungsanteil 72% unter den oralen Cephalosporinen. Wir sehen hier dringenden Handlungsbedarf.

■ Cefalexin (CEPHALEX-CT u.a.) und Cefadroxil (CEFADROXIL-1A PHARMA u.a.) sind als orale Cephalosporine der I. Generation ausreichend dosiert, stellen unseres Erachtens aber auch bei Haut- und Weichteilinfektionen sowie Tonsillopharyngitis durch A-Streptokokken nur Mittel zweiter oder fernere Wahl bei Unverträglichkeit von Penicillinen dar.

■ Cefpodoxim (ORELOX, Generika) und Cefixim (CEFIXIM STADA u.a.) sind in den empfohlenen Dosierungen zur Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen grundsätzlich geeignet. Wir stufen sie hier jedoch lediglich als Mittel fernere Wahl ein.

- 1 1A Pharma: Fachinformation CEFADROXIL-1A PHARMA, Stand Febr. 2022
- 2 AbZ Pharma: Fachinformation CEPHALEX-CT, Stand Nov. 2022
- 3 Aliud Pharma: Fachinformation CEFACLOL AL 500, Stand Mai 2021
- 4 Ratiopharm: Fachinformation CEFUROXIM-RATIOPHARM 250 mg/500 mg Tabletten, Stand Nov. 2022
- 5 Daiichi Sankyo: Fachinformation ORELOX 200 mg, Stand Juni 2020
- 6 Stadapharm: Fachinformation CEFIXIM STADA 200 mg/400 mg, Stand Jan. 2021
- 7 STAUB, B.: pharma-kritik 1996; 18: 65-8
- 8 Del ROSSO, J.Q.: Cutis 2003; 71: 153-57
- 9 NOVELLI, A.: Int. J. Antimicrob. Agents 2000; 16: 501-5
- 10 Cephasaar: Fachinformation CEFUROXIM-SAAR 750 mg Trockensubstanz, Stand Aug. 2022
- 11 Fresenius Kabi: Fachinformation CEPHAZOLIN FRESENIUS 1 g, Stand Sept. 2022
- 12 Eberth: Fachinformation CEFOTAXIM EBERTH 1 g, Stand März 2019
- 13 Deutsche Gesellschaft für Urologie et al.: Interdisziplinäre S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten, Aktualisierung 04/2017; <https://a-turl.de/awht> (in Überarbeitung)
- 14 KERN, W.V.: Vortrag „Rationale Antibiotikatherapie“, Fortbildungsveranstaltung der AkdÄ am 28. Jan. 2017; <https://a-turl.de/zhp9>
- 15 HURLEY, B.W. et al.: Arch. Intern. Med. 2002; 162: 2177-84
- 16 DESHPANDE, A. et al.: J. Antimicrob. Chemother. 2013; 68: 1951-61
- 17 GOLDSTEIN, E.: J. Antimicrob. Chemother. 2021; 76: 2745-47
- 18 KERN, W.V.: Bundesgesundheitsbl. 2018; 61: 580-88
- 19 WENDT, S. et al.: Internist 2020; 61: 475-86
- 20 GRADL, G. et al.: Antibiotics 2021; 10: 831 (14 Seiten)

- 21 European Centre for Disease Prevention and Control.: Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net). Annual Epidemiological Report for 2020, Nov. 2021; <https://a-turl.de/kgvt>
- 22 GRADL, G. et al.: Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2018; **27**: 1344-55
- 23 BOGNER, J. et al.: HNO-Nachrichten 2020; **50** (5): 46-55
- 24 KERN, W.V., in: LUDWIG, W.D. et al. (Hrsg.): „Arzneiverordnungs-Report 2022“, Springer-Verlag GmbH, Berlin 2023, Seite 361-383
- 25 Initiative Ärzte & Vernunft: Leitlinie Antiinfektiva, 2. Auflage 2018; <https://a-turl.de/acam>
- 26 Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit: Infektionsdiagnostik und orale Antibiotikatherapie bei Erwachsenen - Ein Leitfa- den für den ambulanten Bereich. Stand: Okt. 2019; <https://a-turl.de/3ckg>

EXZESSIVE VITAMIN-D-DOSEN: „COIMBRA-PROTOKOLL“ BEI MULTIPLER SKLEROSE

Ich betreue eine junge Patientin mit Multipler Sklerose (MS), die von einer anderweitigen Institution mit einer mir unbekannten Therapiestrategie, dem COIMBRA-Protokoll, behandelt wird. Ich bin irritiert, da ich keine Informationen habe, aber ständig gebeten werde, einen Wust von mir unerklärlichen Laboruntersuchungen vorzunehmen, und ich mir zunehmend unsicher bin, hier eine wirklich medizinisch-ärztlich-ethisch vertretbare Therapiestrategie zu begleiten.

N.N. (Name und Anschrift der Redaktion bekannt)

Interessenkonflikt: *keiner*

Bei dem so genannten **COIMBRA-Protokoll** werden exzessiv hohe Dosierungen von Vitamin D zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie Multipler Sklerose (MS) angewendet. Die Vitamin-D-Dosen sind so hoch (beispielsweise bei MS bis zu 150.000 I.E./Tag),¹ dass gleichzeitig eine strikte kalziumarme Diät mit Vermeidung etwa von Milch oder Käse, aber auch von Nüssen, Sardinen u.a. eingehalten werden muss und eine tägliche Trinkmenge von mindestens 2,5 l vorgeschrieben wird. Zum Protokoll gehört zudem ein umfangreiches Labormonitoring.¹

Nach der „**Hypothese**“ der Anwender des COIMBRA-Protokolls soll der Entstehung von Autoimmunerkrankungen eine erworbene Vitamin-D-Resistenz zu Grunde liegen, die nur mit Vitamin-D-Hochdosierungen zu überwinden sei.^{1,2} Wieso sich bei einer „erworbenen Vitamin-D-Resistenz“ nicht in erster Linie eine Störung des Kalzium- und Knochenstoffwechsels entwickelt, bleibt unbeantwortet. Eine derartige „erworbene Vitamin-D-Resistenz“ ist außerhalb der Gruppe der COIMBRA-Anhänger unseres Wissens nicht bekannt.

Randomisierte kontrollierte Studien zum Nutzen dieses Protokolls finden wir nicht und liegen auch nach Aussage seines Erfinders, des brasilianischen Arztes C. COIMBRA, nicht vor.³ Dass solche Studien unmöglich wären, weil jeder Patient nach diesem Protokoll eine individuelle Dosierung erhalten soll, wie COIMBRA behauptet,³ trifft allerdings nicht zu. Selbstverständlich können auch komplexe Interventionen in randomisierten kontrollierten Studien geprüft werden. Manchmal kann dann eine Verblindung der behandelnden Ärzte und/oder der Patienten nicht vorgenommen werden, eine randomisierte Zuteilung, das Entscheidende bei einer randomisierten kontrollierten Studie, ist jedoch trotzdem möglich.

Auch unabhängig von dem Protokoll ist ein günstiger Einfluss von Vitamin D auf den Verlauf einer MS unseres Wissens nicht belegt. In einem Cochrane-Review mit Stand vom Oktober 2017 findet sich auf der Basis der bis dahin vorliegenden zwölf randomisierten kleinen bis sehr kleinen Studien mit insgesamt 933 Patienten keine Evidenz für einen Effekt von Vitamin D (2.860-14.000 I.E./Tag,* 10 Studien) oder Vitamin-D-Derivaten (2 Studien) auf relevante Endpunkte bei MS wie Schubrate oder Zunahme von Behinderungen.⁴ Für die Zeit seither finden wir drei weitere kleine Studien,⁵⁻⁷ in denen ein Nutzen von Vitamin D (5.000-10.200 I.E./Tag) im Hinblick auf diese Endpunkte ebenfalls ausbleibt. In zwei sehr kleinen Studien mit 40 bzw. 58 Teilnehmern zeigen sich widersprüchliche Ergebnisse zu Effekten auf Fatigue, Lebensqualität und Symptome einer Depression.^{8,9}

* Tagesdosis zum Teil berechnet aus Wochen- oder Monatsdosis, in einer Studie anfangs 4 Wochen lang 40.000 I.E./Tag.

