

Therapie-Handbuch - Jahrbuch 2018

Bearbeitet von

Herausgegeben von: Tilman Sauerbruch, (federführend), Klaus G. Parhofer, Prof. Dr. med. Wilhelm-Bernhard Niebling, Wolfgang Rascher, Hubert Serve, Ulrich Voderholzer, Claus Vogelmeier, Matthias M. Weber, Thomas Benzing, Hans-Christoph Diener, Peter Falkai, Michael B. Ghadimi, Heinz Kölbl, Bernhard Manger, Stefan C. Müller, und Georg Nickenig

1. Auflage 2018. Buch inkl. Online-Nutzung. 968 S. Mit Online-Zugriff auf das gesamte Therapie-Handbuch inkl. kontinuierlicher Updates . Hardcover

ISBN 978 3 437 24950 1

Format (B x L): 21.3 x 30.3 cm

[Weitere Fachgebiete > Medizin > Klinische und Innere Medizin](#)

schnell und portofrei erhältlich bei

**beck-shop.de**
DIE FACHBUCHHANDLUNG

Die Online-Fachbuchhandlung beck-shop.de ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.



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

Therapie-Handbuch

Jahrbuch 2018

Leseprobe

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

ONKOLOGIE
PÄDIATRIE UROLOGIE
INNERE MEDIZIN
KARDIOLOGIE
PSYCHIATRIE
PSYCHOSOMATIK
INFEKTIONSKRANKHEITEN
NEUROLOGIE
GYNÄKOLOGIE

Inhaltsverzeichnis

A	Allgemeine Therapieprinzipien	14	Erworbene Herzklappenfehler J.-M. Sinning, A. Van Linden und T. Walther	165	
1	Schmerzbehandlung C. Sommer, B. Kröner-Herwig und W. Rascher	3	Perikarderkrankungen aus kardiologischer und kardiochirurgischer Sicht T. Wittwer, T. Wahlers, S. Baldus und G. Michels	182	
2	Die psychische Situation des sterbenden Patienten C. Riedner und P. Heußner	15	Erkrankungen der Aorta	188	
C	Kardiovaskuläre Erkrankungen	16	N. Schahab, F. Mellert, Y. von Kodolitsch, C. Detter, B.T. Weis-Müller, T. Pfeiffer, K. Grabitz, W. Sandmann und C. Probst	188	
3	Arterielle Hypertonie P. Groha, G. Bönner und H. Schunkert	23	Lungenembolie und akutes Cor pulmonale A. Käberich und S. Konstantinides	198	
4	Koronare Herzkrankheit – chirurgische Therapie S. Geidel	55	Pulmonale Hypertonie C. Pizarro und D. Skowasch	211	
5	Koronare Herzkrankheit – Rehabilitation B. Rauch	64	Synkope W. von Scheidt	219	
6	Akute Herzinsuffizienz A. Link und M. Böhm	71	Orthostatische Hypotonie W. von Scheidt	224	
7	Chronische Herzinsuffizienz S. Ewen, M. Kindermann, I. Kindermann, A. Link und M. Böhm	80	Herztumoren A. Goetzenich und R. Autschbach	227	
8	Kardiomyopathien N. Frey und H. A. Katus	94	Kardiales Trauma A. Goetzenich und R. Autschbach	229	
9	Entzündliche Erkrankungen des Herzens – Myokarditis I. Kindermann, K. Klingel und M. Böhm	102	Arterielle Verschlusskrankheiten (AVK) C. A. Schaefer	232	
10	Schock M. Ruß, K. Werdan und U. Müller-Werdan	107	Periphere Mikrozirkulationsstörungen C. A. Schaefer	241	
11	Therapie von bradykarden Herzrhythmusstörungen A. Schuchert und R. P. Andrié	119	D	Erkrankungen der Atmungsorgane	
12	Therapie von tachykarden Herzrhythmusstörungen J. W. Schrickel und R. P. Andrié	128	25	Erkrankungen der oberen Luftwege E. Rietschel	247
13	Entzündliche Erkrankungen des Herzens – Endokarditis H. Aubin, J. Balzer, M. Kelm und A. Lichtenberg	154	26	Akute Tracheobronchitis E. Rietschel	254
		27	Pneumonien M. Unnewehr, B. Schaaf und U. Wintergerst	255	
		28	Interstitielle Lungenerkrankungen J. Behr	268	