Auch in zwei noch nicht vollständig publizierten randomisierten Studien mit 172¹⁰ bzw. 204 Teilnehmern¹¹ soll sich Vitamin D (täglich 5.000 I.E.¹⁰ bzw. 1.000-10.000 I.E.¹¹) auf die Schubrate bei MS¹⁰ bzw. auf das Fortschreiten hin zu einer definitiven MS bei klinisch isoliertem Syndrom^{11*} nicht besser auswirken als niedrig dosiertes Vitamin D (täglich 600 I.E.)¹⁰ bzw. Placebo.¹¹

Wir sehen zudem gravierende **Sicherheitsbedenken** im Hinblick auf die von dem Protokoll vorgegebenen ultrahohen Dosierungen von Vitamin D. Aus der Schweiz kommen zwei Berichte über eine bedrohliche Vitamin-D-Intoxikation bei MS-Patienten nach Einnahme exzessiver Dosierungen.^{13,14} Bei einem der beiden ist ausdrücklich Behandlung nach dem COIMBRA-Protokoll beschrieben. Bei Letzterem kann eine MEN-1-Mutation mit leichtem primären Hyperparathyreoidismus zum Schweregrad der Vergiftung beigetragen haben. Vor Beginn der COIMBRA-Behandlung waren die Serumkalziumwerte jedoch immer normal.¹³

Die Verfechter des COIMBRA-Protokolls sind sich über die potenziellen **Haftungsfolgen** bei Anwendung der nicht zugelassenen Vitamin-D-Hochdosierungen ohne hinreichende Nutzenbelege offensichtlich im Klaren. Sie lassen die Patienten einen Behandlungsvertrag „auf eigenen Wunsch und eigenes Risiko“¹⁵ unterschreiben.

■ **Angesichts fehlender aussagekräftiger Evidenz für einen Nutzen und gravierender Sicherheitsbedenken raten wir von der Anwendung des „COIMBRA-Protokolls“ dringend ab.**

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

- 1 AMON, U. et al.: Nutrients 2022; **14**: 1575 (20 Seiten)
- 2 LEMKE, D. et al.: Front. Immunol. 2021; **12**: 655739 (11 Seiten)
- 3 ROTTER, D.: Vitamin D – Heilmittel für MS und Autoimmunerkrankungen? Interview mit Dr. COIMBRA über hochdosiertes Vitamin D für Multiple Sklerose und andere Autoimmunerkrankungen, ohne Datum; <https://a-turl.de/wcz5>
- M 4 JAGANNATH, V.A. et al.: Vitamin D for the management of multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews, Stand Okt. 2017; <https://a-turl.de/9trm>
- R 5 O'CONNELL, K. et al.: Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin. 2017; **3**; <https://a-turl.de/h8wy> (11 Seiten)
- R 6 CAMU, W. et al.: Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2019; **6**: e597 (7 Seiten)
- R 7 DÖRR, J. et al.: Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin. 2020; **6**; <https://a-turl.de/e7dc> (8 Seiten)
- R 8 BAHMANI, E. et al.: Sci. Sports 2022; **37**: 710-9
- R 9 ROLF, L. et al.: J. Neurol. Sci. 2017; **378**: 30-5
- 10 Johns Hopkins University: ClinicalTrials.gov, Stand Sept. 2022; <https://a-turl.de/dn6d>
- 11 MS Australia: Pressemitteilung vom 27. Okt. 2022; <https://a-turl.de/k2br>
- 12 Deutsche Gesellschaft für Neurologie et al.: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, Stand Febr. 2021; <https://a-turl.de/yc4m>
- 13 LUTZ, N. et al.: Swiss Med. Forum 2020; **20**: 230-3
- 14 FREI, A. et al.: Swiss Med. Forum 2018; **18**: 885-8
- 15 Coimbraprotokoll gemeinnützige UG: Das CoimbraProtokoll, ohne Datum, Zugriff Apr. 2023; <https://a-turl.de/ffqj>

Vorsicht Desinformation

HOMÖOPATHIE: EVIDENZ FÜR NEUREXAN?

Hat es die Firma Heel mit ihrem Präparat NEUREXAN geschafft, einen Beweis zu liefern, dass Homöopathie funktioniert – „doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert“^{1?}

W. JOSEPHS (Fachapotheker für Allgemeinpharmazie)

33165 Lichtenau

Interessenkonflikt: *keiner*

- 1 Heel: Broschüre „Heel – Wir leben Partnerschaft“, Stand Okt. 2022

In der uns vom Leser überlassenen Broschüre „Heel – Wir leben Partnerschaft“ wirbt die Firma unter anderem für das

* Mutmaßlich erste klinische Manifestation einer MS, charakterisiert durch einen Schub mit neurologischem Defizit, bei dem aber die Diagnose einer MS noch nicht gestellt werden kann, da das Kriterium der zeitlichen Dissemination nicht erfüllt ist.¹²

Waren-
zeichen in
Österreich
und der
Schweiz
(Beispiele)

Liraglutid:
SAXENDA
(A, CH)

Semaglutid:
OZEMPIC
(A, CH)

Homöopathikum NEUREXAN* unter Bezug auf klinische Studien: „reguliert den Cortisolspiegel bei Stress“, „hilft nach Belastungssituationen wieder schneller zu entspannen“ sowie „verkürzt die Einschlafzeit und verlängert die Schlafdauer um bis zu 2 Stunden“.¹

Für die erste Aussage, die ohnehin nur einen Laborwert betrifft, zitiert Heel eine doppelblinde randomisierte, jedoch explorative Pilotstudie² an 64 Probanden. Die von der Firma als Regulation herausgestellte Reduktion des im Speichel gemessenen Cortisols ist lediglich einer von elf sekundären Endpunkten.³ Nicht erwähnt wird in der Broschüre, dass die Studie primär die mit einer visuellen Analogskala gemessene Anspannung sowie Nervosität vor und nach einem psychologischen Stress auslösenden Test untersucht³ und dass sich hier jeweils keine signifikanten Unterschiede für das Homöopathikum im Vergleich zu Placebo ergeben.²

Für die zweite Behauptung zur Entspannung zitiert Heel eine Post-hoc-Analyse elektroenzephalographischer Daten zum Vigilanzniveau aus einer explorativen randomisierten doppelblinden Crossover-Studie⁴ an 39 Probanden. Primär werden in der Studie Veränderungen im Gehirn mithilfe funktioneller Magnetresonanztomographie (MRT) untersucht.⁵ Zum Nachweis einer klinischen Wirksamkeit sind diese Daten nicht geeignet. Auf die mittels visueller Analogskala gemessene Nervosität nach einem psychologischen Stress auslösenden Test (in einer noch vor Testung der MRT-Daten vorgesehenen Analyse) hat das Homöopathikum gegenüber Placebo keinen signifikanten Effekt.⁶

Zur dritten, die Einschlafzeit und Schlafdauer betreffenden Aussage führt die Firma lediglich eine explorative Anwendungsbeobachtung⁷ an. Weder der Studientyp noch der verwendete Vorher-nachher-Vergleich sind zum Beleg der Werbeaussage geeignet.

In den von der Firma zitierten Daten sehen wir keine hinreichenden Belege dafür, dass NEUREXAN in den von den „homöopathischen Arzneimittelbildern“ abgeleiteten Anwendungsgebieten wirksam ist, zu denen laut Fachinformation Schlafstörungen und nervöse Unruhezustände gehören.⁸ Alle drei Aussagen beurteilen wir als irreführend und haben daher diese Werbung für das Präparat, von dem 2021 2,6 Mio. Packungen im Wert von 46 Mio. Euro (Apothekenverkaufspreise) umgesetzt wurden,¹ bei der zuständigen Landesbehörde angezeigt.

■ Die beschriebene Werbung der Firma Heel für das Homöopathikum NEUREXAN stufen wir als irreführend ein. Der Nutzen des Präparats ist unseres Erachtens nicht durch klinische Studien belegt.

(R = randomisierte Studie)

- 1 Heel: Broschüre „Heel – Wir leben Partnerschaft“, Stand Okt. 2022
- R 2 DOERING, B.K. et al.: Life Sci. 2016; **146**: 139-47
- R 3 Heel: ClinicalTrials.gov, Stand Febr. 2015; <https://a-turl.de/r46c>
- R 4 CHAND, T. et al.: IBRO Neurosci. Rep. 2021; **11**: 175-82
- R 5 Heel: EU Clinical Trials Register; <https://a-turl.de/as85>
- R 6 HERRMANN, L. et al.: Sci. Rep. 2020; **10**: 3802 (14 Seiten)
- 7 WALDSCHÜTZ, R., KLEIN, P.: Sci. World J. 2008; **8**: 411-20
- 8 Heel: Fachinformation NEUREXAN, Stand Dez. 2020

* Enthält Passionsblume D2 0,6 mg, Hafer D2 0,6 mg, Kaffeesamen D12 0,6 mg und Zinksalz der Valeriansäure D4 0,6 mg⁸

Kurz und bündig

Novo Nordisk – unseriöse Vermarktung von GLP-1-Agonisten bei Adipositas: Novo Nordisk ist wegen schwerwiegender Verstöße gegen den Industriekodex, die das Vertrauen in die pharmazeutische Industrie unterminieren können, für zwei Jahre aus dem Verband der britischen Pharmaindustrie (ABPI) ausgeschlossen worden. Unter anderem hat die Firma versäumt, ihr Sponsoring von Online-Trainingskursen für Fachkreise offenzulegen, die positive Informationen über den GLP-1-Agonisten **Liraglutid** (SAXENDA) gegen Adipositas enthielten. Auch fehlten im Trainingskurs bei Liraglutid Hinweise auf Risiken, während diese bei Konkurrenzprodukten vorhanden waren.¹ Novo Nordisk steht jetzt auch bei **▼ Semaglutid** (OZEMPIC), dem zweiten GLP-1-Agonisten der Firma, wegen mangelnder Transparenz und Zahlungen an Meinungsbildner in der Kritik.² Semaglutid wurde wie Liraglutid zunächst zur Therapie des unzureichend eingestellten Diabetes mellitus Typ 2 in den Handel gebracht (a-t 2020; **51**: 25-8). Der Wirkstoff ist zwar seit einem Jahr in der EU³ als WEGOVY ebenfalls zur Behandlung der Adipositas zugelassen und in den USA und Großbritannien dafür bereits im Handel. Jedoch kann (oder will) Novo Nordisk uns keine Auskunft geben, wann WEGOVY hierzulande auf den Markt kommt.⁴ Die Verzögerung beruht möglicherweise auch darauf, dass es wegen „hoher Nachfrage“⁵ bereits für die Semaglutid-Diabetes-Version OZEMPIC Lieferdefizite gibt – voraussichtlich in ganz 2023.^{5,6} Dazu trägt offenbar auch dessen Off-label-Gebrauch in höherer Dosierung bei Adipositas bei. Die französische Arzneimittelagentur ANSM geht davon aus, dass etwa eine von 100 Verordnungen off label erfolgt.⁶ Novo Nordisk weist zwar aktuell darauf hin, dass OZEMPIC nur bei Diabetes zugelassen ist,⁵ fördert jedoch gleichzeitig den Hype auf die Anwendung bei Adipositas. In Großbritannien hat die Firma in einer als „orchestrierte PR-Kampagne“² beschriebenen Aktion innerhalb von drei Jahren insgesamt 21,7 Millionen Pfund (24,7 Mio. Euro) an Experten und Organisationen gezahlt, darunter einflussreiche Meinungsbildner, die Semaglutid inzwischen als „Gamechanger“ bei Adipositas angepriesen haben.² Neben Chats in digitalen Medien greifen auch hierzulande bereits Laienmedien die „Abnehm-Spritze“ auf.⁷ Wir werden Nutzen und Schaden des GLP-1-Agonisten zur Gewichtsabnahme bewerten, sobald er hierzulande im Handel ist, –Red.

- 1 WISE, J.: BMJ 2023; **380**: p634 (2 Seiten)
- 2 DAS, S., UNGOED-THOMAS, J.: Observer vom 12. März 2023; <https://a-turl.de/p7ma> (Registrierung erforderlich)
- 3 EMA: WEGOVY (Semaglutid), Information vom 10. März 2022; <https://a-turl.de/zju2>
- 4 Novo Nordisk: Schreiben vom 6. März 2023
- 5 Novo Nordisk: Ärzteschreiben vom März 2023; <https://a-turl.de/qkms>
- 6 ANSM: Mitteilung vom 1. März 2023; <https://a-turl.de/wn3y>
- 7 z.B. ABERLE, J., in Bild am Sonntag vom 12. März 2023

Zum Nutzen von Analgetika gegen akute unspezifische Rückenschmerzen: Eine aktuell publizierte umfangreiche Netzwerk-Metaanalyse¹ untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit systemisch angewendeter Analgetika einschließlich Antikonvulsiva, Muskelrelaxanzien und Glukokortikoiden bei

arznei-telegramm® Bergstraße 38 A, Wasserturm, 12169 Berlin, Telefax: (0 30) 79 49 02 20, E-Mail: kontakt@arznei-telegramm.de, vertrieb@arznei-telegramm.de

Herausgeber: A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH, HRB 64895 B Amtsgericht Berlin-Charlottenburg

Redaktion: M. BARTZ, Arzt, W. BECKER-BRÜSER, Arzt und Apotheker (verantw.), U. BUCHHEISTER, Ärztin, Dr. med. A.-L. DOHRMANN, A. GROSS, Ärztin, J. HALBEKATH, Ärztin, Dr. med. A. HALM, Dr. med. A. JUCHE, Prof. Dr. med. M. M. KOCHEN, Dr. med. A. von MAXEN, S. SCHENK, Ärztin, Dr. med. J. SEFFRIN, R. SIEWCZYNSKI, Arzt, Dr. med. I. von SEGGERN, Dr. med. H. WILLE, Dr. rer. physiol. B. WIRTH

Erklärungen zu Interessenkonflikten siehe Impressum im Internet. Das **arznei-telegramm®** (a-t) wird ausschließlich über die Abonnements finanziert.

Das a-t erscheint monatlich.

Jahresbezugspreis: Einzelpersonen digital inkl. online: 58,50 €, print inkl. online: 65,50 €, Kombiabo (print plus digital inkl. online): 73,50 €

Studierende (Nachweis erforderl.) digital inkl. online: 39 €, print inkl. online: 45,50 €, Kombiabo: 50,50 €

Mehrfachleser, Firmen, Institutionen (bis 5 Nutzer) digital inkl. online: 121 €, print inkl. online: 137 €, Kombiabo: 153 € (mehr Nutzer auf Anfrage)

Ausland: zzgl. 10 € Versand (print, Kombiabo)

Die im Heft angegebenen Internetadressen werden am Drucklegungstag geprüft. Die Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 2023, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH



www.arznei-telegramm.de

akuten unspezifischen Rückenschmerzen im Vergleich untereinander sowie gegenüber Placebo. Eingeschlossen werden 98 Studien mit insgesamt 15.134 Teilnehmern und 69 unterschiedlichen Wirkstoffen oder Kombinationen. 54 Studien können zur primär untersuchten Schmerzintensität bei Therapieende im Netzwerkvergleich mit Placebo ausgewertet werden. Hierauf basierend errechnen die Autoren zwar für einige Wirkstoffe oder Kombinationen einen Vorteil gegenüber Scheinmedikament – angeführt vom hierzulande wegen negativer Nutzen-Schaden-Bilanz in anderen Indikationen nur noch zur symptomatischen Behandlung der Spastizität nach Schlaganfall zugelassenen Tolperison (MYDOCALM, Generika; a-t 2020; 51: 47) sowie dem gegen unspezifische Rückenschmerzen nicht zugelassenen Aceclofenac (BEOFENAC) plus dem Muskelrelaxans Tizanidin (SIRDALUD, Generika, siehe auch a-t 2013; 44: 29-30). Übliche nichtsteroidale Antirheumatika wie Diclofenac (VOLTAREN, Generika) oder Ibuprofen (IBUBETA u.a.) schneiden in der Analyse hingegen nicht signifikant besser ab als Placebo. Verzerrung innerhalb der Studien, Reporting-Bias, meist nur indirekte Vergleiche, Ungenauigkeiten und heterogene oder inkohärente Ergebnisse führen jedoch dazu, dass die Autoren insgesamt nur ein geringes oder sehr geringes Vertrauen in die Ergebnisse haben und Wirksamkeit und Sicherheit der betrachteten Wirkstoffe im Vergleich als unsicher einstufen. So errechnet sich der vermeintliche Vorteil von Tolperison gegenüber Placebo nur indirekt über zwei methodisch mangelhafte Vergleiche mit dem Muskelrelaxans Thicolidichosid (nicht im Handel) und dessen Bewertung in der Netzwerkanalyse. Auch für die Fixkombination Aceclofenac plus Tizanidin fehlen Vergleiche mit Scheinmedikament – anderes als für Diclofenac und Ibuprofen. Trotz nahezu 60 Jahren Forschung und Einschluss von mehr als 15.000 Patienten in randomisierte Studien sind hochwertige Studiendaten für die Therapieentscheidung bei akuten unspezifischen Rückenschmerzen Mangelware. Aus Sicht der Autoren sind bis zum Vorliegen qualitativ hochwertiger Studien keine weiteren Übersichtsarbeiten erforderlich. Behandelnde Ärzte und Patienten sollten mit diesen Arzneimitteln in der Therapie akuter unspezifischer Rückenschmerzen vorsichtig umgehen.¹