E	Erkrankungen von Mundhöhle, Speiseröhre und Magen	43	Akute infektiöse Enteritiden bei Erwachsenen H.-J. Epple und B. Siegmund	337	
29	Funktionsstörungen des Ösophagus bei Sklerodermie und anderen Autoimmunerkrankungen T. Frieling	279	44	Dünndarmstörungen als Teilaspekt systemischer Erkrankungen S. Daum und B. Siegmund	345
30	Neuromuskuläre Erkrankungen des Ösophagus T. Frieling	282	45	Dünndarmfunktionsstörungen durch medikamentöse Nebenwirkungen, Strahlentherapie und Resektionen C. Fibbe und P. Layer	348
31	Bösartige Ösophagustumoren – internistische Therapie A. Behrens, O. Pech und C. Ell	285	46	Fisteln, Strikturen, Stenosen und Divertikel des Dünndarms K. Lindner und N. Senninger	358
32	Ösophagusdivertikel T. Frieling und S. M. Freys	291	47	Morbus Crohn A. Stallmach und M. Kreis	361
33	Verätzungen des Ösophagus F. Borowitzka und G. Lamprecht	295	48	Obstipation S. Müller-Lissner	373
34	Akute Gastritis W. Fischbach	298	49	Chronische Diarrhö H. Tröger und B. Siegmund	379
35	Chronische Gastritis W. Fischbach	300	50	Colitis ulcerosa J. Schölmerich und S. Fichtner-Feigl	383
36	Magenerosionen W. Fischbach	304	51	Clostridium-difficile-Infektion N. Lügering und W. Domschke	392
37	Foveoläre Hyperplasie (Riesenfalten), lymphatische Hyperplasie und MALT-Lymphom W. Fischbach	306	52	Divertikulose, Divertikulitis T. Pohle, L. Leifeld, C. Jurowich und C.-T. Germer	396
38	Ulcus-ventriculi- und Ulcus-duodeni-Krankheit F. Gundling, W. Schepp, K. Lindner, N. Senninger und M. Brüwer	310	53	Proktologie K. Caca, P. Frühmorgen und M. Sailer	404
39	Perioperative Chemotherapie: Magen- und Ösophaguskarzinom M. Stahl	320	54	Akute Darmblutung – internistische Aspekte F. Tacke	417
F	Erkrankungen des Dünn- und Dickdarms		G	Erkrankungen der Leber, der Gallenwege und des Pankreas	
40	Zöliakie bei Kindern S. Koletzko	327	55	Akute Virushepatitis U. Spengler	423
41	Allergische Gastroenteropathie S. C. Bischoff	330	56	Chronische Hepatitis U. Spengler	433
42	Morbus Whipple, genuine intestinale Lymphangiektasie, exsudative Enteropathie A. Böhm und T. Marth	333	57	Leberzirrhosen T. Sauerbruch und B. Appenrodt	446
			58	Leber bei Stoffwechselerkrankungen U. Merle und W. Stremmel	457