(M = Metaanalyse)

M 1 WEWEGE, M.A. et al.: BMJ 2023; 380: e072962 (15 Seiten)

Nebenwirkungen

ERHÖHTES BRUSTKREBSRISIKO AUCH UNTER GESTAGENKONTRAZEPTIVA

Für kombinierte hormonelle Kontrazeptiva ist eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos seit vielen Jahren bekannt. Nach einer 1996 publizierten Metaanalyse¹ von 54 epidemiologischen Studien wird bei Frauen während und innerhalb von 12 Monaten nach der Anwendung häufiger ein Mammakarzinom diagnostiziert als bei Frauen, die niemals ein solches Mittel eingenommen haben (Relatives Risiko 1,24; 95% Konfidenzintervall [CI] 1,15-1,33). Die Gefährdung verringert sich nach dem Absetzen kontinuierlich und ist nach zehn Jahren nicht mehr nachweisbar. Für rein gestagenhaltige Verhütungsmittel wird in der Arbeit eine ähnliche Risikoerhöhung errechnet, die bei insgesamt spärlicher Datenlage jedoch nicht signifikant ist.¹ Als wir uns 2013 zuletzt mit dem Thema befasst haben, waren mehrere Beobachtungsstudien hinzugekommen, die die Annahme eines erhöhten Brustkrebsrisikos für Medroxyprogesteron-Injektionen (DEPO-CLINOVIR u.a.) stützen, während die Ergebnisse für das Levonorgestrel-haltige Intrauterinpressar (IUP) MIRENA widersprüchlich waren (a-t 2013; 44: 112).

Eine aktuelle **Fallkontrollstudie**² vergleicht nun auf Basis der britischen hausärztlichen Datenbank CPRD* erneut die Häufigkeit der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva bei 9.498 Patientinnen unter 50 Jahren, bei denen zwischen 1996 und 2017 ein invasives Mammakarzinom diagnostiziert wird, und 18.171 Frauen ohne Brustkrebs. Die Teilnehmerinnen sind im Mittel 43 Jahre alt, 44% bzw. 39% haben mindestens ein Rezept für ein hormonelles Verhütungsmittel erhalten. Für kombinierte orale Kontrazeptiva wird eine ähnliche Gefährdung errechnet wie in der Metaanalyse von 1996 (adjustierte Odds Ratio [OR] 1,23; 95% CI 1,14-1,32). Die verschiedenen Gestagen-Monopräparate erhöhen das Risiko in der gleichen Größenordnung und überwiegend ebenfalls signifikant: Minipillen um 26% (OR 1,26; 95% CI 1,16-1,37), Depotinjektionen um 25% (OR 1,25; 95% CI 1,07-1,45) und Levonorgestrel-IUPs um 32% (OR 1,32; 95% CI 1,17-1,49). Lediglich bei den deutlich seltener verschriebenen subkutanen Implantaten (hierzulande nur Etonogestrel [IMPLANON NXT] im Handel) wird statistische Signifikanz verfehlt (OR 1,22; 95% CI 0,93-1,59). Für perorale Zubereitungen wird auch die Zeit nach der Anwendung analysiert und ein vergleichbarer Rückgang des Brustkrebsrisikos mit zunehmendem Abstand von der letzten Verordnung einer kombinierten oder einer rein gestagenhaltigen „Pille“ ermittelt.²

Erhärtet werden die Ergebnisse der aktuellen Untersuchung durch eine im Anschluss durchgeführte **Metaanalyse**, in die die Daten zu Gestagen-Monopräparaten aus dieser Arbeit, der Metaanalyse von 1996 sowie elf seit 1995 publizierten Beobachtungsstudien einfließen. Die dort errechneten Risikorerhöhungen für ein Mammakarzinom fallen bei allen vier Gestagen-Zubereitungsformen signifikant aus und liegen zwischen 18% bei Depotinjektionen und 29% bei peroralen Mitteln.²

In den **Fachinformationen** der meisten reinen Gestagenkontrazeptiva wird das erhöhte Brustkrebsrisiko kombinierter Verhütungsmittel beschrieben, das für das eigene Präparat „möglicherweise“^{3,4} oder „wahrscheinlich“⁵ in ähnlicher Größenordnung bestehe, auch wenn „die Evidenz ... weniger schlüssig“⁴ sei bzw. die „Hinweise ... weniger Aussagekraft“⁵ hätten. Bei den beiden neueren Levonorgestrel-IUPs JAYDESS und KYLEENA wird die potenzielle Gefährdung gar nicht erwähnt.^{6,7} Die Produktinformationen aller Gestagen-Monopräparate sollten unverzüglich dem aktuellen Kenntnisstand angepasst werden, – Red.

(M = Metaanalyse)

M 1 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Lancet 1996; 347: 1713-27

M 2 FITZPATRICK, D. et al.: PLoS Med. 2023; 20: e1004188 (18 Seiten)

3 Jenapharm: Fachinformation MIRENA, Stand Okt. 2022

4 Organon: Fachinformation CERAZETTE, Stand Febr. 2021

5 Jenapharm: Fachinformation 28 mini, Stand Jan. 2021

6 Jenapharm: Fachinformation JAYDESS, Stand Mai 2022

7 Jenapharm: Fachinformation KYLEENA, Stand Mai 2022

* CPRD = Clinical Practice Research Datalink

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz (Beispiele)

Diclofenac: VOLTAREN (A, CH)

Etonogestrel: IMPLANON NXT (A, CH)

Ibuprofen: VOLTAREN (A) NUROFEN (CH)

Medroxyprogesteron s.c.: SAYANA (A, CH)

Levonorgestrel intrauterin: MIRENA (A, CH)

Tolperison: MYDOCALM (A, CH)

Tizanidin: SIRDALUD (A, CH)

Waren-
zeichen in
Österreich
und der
Schweiz
(Beispiele)

e a-t 4/2023

Korrespondenz

Amoxicillin:
AMOXI-
CILLIN
SANDOZ
(A, CH)

Cefaclor:
CECLOR
(A)
CECLOR
RETARD
(CH)

Cefazolin:
CEFAZO-
LIN-MIP
(A)
KEFZOL
(CH)

Cefadroxil:
BIODRO-
XIL
(A)

Cefalexin:
OSPEXIN
(A)

Cefixim:
TRICEF
(A)

Cefotaxim:
CEFO-
TAXIM
EBERTH
(A)

Cefpodo-
xim:
BIOCEF
(A)
CEFPDO-
XIM
SANDOZ
(CH)

Cefuroxim:
ZINNAT
(A)
ZINAT
(CH)

Cefuroxim
i.v.:
CEFU-
ROXIM-
MIP
(A)
ZINACEF
(CH)

WIRKSAMKEIT UND STELLENWERT ORALER CEPHALOSPORINE (Langversion)

Als hygienebeauftragte Ärztin einer orthopädischen Rehaklinik laufen mir bei Weichteilinfekten immer wieder die oralen Cephalosporine über den Weg. Das Kollegium ist sich deren Wirkung empirisch sicher, allerdings wird in der „Fachwelt“ eine systematische Unterdosierung bei oraler Anwendung beschrieben. ... Mir fällt eine Einordnung schwer.

I. MEWES-FRIED (Fachärztin für Allgemeinmedizin)
56864 Bad Bertrich
Interessenkonflikt: keiner

Aktuell sind bei uns je zwei orale Cephalosporine der so genannten I., II. und III. Generation im Handel. Tabelle 1 gibt einen vereinfachten Überblick über ihre Zulassungen zur Therapie von Haut- und Weichteilinfektionen, HNO-Infektionen und von Infektionen der oberen und unteren Atemwege, die hierfür empfohlenen mittleren Dosierungen für Erwachsene sowie die Bioverfügbarkeit und maximalen Plasmaspiegel nach Einnahme einer Einzeldosis per os.¹⁻⁶ Mit der Zulassung gilt die Wirksamkeit in den Indikationen grundsätzlich als durch klinische Studien belegt. Der therapeutische Stellenwert ist dadurch jedoch nur unzureichend bestimmt.

Bioverfügbarkeit und maximale Plasmaspiegel nach Einzeldosen sind nützliche Kenndaten für einen Vergleich der Pharmakokinetik, stellen allein jedoch nicht die entscheidenden Kriterien für die Effektivität der Antibiotika dar. Für die klinische Wirksamkeit am wichtigsten sind die minimale Hemmkonzentration für den die Infektion auslösenden Erreger, die Konzentration des Mittels am Wirkort und bei Beta-laktam-Antibiotika (zeitabhängige Bakterizidie) die Dauer der Konzentration am Wirkort oberhalb der minimalen Hemmkonzentration. Diese Parameter unterscheiden sich von Mittel zu Mittel und von Erreger zu Erreger, sodass die klinische Wirksamkeit letztlich nur durch klinische Studien in jeder Indikation zu ermitteln ist.

Bakteriologisch kann als grobe Regel gelten, dass orale Cephalosporine der I. Generation vorzugsweise grampositive Keime erreichen, die der III. vorzugsweise gramnegative und die der II. Generation eine Zwischenposition einnehmen. Bei gramnegativen Enterobakterien, die für unkomplizierte Harnwegsinfekte relevant sind (z.B. E. coli, Klebsiella-, Proteus-, Citrobacter-Spezies), sind für Cephalosporine der I. und II. Generation am Wirkort Konzentrationen von 8 µg/ml bis 16 µg/ml erforderlich, für Cefpodoxim (ORELOX, Generika) und Cefixim (CEFIXIM STADA u.a.) nur von 1 µg/ml (minimale Hemmkonzentrationen) – vorausgesetzt, es liegen keine erworbenen Resistenzen vor, die allerdings seit Jahren zunehmen. Vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)⁷ werden für orale Cephalosporine im grampositiven Spektrum bei Staphylokokken die Resistenzgrenzwerte für Oxacillin (außer Handel: STAPENOR u.a.) übernommen (Aureus-Spezies > 2 µg/ml; Koagulase-negative Spezies > 0,25 µg/ml) und bei Streptokokken die Werte für Penicillin G (Streptokokken der Gruppe A, B, C und G > 0,25 µg/ml; Viridans-Streptokokken > 2 µg/ml; Streptococcus pneumoniae > 2 µg/ml, bei Meningitis > 0,06 µg/ml). Nach EUCAST-Kriterien sind außer Cefixim alle oralen Cephalosporine grundsätzlich bei Oxacillin-sensiblen Staphylococcus-aureus- und -saprophyticus-Spezies wirksam, jedoch nur unsicher oder unzureichend bei anderen Koagulase-negativen Staphylokokken wie beispielsweise Staphylococcus epidermidis oder hämolyticus. Cefpodoxim soll „üblicherweise“ bei Streptococcus pneumoniae wirksam sein,⁵ bei den anderen

oralen Cephalosporinen wird auf die Möglichkeit erworbener Resistenzen hingewiesen. Alle oralen Cephalosporine sind bei Streptokokken der Gruppe A, B, C und G wirksam.¹⁻⁶ Für die bei Atemwegsinfektionen relevanten gramnegativen Keime Hämophilus influenzae und Moraxella catharrhalis gelten nach EUCAST bei Cefixim, Cefpodoxim und Cefuroxim (ELOBACT, Generika) Resistenzgrenzwerte von 0,125 bis 1 µg/ml bzw. 0,5 bis 4 µg/ml, womit sie „üblicherweise“ empfindlich auf die Mittel sein sollen.⁴⁻⁶ Gegen Cefadroxil (CEFADROXIL-1A PHARMA u.a.), Cefalexin (CEPHALEX-CT u.a.) und auch gegen Cefaclor (PANORAL, Generika) sind diese Erreger jedoch resistent.¹⁻³ Enterococcus-Spezies, Oxacillin-resistente Staphylokokken, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila und anaerobe Erreger besitzen eine natürliche Resistenz gegen alle oralen Cephalosporine.*

Das **Dosierparadox** bei oralen Cephalosporinen lässt sich vor allem am Beispiel von **Cefuroxim** illustrieren: Es ist als einziges auch parenteral (CEFUROXIM-SAAR u.a.) verfügbar und wird dann beispielsweise bei Haut- und Weichteilinfektionen in einer Dosis von zwei- bis dreimal täglich 750 mg empfohlen, während von seinem Prodrug Cefuroximaxetil in gleicher Indikation peroral trotz bestenfalls mäßiger Bioverfügbarkeit nur zweimal täglich 250 mg (berechnet als Cefuroxim) vorgesehen sind. Bei intramuskulärer Injektion von 750 mg Cefuroxim werden nach 30 bis 60 Minuten maximale Plasmaspiegel von 27 bis 35 µg/ml erreicht, bei intravenöser Gabe von 750 mg nach 15 Minuten von 50 µg/ml, dagegen bei peroraler Einnahme von 250 mg nach etwa 2,4 Stunden nur Plasmaspiegel von 4,4 µg/ml.^{4,8}

Bei **oralen Cephalosporinen der I. und III. Generation** sind **analoge Vergleiche** nur mit den parenteralen Mitteln der entsprechenden Generationen in gleicher Indikation möglich. Die mittlere Dosis für das parenterale Cephalosporin der I. Generation, Cefazolin (CEPHAZOLIN FRESenius u.a.), beträgt bei Haut- und Weichteilinfektionen sowie bei Atemwegsinfektionen drei- bis viermal täglich 0,5 g. Erreicht werden bei intramuskulärer Injektion von 0,5 g Cefazolin nach 60 Minuten maximale Plasmaspiegel von 49 µg/ml und bei intravenöser Gabe nach 30 Minuten von 70 µg/ml.⁹ Cefotaxim (CEFOTAXIM EBERTH u.a.) gilt als parenterales Standard-Cephalosporin der III. Generation und wird unter anderem für bakterielle Pneumonien sowie für schwere Haut- und Weichteilinfektionen im Mittel in einer Dosis von zweimal täglich 1 bis 3 g empfohlen. Bei intramuskulärer Injektion von 1 g Cefotaxim werden nach 30 Minuten maximale Plasmaspiegel von 20 µg/ml gemessen, bei intravenöser Infusion von 2 g nach 8 Minuten Spiegel von 167 bis 214 µg/ml.¹⁰ Die maximalen Plasmakonzentrationen nach peroraler Einnahme von Cefpodoxim und Cefixim liegen deutlich darunter (Tabelle 1).^{5,6}

Die **Diskrepanz zwischen niedrigen peroral und höheren parenteral empfohlenen Dosierungen** und den hierunter erreichten Plasmaspiegeln fällt somit bei Cefuroxim direkt ins Auge.^{4,8} Im Vergleich zum parenteralen Cefotaxim werden aber auch für Cefpodoxim und Cefixim deutlich geringere Dosierungen empfohlen. Als Folge werden jeweils auch nur niedrigere maximale Plasmakonzentrationen erreicht.^{5,6,10} Zwar weisen Cefpodoxim und Cefixim für Enterobakterien ähnlich niedrige Hemmkonzentrationen auf wie Cefotaxim, sodass sie trotz geringer oraler Dosierungen zur Therapie unkomplizierter Harnwegsinfekte wegen der renalen Ausscheidung und Anreicherung am Wirkort grundsätzlich als geeignet gelten. Die Hemmkonzentrationen von Cefpodoxim sind aber auch für Pneumokokken, Streptokokken, sensible Staphylokokken, Hämophilus und Moraxella nahezu identisch

* Nachfolgend werden vereinfachte Bezeichnungen für die Erreger verwendet, z.B. Pneumokokken statt Streptococcus pneumoniae.