<p>59 Hereditäre Hämochromatose U. Merle 460</p> <p>60 Cholelithiasis F. Lammert, M.-W. Neubrand, C. N. Gutt und O. Kollmar 462</p> <p>61 Cholezystitis F. Lammert, M.-W. Neubrand, C. N. Gutt und O. Kollmar 465</p> <p>62 Abflussstörungen im Gallengangssystem F. Lammert, M.-W. Neubrand und O. Kollmar 467</p> <p>63 Tumoren der Gallenwege F. Berr, G. W. Wolkersdörfer und O. Kollmar 473</p> <p>64 Die Sphincter-Oddi-Dysfunktion T. Wehrmann 480</p> <p>65 Entzündliche Pankreaserkrankungen – internistische Therapie J. Mössner, K. Kiehne und U. R. Fölsch 484</p> <p>H Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</p> <p>66 Genetische Nierenerkrankungen R.-U. Müller 495</p> <p>67 Harnwegsinfektionen P. Fiegel 503</p> <p>68 Harnwegsinfektionen im Säuglings- und Kindesalter M. R. Benz und L. T. Weber 514</p> <p>69 Abakterielle interstitielle Nephritis D. Bokemeyer und H. J. Kramer 523</p> <p>70 Nephropathien bei Störungen des Elektrolythaushalts D. Bokemeyer 526</p> <p>71 Nephropathien bei Stoffwechselstörungen – Diabetische Nephropathie C. Ruster und G. Wolf 530</p> <p>72 Nephropathien bei Stoffwechselstörungen – Nephropathien bei sonstigen Stoffwechselstörungen H. J. Kramer 538</p> <p>73 Nierenerkrankungen in der Schwangerschaft C. Kurschat 540</p>	<p>74 Akutes Nierenversagen S. John 549</p> <p>75 Chronische Nierenerkrankung U. Schönermarck und M. Fischereider 557</p> <p>76 Tumoren der ableitenden Harnwege J. Ellinger und S. C. Müller 572</p> <p>J Erkrankungen des weiblichen und männlichen Genitales</p> <p>77 Harninkontinenz der Frau E. Petri und S. C. Müller 579</p> <p>78 Urogenitales Altern der Frau E. Petri 589</p> <p>79 Klimakterium – Hormonsubstitution S. E. Segerer und C. Keck 595</p> <p>80 Störungen der Fruchtbarkeit S. E. Segerer und C. Keck 600</p> <p>81 Tumorerkrankungen in der Gynäkologie – Vulvakarzinom H.-G. Schnürch 605</p> <p>82 Karzinome in der Schwangerschaft M. Friedrich und J. Baltzer 612</p> <p>83 Deszensus und Prolaps E. Petri, H. Kölbl und S. C. Müller 625</p> <p>84 Prostatitis F. M. E. Wagenlehner und A. Pilatz 633</p> <p>85 Maligne Hodentumoren A. Lusch und P. Albers 640</p> <p>86 Sexuell übertragbare Krankheiten G. Haidl und T. Hornung 647</p> <p>87 Somatoforme Miktionsstörungen U. Hohenfellner 662</p> <p>L Hämatologische und onkologische Erkrankungen</p> <p>88 Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation J.M. Middeke und J. Schetelig 667</p>
---	--

N	Stoffwechselerkrankungen	101	Funktionelle und somatoforme Störungen C. Hausteiner-Wiehle und P. Henningsen 797
89	Diabetes mellitus – Spätfolgen K. Parhofer, D. Ziegler, K. Doppler und A. Burk 677	102	Kinder- und jugendpsychiatrische Störungen T. D. Vloet und B. Herpertz-Dahlmann 811
90	Diabetes mellitus – Psychosomatische Aspekte T. Haak 691	103	Gerontopsychiatrische Störungen M. Hüll und P. Trinkler 819
91	Störungen von Ernährung und Stoffwechsel K. Parhofer und H. Hauner 695	104	Forensische Psychiatrie und Psychotherapie G. Stolpmann und J. L. Müller 826
O	Muskuloskeletale Erkrankungen und Autoimmunopathien	105	Sexuelle Störungen U. Hartmann und C. Neuhof 839
92	Kristallarthropathien M. A. Reuss-Borst 707	106	Nicht substanzgebundene Abhängigkeit – Verhaltenssüchte B. te Wildt, K. Wölfling und A. Müller 857
P	Ausgewählte Erkrankungen des Nervensystems	R	Vergiftungen, Wiederbelebung, Erstversorgung bei Unfällen, physikalische Schädigungen
93	Zerebrovaskuläre Erkrankungen – Hirnblutungen Neurologie: H. C. Diener Neurochirurgie: U. Sure Neuroradiologie: M. Forsting 717	107	Vergiftungen A. Schaper, A. Kilian und A. Groeneveld 867
94	Zerebrovaskuläre Erkrankungen – neuroradiologische, interventionelle und gefäßchirurgische Behandlungsmethoden Neuroradiologie: M. Forsting Gefäßchirurgie: J. Hoffmann Neurologie: H. C. Diener 722	108	Erfrierungen M. Meyer-Marcotty und P. M. Vogt 883
95	Epilepsien G. Möddel, B. Esser und C. E. Elger 728	109	Hitzeschäden M. Leffler, M. Schmitz und R. E. Horch 886
96	Therapie der Polyneuropathien 751 D. Heuß 751	110	Verbrennungen R. E. Horch, M. Schmitz und A. Arkudas 888
97	Myopathien B. Jordan und S. Zierz 767	111	Stromunfälle M. Schmitz, A. Arkudas und R. E. Horch 892
Q	Psychische Krankheiten	112	Strahlenschäden E. Polykandriotis, M. Schmitz und R. E. Horch 895
98	Depressive Störungen M. Greetfeld, U. Voderholzer und M. Berger 779	113	Neurotrauma – Schädel-Hirn- und spinales Trauma A. Kleindienst, V. Röckelein und M. Buchfelder 897
99	Manie und bipolare Störungen J. M. Langosch und U. J. Krienke 787	S	Infektionskrankheiten und Schutzimpfungen
100	Angsterkrankungen J. Angenendt und U. Frommberger 791	114	HIV-Infektion, AIDS – internistische Aspekte U. Seybold und F.-D. Goebel 911
			Register 934

Arterielle Hypertonie

3.1	Vorbemerkungen	24	3.14	α_1 -Adrenozeptoren-Antagonisten	41
3.2	Diagnostik	24	3.15	Direkte Vasodilatoren	42
3.3	Nichtmedikamentöse Therapie	27	3.16	Zentral wirkende Antisymphotonika	43
3.4	Pharmakotherapie	28	3.17	Überwiegend peripher wirkendes Antisymphotonikum	44
3.5	Therapieziele	29	3.18	Invasive Therapie der arteriellen Hypertonie	45
3.6	Therapieerfolge	29	3.19	Hypertonie bei Begleiterkrankungen	45
3.7	Allgemeine Therapierichtlinien	29	3.20	Der hypertensive Notfall	46
3.8	Diuretika	30	3.21	Therapie in Schwangerschaft und Stillzeit	48
3.9	β -Rezeptorenblocker	34	3.22	Therapieversagen	49
3.10	ACE-Hemmer	35	3.23	Sekundäre Hypertonieformen	50
3.11	AT ₁ -Rezeptorenblocker	37	3.24	Besonderheiten der antihypertensiven Therapie	51
3.12	Direkte Renin-Inhibitoren	38			
3.13	Kalziumantagonisten	39			

Kernaussagen

- Die arterielle Hypertonie ist eine der häufigsten Erkrankungen in der westlichen Welt und gehört zu den drei wichtigsten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Trotz breiter therapeutischer Möglichkeiten liegt immer noch die Mehrzahl der Patienten mit den Blutdruckwerten über dem Zielkorridor. Die **neuen europäischen Leitlinien aus dem Jahr 2013** zur Hypertonie geben hier eine klare Handlungslinie zur Diagnostik und Therapie auch auf dem Boden von Evidenzgraden anhand aktueller wissenschaftlicher Datenlage.
- In der Behandlung nehmen die **nichtmedikamentösen Maßnahmen** eine zentrale Rolle ein.
- Die **Reduktion des Körpergewichts** führt bei übergewichtigen Hypertonikern i. d. R. zu einem Rückgang des erhöhten Blutdrucks und zwar schon bei nur mäßig erhöhtem Gewicht. Bei Patienten mit metabolischem Syndrom ist die Gewichtsreduktion die wichtigste therapeutische Maßnahme.
- Eine **Kochsalzrestriktion** auf maximal 6 g/d wird generell empfohlen, auch bei sogenannten salzresistenten Patienten, da die meisten Antihypertonika bei reduzierter Salzzufuhr besser wirken.
- Unter den nichtmedikamentösen Maßnahmen entfalten Gewichtsreduktion, Kochsalzrestriktion und **sportliche Aktivität** die beste blutdrucksenkende Wirkung.
- Die **Indikation zur Pharmakotherapie** der arteriellen Hypertonie ergibt sich aus den drei Kriterien absolute Blutdruckhöhe, Risikoprofil des Patienten sowie Ansprechen auf die nichtmedikamentöse Therapie.
- **Fünf Substanzgruppen** stehen für die **Monotherapie der ersten Wahl** zur Verfügung. Dies sind Diuretika, β -Rezeptorenblocker, ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptorenblocker sowie Kalziumantagonisten. Durch eine **Kombinationstherapie** (Zweier-, Dreier- oder Viererkombination) kann die Responderquote bezüglich einer Blutdrucknormalisierung deutlich gesteigert werden.
- Von einer **therapie refraktären Hypertonie** sollte erst dann gesprochen werden, wenn nach durchgeführten Lebensstiländerungen eine Dreierkombination in wirksamen Dosierungen der Einzelkomponenten ohne Erfolg bleibt. Eine **echte Therapieresistenz**, bei der trotz einer Dreierkombination in maximaler Dosierung das Therapieziel nicht erreichbar ist, ist sehr

selten. Weitere Behandlungsoptionen sind Viererkombinationen und Medikamentenwechsel, u. U. auch interventionelle Maßnahmen.

- α -Methyldopa wird als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der **Schwangerschaftshypertonie** angesehen.

- Der **hypertensive Notfall** verlangt eine rasche Intervention. Das Ausmaß der Blutdrucksenkung ist jedoch je nach Krankheitsbild sehr unterschiedlich anzusetzen.