Waren-
zeichen in
Österreich
und der
Schweiz
(Beispiele)

Metroni-
dazol:
ANAE-
ROBEX
(A)
ARILIN
(CH)

Tabelle 1: Zugelassene Indikationen, Dosierungen und Kinetikdaten oraler Cephalosporine: Haut-, Weichteil- und Atemwegsinfektionen, nach¹⁻⁶

Indikationen (z.B.) Pharmakokinetik	I. Generation		II. Generation		III. Generation	
	Cefadroxil ¹	Cefalexin ²	Cefaclor ³	Cefuroxim ⁴	Cefpodoxim ⁵	Cefixim ⁶
Haut- und Weichteile ^a	2 x 1 g	3 x 0,5-1 g	3 x 0,5 g	2 x 0,25 g	–	–
HNO, obere Atemwege ^b	1 x 1 g ^d	3 x 0,5-1 g	3 x 0,5 g	2 x 0,25-0,5 g	2 x 0,1-0,2 g ^e	2 x 0,2 g ^f
untere Atemwege ^c	2 x 1 g	3 x 0,5-1 g	3 x 0,5 g	2 x 0,5 g	2 x 0,2 g	–
Bioverfügbarkeit	100%	90%	90%	30-50%	40-50%	40-50%
Maximale Plasmaspiegel 1-3 Std. nach Einzeldosis	20 µg/ml	18-32 µg/ml	15 µg/ml	4,4-7,7 µg/ml	1,2-2,5 µg/ml	1,5 µg/ml

Angegeben sind mittlere Dosierungen für Erwachsene in den Indikationen laut Fachinformation, genaue Zulassungsformulierungen siehe dort.

- a Abszess, Furunkel, Impetigo, Erysipel, Wundinfektion, Lymphadenitis
b Tonsillitis, Pharyngitis, Sinusitis, Otitis media
c akute bakterielle Bronchitis, Exazerbation chronischer Bronchitis, Pneumonie (nicht bei Cefuroxim)

- d hier nur für Streptokokken-Pharyngitis und -Tonsillitis zugelassen
e Tonsillitis, Pharyngitis, Sinusitis
f für akute Otitis media und akute bakterielle Pharyngitis

Tabelle 2: Empfehlungen für orale Cephalosporine laut österreichischer (Ö)³⁹ bzw. bayerischer (B)⁴⁰ Initiative

Indikationen	I. Generation		II. Generation		III. Generation	
	Cefadroxil	Cefalexin	Cefaclor	Cefuroxim*	Cefpodoxim*	Cefixim*
Haut- und Weichteile ^a	B: 1+	B: 1+; Ö: 1+	Ö: 1+	–	–	–
Erysipel; diabetischer Fuß	B: 2	B: 2; Ö: 1+	–	–	–	–
HNO ^b	–	–	–	–	B: 2	–
Pharyngotonsillitis ^c	B: 2	B: 2; Ö: 1+	Ö: 1+	–	–	–
Atemwege ^d	–	–	–	–	–	–

- a Abszess, Furunkel, Impetigo, Phlegmone; nur Ö: Karbunkel; nur B: schweres Panaritium, Follikulitis

- b akute Laryngotracheitis, akute Rhinosinusitis, akute Otitis media, Gingivitis

- c Pharyngotonsillitis durch A-Streptokokken

- d untere Atemwegsinfektionen wie bakterielle Bronchitis, Exazerbationen chronischer Bronchitis, Pneumonie

B: 1+ bzw. Ö: 1+ = Mittel 1. Wahl gleichrangig neben anderen Mitteln lt. bayerischer (B) bzw. österreichischer (Ö) Initiative

B: 2 bzw. Ö: 2 = Mittel 2. oder fernerer Wahl lt. den Initiativen

* Als Mittel der 2. Wahl werden in anderen Indikationen empfohlen: Cefixim bei unkomplizierter Gonorrhoe und Cefpodoxim bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen (B, Ö) sowie Cefuroxim bei früher Borreliose (B) und Divertikulitis (Ö).

mit denen von Cefotaxim. Aus pharmakologischer Sicht ist deshalb kaum nachvollziehbar, dass für orales Cefpodoxim bei HNO- und Atemwegsinfektionen im Vergleich zu parenteralem Cefotaxim etwa zehnfach niedrigere Dosierungen empfohlen werden.^{5,10} Anders sieht es bei Cefadroxil und Cefalexin (und Cefaclor) aus: Sie werden gut absorbiert, die empfohlenen Dosierungen entsprechen weitgehend denen für Cefazolin als parenterales Cephalosporin der I. Generation und auch die Hemmkonzentrationen für Streptokokken, sensible Pneumokokken und Staphylokokken sind miteinander gut vergleichbar.^{1,2,9} Ihr Einsatz zur Therapie von Haut- und Weichteilinfektionen und Tonsillopharyngitiden und die empfohlenen Dosierungen erscheinen deshalb grundsätzlich sinnvoll.

In Leitlinien und anderen Empfehlungen zur Therapie von Haut- und Weichteilinfektionen sowie Infektionen der oberen und unteren Atemwege findet das orale **Cephalosporin der III. Generation** Cefixim aus nachvollziehbaren Gründen keine Erwähnung.¹¹⁻¹³ Cefpodoxim wird dagegen mit Verweis auf seine relativ günstigen Hemmkonzentrationen bei Pneumokokken, Streptokokken, Oxacillin-sensiblen Staphylokokken, Hämophilus und Moraxella gelegentlich als Alternative bei einigen HNO- (Otitis media, Rhinosinusitis)^{14,15} und Atemwegsinfektionen (Exazerbation einer COPD, ambulant erworbene Pneumonie) empfohlen.^{16,17} Wegen der nur mäßigen Bioverfügbarkeit und geringen Plasmaspiegel erscheint uns dies wenig plausibel. Hauptanwendungsgebiet von Cefpodoxim und Cefixim sind unkomplizierte Harnwegsinfektionen, bei denen sie für die dort häufigsten Erreger günstige Hemmkonzentrationen aufweisen und am Wirkort höhere Konzentrationen erreicht werden. Auch hier gelten sie jedoch nur als fernere Alternative.¹⁸

Die **oralen Cephalosporine der I. Generation** Cefadroxil und Cefalexin zeigen neben ihrer guten Effektivität im grampositiven Bereich (Streptokokken, Pneumokokken, Oxacillin-sensible Staphylokokken) eine gewisse Wirksamkeit auch bei einzelnen gramnegativen Keimen (sensible Proteus-Spezies, E. coli und Klebsiellen; nicht aber bei Hämophilus und Mora-

xella), jedoch nur mit höheren Hemmkonzentrationen, sodass sie für die Therapie von Infektionen durch diese gramnegativen Erreger ohne Bedeutung sind. Klinisch sind beide als gleichwertig einzustufen und werden oft als Mittel erster oder zweiter Wahl bei Haut- und Weichteilinfektionen empfohlen (Impetigo, Erysipel, Cellulitis, Wundinfektionen, Furunkel sowie im Rahmen der Therapie von unkomplizierten Fußulzera und Abszessen).^{11-14,19,20} Ein weiteres Anwendungsgebiet ist die Streptokokken-Tonsillopharyngitis, hier in der Regel als gleichwertige Alternative beispielsweise bei Penizillinunverträglichkeit.^{14,20-22}

Bei den durch die **oralen Cephalosporine der II. Generation** Cefaclor und Cefuroxim erreichten Erregern ist klinisch von Bedeutung, dass Cefaclor anders als Cefuroxim gegen Hämophilus und Moraxella unzureichend wirksam ist, vom Wirkspektrum eher den Mitteln der I. Generation gleicht und häufig auch zu diesen gezählt und wie diese bewertet wird. Orales Cefuroxim soll wegen der bei den vorgesehenen Dosierungen unzureichenden klinischen Wirksamkeit gegen Staphylokokken nicht zur Therapie von Haut- und Weichteilinfektionen verwendet werden,^{11,13,20,23} es sei denn bei Bisswunden kombiniert mit einem Mittel gegen Anaerobier wie Metronidazol (ARILIN, Generika), dann aber auch nur als Mittel fernerer Wahl.^{14,19,20} In vielen Leitlinien wird es aber noch immer, wenngleich überwiegend als Mittel zweiter Wahl, für ein breites Spektrum von HNO-Infektionen (Otitis media, Rhinosinusitis, Perichondritis, Tonsillopharyngitis)^{15,21,24,25} und auch für Infektionen der unteren Atemwege (Exazerbation einer COPD, ambulant erworbene Pneumonie)^{16,17} empfohlen. Die Initiative „Klug Entscheiden“ spricht sich dagegen generell gegen die Verordnung oraler Cephalosporine zur Therapie ambulant erworbener Pneumonien aus.²⁶

Schon seit Jahren mehren sich zudem Stimmen, die vom „**Problem**“ Cefuroxim²⁷ sprechen oder vom „problematischsten Antibiotikum, dessen Einsatz oft unangemessen ist“.²⁰ Orales Cefuroxim solle bei HNO-Infektionen allenfalls sehr begrenzt und gezielt und bei ambulant erworbener Pneumo-

Waren-
zeichen in
Österreich
und der
Schweiz
(Beispiele)

Flucloxa-
cillin:
FLOXAPEN
(A, CH)

Phenoxy-
methyl-
penicillin:
OSPEN
(A, CH)

Sultami-
cillin:
UNASYN
(A, CH)

nie (wofür es ohnehin nicht zugelassen ist) gar nicht angewendet werden, da aufgrund der geringen Maximaldosis und eingeschränkten Bioverfügbarkeit die erreichten Gewebespiegel so niedrig sind, dass praktisch nur Infektionen mit A-Streptokokken oder sensiblen Pneumokokken adäquat behandelt werden können.^{14,20,27} Dennoch ist Cefuroxim hierzulande seit Jahren das mit Abstand am häufigsten verordnete orale Cephalosporin,^{27,29} im Jahr 2021 mit einem Anteil von 72%, entsprechend 27 Mio. Tagesdosen.²⁹ Der Verordnungsanteil der oralen Cephalosporine der I. Generation zusammen ist dagegen mit 2,3% verschwindend gering und auch der von Cefaclor und Cefpodoxim mit 12% bzw. 14% deutlich niedriger.²⁹ Zwar ist hierzulande in den vergangenen Jahren ein Trend zu geringerer Verordnung oraler Antibiotika und auch der Cephalosporine zu verzeichnen.³⁰ Im europäischen Vergleich werden orale Cephalosporine jedoch in Deutschland zum Teil zigfach häufiger verordnet,³¹ vor allem im Vergleich zu den Niederlanden, wo sie praktisch gar nicht verschrieben werden.³²

Orale Cephalosporine erhöhen das Risiko einer pseudomembranösen Enterokolitis durch Clostridium difficile, und das umso mehr, je geringer die orale Bioverfügbarkeit ist.^{27,33,34} Zudem kommt es wie unter Cephalosporinen generell auch unter den oralen zu einer Zunahme von **Resistenzentwicklungen** bei ESBL (extended-spectrum β -lactamase)-produzierenden Enterobakterien.³⁵ Vor allem Cephalosporine der II. und höherer Generationen steigern das Risiko deutlich.³⁶

Zu den wesentlichen Zielen von **Initiativen für die rationale Verordnung von Antibiotika** („Antibiotic Stewardship“) gehört es deshalb seit Jahren, dass im ambulanten Bereich möglichst wenig orale Cephalosporine eingesetzt werden und speziell bei Atemwegsinfektionen möglichst ganz auf sie verzichtet wird.^{37,38} Beispielhaft seien die Leitlinie der Initiative „Arznei & Vernunft“, ein Projekt der Sozialversicherungen, Ärztekammer, Apothekerkammer und des Pharmaverbandes in Österreich, sowie ein von der Bayerischen Landesregierung initiiertes Leitfadens zur oralen Antibiotikatherapie im ambulanten Bereich genannt.^{39,40} Sofern überhaupt ein Antibiotikum angezeigt ist, empfehlen sie als erste Wahl bei unkomplizierten Haut- und Weichteilinfektionen penizillinasefeste Penizilline wie Flucloxacillin (STAPHYLEX, Generika), bei Tonsillopharyngitis durch A-Streptokokken Penicillin V (INFECTOCILLIN u.a.) und bei Rhinosinusitis, Otitis media sowie bei unkomplizierten Infektionen der unteren Atemwege Amoxicillin (AMOXI-HEXAL u.a.) allein oder falls notwendig in Kombination mit einem Betalaktamasehemmer (wofür wir Sultamicillin [UNACID PD ORAL, SULTAMICILLIN RATIOPHARM] bevorzugen; a-t 2021; 52: 34-6). Orale Cephalosporine werden bei unteren Atemwegsinfektionen gar nicht empfohlen, in anderen Indikationen gleichrangig zu den genannten Mitteln der ersten Wahl oder als zweite oder fernere Wahl als Alternative bei Unverträglichkeiten (siehe Tabelle 2).

Wir halten diese Empfehlungen für gut begründet und schließen uns ihnen weitestgehend an. Orale Cephalosporine würden wir jedoch in den Indikationen, in denen sie auf gleicher Stufe mit anderen Antibiotika (in der Regel Penizilline) als Mittel der Wahl genannt werden, eher nachrangig empfehlen. Besonders sticht jedenfalls hervor, dass das in Deutschland am häufigsten verordnete Cefuroxim für die aufgeführten Indikationen gar nicht und nur in Nischenindikationen als zweite Wahl empfohlen wird. In unseren Augen herrscht gerade in Bezug auf die ambulante Verordnung von Cefuroxim dringend Handlungsbedarf!

■ **Es besteht allgemeiner Konsens, dass trotz positiver Entwicklungen in den letzten Jahren Antibiotika im ambulanten Bereich viel zu häufig und unkritisch eingesetzt werden.**

■ **Dies betrifft auch orale Cephalosporine und insbesondere solche der II. und III. Generation, deren Verordnung Resistenzentwicklungen bei problematischen Enterobakterien fördert.**

■ **Vor allem orales Cefuroxim (ELOBACT, Generika) gilt als Problem: Es ist in den empfohlenen Dosierungen für die Therapie von Haut-, Weichteil-, HNO- und Atemwegsinfektionen ungeeignet und wird von Initiativen für die rationale Verordnung von Antibiotika explizit nicht empfohlen. Dennoch beträgt sein Verordnungsanteil unter den oralen Cephalosporinen 72%. Wir sehen hier dringenden Handlungsbedarf.**

■ **Cefalexin (CEPHALEX-CT u.a.) und Cefadroxil (CEFADROXIL-1A PHARMA u.a.) sind als orale Cephalosporine der I. Generation ausreichend dosiert, stellen unseres Erachtens aber auch bei Haut- und Weichteilinfektionen sowie Tonsillopharyngitis durch A-Streptokokken nur Mittel zweiter oder fernere Wahl bei Unverträglichkeit von Penizillinen dar.**

■ **Die oralen Cephalosporine der III. Generation, Cefpodoxim (ORELOX, Generika) und Cefixim (CEFIMIX STADA u.a.), sind in den empfohlenen Dosierungen zur Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen grundsätzlich geeignet. Wir stufen sie hier jedoch lediglich als Mittel fernere Wahl ein.**