3.1 Vorbemerkungen

Bluthochdruck stellt einen der häufigsten Gründe für eine Vorstellung von Patienten in der hausärztlichen Praxis dar. Die Hypertonie-Prävalenz beträgt in der deutschen Bevölkerung ca. 20%, sie ist altersabhängig und steigt von jungen Männern und Frauen im Alter von 18–39 J. von 10% auf > 50% im Alter > 65 J. Die **arterielle Hypertonie** ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen. Insbesondere steigt bei anhaltend erhöhten Blutdruckwerten das Risiko für eine Herzinsuffizienz. Trotz einer enormen gesundheitlichen Bedeutung liegt der Anteil der Patienten mit kontrollierter Hypertonie unter den Behandelten lediglich bei 25%. Dies erklärt sicher auch die vielen Folgeschäden, die durch einen Hypertonus auftreten.

Echokardiographisch zeigen sich die Folgen der Hypertonie häufig zunächst in einer linksventrikulären Hypertrophie. Womit ein erhöhtes Risiko für eine diastolische, aber langfristig auch systolische Herzinsuffizienz, ventrikuläre Rhythmusstörungen, Myokardinfarkt und plötzlichen Herztod verbunden ist. Ein **erhöhter arterieller Blutdruck** stellt aber auch den **wichtigsten Risikofaktor für einen ischämischen Schlaganfall** dar, dessen Inzidenz durch eine effektive antihypertensive Therapie deutlich gesenkt werden kann. Daneben ist ein erhöhter Blutdruck ebenso mit chronischen Nierenerkrankungen assoziiert. Hinzu kommen viele andere Endorganschäden, wie z.B. ein Fundus hypertonicus. Eine adäquate Diagnostik bzw. Therapieempfehlung sowie eine partnerschaftliche Behandlung des Patienten mit arteriellem Hypertonus sind entscheidend für eine Reduktion des Blutdrucks und Prävention der Endorganschäden.

Hypertonie als Risikofaktor

Grundsätzlich gilt

Die arterielle Hypertonie ist mit der Hypercholesterinämie und dem Nikotinkonsum der wichtigste **Herz-Kreislauf-Risikofaktor**.

Hypertoniker haben gegenüber Personen mit normalem Blutdruck durchschnittlich ein 7-fach höheres Risiko, einen Apoplex zu erleiden. Das Ausmaß der Risikoerhöhung hängt dabei u. a.

auch von der Blutdruckhöhe und von begleitenden Risikofaktoren ab, zudem können 24% der **Herzinfarkte** als hypertoniebedingt gesehen werden. Eine Metaanalyse aller epidemiologischen Studien hat gezeigt, dass Unterschiede im diastolischen Blutdruck von 30 mmHg mit einem etwa 5-fach erhöhten Risiko für das Auftreten einer **koronaren Herzkrankheit** verbunden sind. Als **weitere Risiken** der arteriellen Hypertonie anzusehen sind die Linksherzhypertrophie mit der Gefahr des plötzlichen Herztods, die Linksherzinsuffizienz sowie die renale Insuffizienz. Auch in den Nieren kommt es durch Drucksteigerung und arteriosklerotische Gefäßveränderungen zur Schädigung von Nierengewebe mit Funktionseinschränkung, der Niereninsuffizienz.

Hypertoniker haben gegenüber Personen mit normalem Blutdruck durchschnittlich ein 6-fach höheres Risiko, eine Niereninsuffizienz zu bekommen

Definition

Bei der **Hypertonie** liegen die **Blutdruckwerte** in Ruhe – im Gegensatz zu einer situationsbedingten, physiologischen Blutdrucksteigerung – bei reproduzierbaren Messungen **systolisch > 140 mmHg** und/oder **diastolisch > 90 mmHg**.

3.2 Diagnostik

Als Standardverfahren zur primären Diagnose der arteriellen Hypertonie gilt immer noch die **Messung des Blutdrucks in der Praxis**. Die einheitlichen Grenzwerte hierfür wurden bereits erwähnt. Abhängig davon ergibt sich auch eine Einteilung in verschiedene Grade (> Tab. 3.1).