- 1 IA Pharma: Fachinformation CEFADROXIL-1A PHARMA, Stand Febr. 2022
- 2 AbZ Pharma: Fachinformation CEPHALEX-CT, Stand Nov. 2022
- 3 Aluid Pharma: Fachinformation CEFACLOL AL 500, Stand Mai 2021
- 4 Ratiopharm: Fachinformation CEFUROXIM-RATIOPHARM 250 mg/500 mg Tabletten, Stand Nov. 2022
- 5 Daiichi Sankyo: Fachinformation ORELOX, Stand Juni 2020
- 6 Stadapharm: Fachinformation CEFIMIX STADA 200 mg/400 mg, Stand Jan. 2021
- 7 European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST): Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, Stand 1. Jan. 2023; <https://a-turl.de/sig2>
- 8 Cephasaar: Fachinformation CEFUROXIM-SAAR 750 mg Trockensubstanz, Stand Aug. 2022
- 9 Fresenius Kabi: Fachinformation CEPHAZOLIN FRESINIUS 1 g, Stand Sept. 2022
- 10 Eberth: Fachinformation CEFOTAXIM EBERTH 1 g, Stand März. 2019
- 11 BODMANN, K.F. et al.: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018, PEG S2k Leitlinie, Stand Juli 2019; <https://a-turl.de/ey3b>
- 12 SUNDERKÖTTER, C. et al.: J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2019; 17: 345-69
- 13 FABRI, M.: hautnah dermatologie 2021; 37 (S1): 34-42
- 14 Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie: S2k-Leitlinie Antibiotikatherapie bei HNO-Infektionen, Stand Juli 2019; <https://a-turl.de/39us>
- 15 DEGAM: Ohrenschmerzen, S2k-Leitlinie, Nov. 2014; <https://a-turl.de/5v88> (in Überarbeitung)
- 16 KBV: Wirkstoff AKTUELL: Rationale Antibiotikatherapie bei Infektionen der unteren Atemwege. Orale Antibiotika, 21. Febr. 2017; <https://a-turl.de/ichw>
- 17 METLAY, J.P. et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019; 200: e45-e67
- 18 Deutsche Gesellschaft für Urologie et al.: Interdisziplinäre S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten, Aktualisierung Apr. 2017; <https://a-turl.de/awht> (in Überarbeitung)
- 19 STEVENS, D.L. et al.: Clin. Infect. Dis. 2014; 59: e10-52
- 20 BOGNER, J. et al.: HNO-Nachrichten 2020; 50 (5): 46-55
- 21 KBV: Wirkstoff AKTUELL: Rationale Antibiotikatherapie bei Infektionen der oberen Atemwege. Orale Antibiotika, Stand Dez. 2011; <https://a-turl.de/2sxa>
- 22 DEGAM: Halsschmerzen, S3-Leitlinie, Okt. 2020; <https://a-turl.de/zwpp>
- 23 KWAK, Y.G. et al.: Infect. Chemother. 2017; 49: 301-25
- 24 DEGAM et al.: Rhinosinusitis, S2k-Leitlinie, Apr. 2017; <https://a-turl.de/iau7> (in Überarbeitung)
- 25 DEGAM: Akuter und chronischer Husten, S3-Leitlinie, Febr. 2021; <https://a-turl.de/ybmc>
- 26 Initiative „Klug Entscheiden“: Dtsch. Arztebl. 2021; 118: Sammelband Apr. 2021; <https://a-turl.de/giyw>
- 27 KERN, W.V.: Vortrag „Rationale Antibiotika-Therapie“, Fortbildungsveranstaltung der AkdÄ am 28. Jan. 2017; <https://a-turl.de/zhp9>
- 28 EWIG, S. et al.: Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie, S3-Leitlinie, Update Apr. 2021; <https://a-turl.de/ys3i>
- 29 KERN, W.V., in: LUDWIG, W.D. et al. (Hrsg.): „Arzneiverordnungs-Report 2022“, Springer-Verlag GmbH, Berlin 2023, Seite 361-383
- 30 GRADL, G. et al.: Antibiotics 2021; 10: 831 (14 Seiten)
- 31 European Centre for Disease Prevention and Control: Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net). Annual Epidemiological Report for 2020, Nov. 2021; <https://a-turl.de/kgvt>
- 32 GRADL, G. et al.: Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2018; 27: 1344-55

- 33 HURLEY, B.W. et al.: Arch. Intern. Med. 2002; **162**: 2177-84
- 34 DESHPANDE, A. et al.: J. Antimicrob. Chemother. 2013; **68**: 1951-61
- 35 GOLDSTEIN, E.: J. Antimicrob. Chemother. 2021; **76**: 2745-7
- 36 NAKAI, H. et al.: J. Infect. Chemother. 2016; **22**: 319-26
- 37 KERN, W.V.: Bundesgesundheitsbl. 2018; **61**: 580-8
- 38 WENDT, S. et al.: Internist 2020; **61**: 475-86
- 39 Initiative Arznei & Vernunft: Leitlinie Antiinfektiva, 2. Auflage, Okt. 2018;
<https://a-turl.de/acam>
- 40 Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit:
Infektionsdiagnostik und orale Antibiotikatherapie bei Erwachsenen – Ein
Leitfaden für den ambulanten Bereich. Stand: Okt. 2019;
<https://a-turl.de/3ckg>

Ja, ich bestelle das **arznei-telegramm**®

lizenziert für: Probeheft

PrDownl

☐ 1 Probeabo* Digital 10,00 €

3 Ausgaben; wenn nicht gekündigt, automatische Umwandlung in ein **monatlich kündbares** Digitalabo zum Preis von 58,50 €/Jahr (alle Preise inkl. MwSt.)



- ✓ Heft als PDF**
- ✓ Onlinezugang

☐ 1 Probeabo* Print 10,00 €

3 Ausgaben; wenn nicht gekündigt, automatische Umwandlung in ein **monatlich kündbares** Printabo zum Preis von 65,50 €/Jahr inkl. Versand (Ausland zzgl. 10,00 €; alle Preise inkl. MwSt.)



- ✓ Heft per Post
- ✓ Onlinezugang

☐ 1 Probeabo* Kombi 10,00 €

3 Ausgaben; wenn nicht gekündigt, automatische Umwandlung in ein **monatlich kündbares** Kombiabo zum Preis von 73,50 €/Jahr inkl. Versand (Ausland zzgl. 10,00 €; alle Preise inkl. MwSt.)



- ✓ Heft als PDF**
- ✓ Heft per Post
- ✓ Onlinezugang

Mit dem **Onlinezugang** haben Sie Zugriff auf alle Artikel ab 1990, einschließlich nur online publizierte Artikel (**e**a-t), blitz-a-t (Eilmeldungen) sowie unsere monatliche CME-Fortbildung. (Die Bereitstellung erfolgt ohne Tablet-Computer oder sonstige Hardware.)



Bitte ausfüllen (ggf. Stempel) und unterschreiben

Name:

Vorname:

Straße:

PLZ Ort:

E-Mail-Adresse:
(Bitte unbedingt angeben!)

Beruf/Fachrichtung:
(freiwillige Angabe)

Datum:



1. Unterschrift:

Ja, ich bestelle und willige in die Verarbeitung meiner Daten ein.

Unsere **Datenschutzerklärung** finden Sie hier:
<https://a-turl.de/brac>

Widerrufsbelehrung: Sie haben das Recht, den Abschluss dieses Vertrages innerhalb von 2 Wochen nach Abschluss der Bestellung schriftlich bei A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH, Bergstr. 38 A, Wasserturm, 12169 Berlin zu widerrufen. Der Widerruf bedarf keiner Begründung.



2. Unterschrift:

Ja, ich habe die Widerrufsbelehrung gelesen.

arznei-telegramm®

Bergstr. 38 A, Wasserturm
12169 Berlin



Bestellmöglichkeiten

per Post: siehe Adressfeld links

per Fax: 030 79490218

per E-Mail: vertrieb@arznei-telegramm.de

online: <https://a-turl.de/tzwe>

(Telefon für Rückfragen: 030 79490232)

* Wird das Probeabo nicht bis spätestens sieben Tage nach Erhalt des dritten Heftes gekündigt, erhalten Sie anschließend jeden Monat das **arznei-telegramm**® in der gewählten Aboform zu dem für das Jahresabo angegebenen Preis. Das Abonnement ist monatlich kündbar.

** Abonnenten des Digital- oder Kombiabos erhalten bei Erscheinen eines neuen a-t einen Download-Link per E-Mail zugesandt.