Der Vorteil der **praxisunabhängigen Blutdruckmessung** ist die große Zahl der außerhalb einer medizinischen Umgebung dokumentierten Blutdruckwerte, was eine repräsentativere Bestimmung des tatsächlichen Blutdrucks erlaubt als die Praxisblutdruckwerte. Hierzu werden üblicherweise die **Langzeitblutdruckmessungen** (ABPM) oder die **häusliche Blutdruckmessung** (HBPM) angewendet. Zudem gilt es, eine **mögliche Praxishypertonie** (auch „Weißkittelhochdruck“, „Whitecoat Hypertension“) zu beachten, bei der der Patient lediglich in der Praxis erhöhte

Tab. 3.1 Einteilung der Hypertonie in Grade.

Kategorie	Systolisch [mmHg]		Diastolisch [mmHg]
Optimal	< 120	und	< 80
Normal	120–129	und/oder	80–84
Hochnormal	130–139	und/oder	85–89
Hypertonie Grad 1	140–159	und/oder	90–99
Hypertonie Grad 2	160–179	und/oder	100–109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	und/oder	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	und	< 90

Tab. 3.2 Definition der Grenzwerte zur Hypertonie für ergänzende Messverfahren.

	Systolisch [mmHg]	Diastolisch [mmHg]
Patientenselbstmessung		
Häusliche Messung	≥ 135	≥ 85
Langzeitblutdruckmessung (ABDM)		
• Tagesmittelwert	• ≥ 135	• ≥ 85
• Nachtmittelwert	• ≥ 120	• ≥ 75
• 24-h-Mittelwert	• ≥ 130	• ≥ 80
Belastungsreaktion nach Franz		
• 100 W bis 50 J.	• ≥ 200	• ≥ 100
• Zusätzlich pro Dekade > 50 J.	• 10	• 5
Belastungsreaktion nach Rost und Kindermann (nur systolisch)	≥ 145 + $\frac{1}{3}$ Alter + $\frac{1}{3}$ Wattleistung	

Werte hat. Die Praxishypertonie hat eine bessere Prognose als die fixierte arterielle Hypertonie. Im Gegensatz hierzu ist bei Patienten mit maskierter Hypertonie (der Patient hat nur in der Praxis regelrechte Werte) die Ereignisrate um das 2-Fache gegenüber normotensiven Patienten erhöht und vergleichbar mit dem Risiko bei fixierter Hypertonie.

Die Grenzwerte für die unterschiedlichen Hypertonie-Definitionen der praxisunabhängigen Werte sind in > Tab. 3.2 angegeben.

CAVE

! Die **Gelegenheitsblutdruckmessung** ist bei ca. 25% der milden Hypertoniker und etwa 15% aller Hypertoniker durch den Weißkittel-effekt verfälscht.

Beachte

Die **Praxisblutdruckmessung** sollte erst nach 3–5 Min. Ruhepause vor der Messung erfolgen und mind. 2 × wiederholt werden. Es sollte eine **Standardmanschette** (12–13 cm breit und 35 cm lang) verwendet werden. Bei Armumfängen > 32 cm sowie bei dünneren Armen sollte eine angepasste Manschette verwendet werden. Die **Manschette** sollte sich auf **Herzhöhe** befinden. Bei der **Erstuntersuchung** sollte der **Blutdruck an beiden Armen** gemessen werden. Der höhere Blutdruckwert ist der **Referenzwert**.

Durch Bestimmung der **Pulswellengeschwindigkeit** und **Formanalyse der peripheren Pulscurve** kann der zentrale Blutdruck in der Aorta ermittelt werden. Die prognostische Bedeutung des ermittelten zentralen Blutdrucks, im Vergleich zum peripher gemessenen Blutdruck, muss noch durch Studien an größeren Patientenkollektiven geklärt werden.

In 95% aller Fälle handelt es sich um eine **primäre arterielle Hypertonie**. Bei 5% der Patienten liegt jedoch eine **sekundäre arterielle Hypertonie** vor, im Wesentlichen renale, renovaskuläre und endokrine Erkrankungen. Zudem werden das **obstruktive Schlafapnoe-Syndrom** oder die **Adipositas** als Ursachen für die sekundäre Hypertonie akzeptiert.

Die **Aufdeckung der sekundären arteriellen Hypertonie** ist von klinischer Relevanz, da zwei von fünf Patienten mit sekundärer Hypertonie durch einen interventionellen oder operativen Eingriff geheilt werden können. Bevor von einer primären Hypertonie ausgegangen wird, sollte erst eine sekundäre Form der Hypertonie

ausgeschlossen werden. Daher sollten bei der Erstvorstellung eines Patienten immer folgende diagnostischen Schritte erfolgen:

- **Eigenanamnese/Familienanamnese**
 - Dauer und Höhe vorangegangener erhöhter Blutdruckwerte inkl. der Blutdruckwerte im häuslichen Umfeld
 - Sekundäre Hypertonie (Nierenerkrankungen, Drogen- bzw. Medikamenteneinnahme, Phäochromozytom, Hyperaldosteronismus)
 - Riskofaktoren
 - Kardiovaskuläre Erkrankungen
 - Bluthochdruckbehandlung
 - Schnarchen, Tagesmüdigkeit
- **Körperliche Untersuchung**
 - Adipositas
 - Klinische Zeichen des Cushing-Syndroms
 - Hautzeichen der Neurofibromatose (Phäochromozytom)
 - Palpation vergrößerter Nieren (polyzystische Nierenerkrankung)
 - Auskultation abdominaler Strömungsgeräusche (renovaskuläre Hypertonie)
 - Auskultation kardialer oder thorakaler Geräusche (Aortenisthmusstenose, Aortenerkrankungen)
 - Arterielle Verschlusskrankheit der oberen Extremitätenarterien
 - Verminderte oder verzögerte Femoralispulse oder erniedrigte Femoralisblutdruckwerte im Vergleich zu den gleichzeitig am Arm gemessenen Blutdruckwerten (Aortenisthmusstenose, Aortenerkrankung, Verschlusskrankheit der unteren Extremitätenarterien)
 - Blutdruckdifferenz zwischen rechtem und linkem Arm (Aortenisthmusstenose, Stenosen der Aa. subclaviae)
- Hämoglobin und/oder Hämatokrit
- Nüchtern glukose
- Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin
- Nüchterntriglyzeride
- Kalium und Natrium im Serum
- Harnsäure im Serum
- Serumkreatinin mit GFR-Bestimmung
- Urinanalyse: mikroskopische Untersuchung, Urinproteinausscheidung mit Teststreifen, Test auf Mikroalbuminurie
- 12-Kanal-EKG

Beachte

Insgesamt können aber 98% aller Hypertonie-Patienten nicht kausal geheilt werden und müssen einer **dauerhaften medikamentösen Therapie** zugeführt werden.

Die genaue Diagnostik der arteriellen Hypertonie und ihrer **Endorganschäden** ist für die therapeutischen Bemühungen von großer Bedeutung, da es in der Behandlung der arteriellen Hypertonie nicht allein auf die Blutdrucksenkung ankommt (> Tab. 3.3).

Zusätzlich sollte auch eine Rückbildung oder zumindest ein Stopp in der Progression der Endorganschäden erreicht werden. Nur dann ist die Behandlung der arteriellen Hypertonie erfolgreich und nur dann können Lebenserwartung und Lebensqualität des Patienten verbessert werden.

Dementsprechend wird das kardiovaskuläre Risiko einer Blutdruckerhöhung nach den neuesten Empfehlungen auch nur noch in Relation zum **Gesamtrisiko des Patienten** gesehen (> Tab. 3.4).

Tab. 3.3 Endorganschäden einer arteriellen Hypertonie, assoziierte Erkrankungen und ihre Kontrollmöglichkeiten.

Endorganschäden	Nephropathie	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhtes S-Kreatinin • Mikroalbuminurie • Albumin-Kreatinin-Quotient 	<ul style="list-style-type: none"> • Männer < 1,5 mg/dl • Frauen < 1,4 mg/dl • 30–300 mg/d • Männer 2,5 mg/mmol • Frauen 3,5 mg/mmol
	Linksventrikuläre Hypertrophie	<ul style="list-style-type: none"> • Sokolow-Lyon • Cornell-Index • LVMI 	<ul style="list-style-type: none"> • > 38 mm • > 2.440 mm × ms • Männer 125 g/m² • Frauen 110 g/m²
	Atherosklerotische Vaskulopathie	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Pulswellengeschwindigkeit • Verminderter Knöchel-Arm-Index • Vermehrte Intima-Media-Dicke • Karotis IMT: > 0,9 mm • Plaques-Nachweise 	
Assoziierte Erkrankungen	Koronare Herzkrankheit mit	<ul style="list-style-type: none"> • Angina pectoris • Myokardinfarkt • PTCA/Stent-Implantation • Myokardrevaskularisation • Herzinsuffizienz 	
	Gefäßleiden wie	<ul style="list-style-type: none"> • Aortenaneurysma • Periphere arterielle Verschlusskrankheit 	
	Nierenerkrankungen wie	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinurie • Diabetische Nephropathie 	
		<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Niereninsuffizienz mit S-Kreatinin bei 	<ul style="list-style-type: none"> • Männern > 1,5 mg/dl • Frauen > 1,4 mg/dl
	Zerebrovaskuläre Erkrankung mit	<ul style="list-style-type: none"> • Apoplex • Zerebrale Blutung • Transitorische ischämische Attacke 	
	Schwere, fortgeschrittene Retinopathie		
Diagnostische Möglichkeiten	<ul style="list-style-type: none"> • Echokardiographie • Belastungs-EKG • Vaskuläre Duplexsonographie • Abdominal-Sonographie • Doppler-Druckmessung der Extremitäten • Messung der Pulswellengeschwindigkeit • Fundoskopie • Mikroalbuminurie, Protein im Urin • Serumkreatinin 		

Tab. 3.4 „Score-Modell“: Stratifizierung des kardiovaskulären Gesamtrisikos in niedriges, moderates, hohes und sehr hohes Risiko in Abhängigkeit von systolischem und diastolischem Blutdruck sowie von der Prävalenz von Risikofaktoren, asymptomatischen Endorganschäden, Diabetes, chronischer Nierenerkrankungen oder symptomatischer kardiovaskulärer Erkrankungen.

	Blutdruck (mmHg)			
	Hochnormal SBP 130–139 oder DBP 85–89	Hypertonie Grad 1 SBP 140–159 oder DBP 90–99	Hypertonie Grad 2 SBP 160–179 oder DBP 100–109	Hypertonie Grad 3 SBP ≥ 180 oder DBP ≥ 110
Keine weiteren Risikofaktoren		Niedriges Risiko	Moderates Risiko	Hohes Risiko
1–2 Risikofaktoren	Niedriges Risiko	Moderates Risiko	Moderates Risiko bis hohes Risiko	Hohes Risiko
≥ 3 Risikofaktoren	Niedriges bis moderates Risiko	Moderates Risiko bis hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
Endorganschäden, chronische Nierenerkrankung Stadium III oder Diabetes	Moderates Risiko bis hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko bis sehr hohes Risiko
Symptomatische kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Nierenerkrankung Stadium ≥ 4 oder Diabetes mit Endorganschäden oder Risikofaktoren	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko

3.3 Nichtmedikamentöse Therapie

Eine **nichtmedikamentöse Therapie** (Lebensstilmodifikation) der arteriellen Hypertonie hat in der Vergangenheit in den Leitlinien der Fachgesellschaften eine Aufwertung erfahren. Dies gilt besonders für die **milde arterielle Hypertonie** (80% aller Fälle).

Bei ca. 50% dieser Patienten sind die nichtmedikamentösen Maßnahmen durchaus in der Lage, den Blutdruck langfristig zu normalisieren.

- Allgemeinmaßnahmen können in etwa über einen Zeitraum von bis zu 6 Mon. einer medikamentösen Therapie vorgeschaltet werden, wenn ein **gering erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko** besteht.
- Bei **mäßig erhöhtem Herz-Kreislauf-Risiko** sollte der erste Versuch mit lebensstiländernden Maßnahmen mind. noch 3 Mon. dauern. Lässt sich so der Blutdruck nicht normalisieren (systolisch < 140 mmHg, diastolisch < 90 mmHg), so ist eine Pharmakotherapie zu diskutieren bzw. bei mäßig erhöhtem Risiko zu beginnen.
- Bei **deutlich oder sehr erhöhtem Risiko** sollten die lebensstiländernden Maßnahmen dem Patienten als Begleittherapie zur sofort einzuleitenden Pharmakotherapie empfohlen werden.

Zu den wichtigsten nichtmedikamentösen **Maßnahmen** zählen:

- Einschränkung der Kochsalzzufuhr auf 5–6 g/d
- Beschränkung des Alkoholkonsums auf nicht mehr als 20–30 g/d Alkohol bei Männern und nicht mehr als 10–20 g/d bei Frauen
- Gewichtsreduktion auf einen BMI von 25 kg/m² und einen Taillenumfang von < 102 cm bei Männern und < 88 cm bei Frauen, falls keine Kontraindikation vorliegt
- Regelmäßige Bewegung, z.B. moderates dynamisches Training, für mind. 30 Min. an 5–7 d/Wo.
- Erhöhter Konsum von Gemüse, Früchten und Milchprodukten mit niedrigem Fettgehalt
- Es wird empfohlen, alle Raucher zu beraten, das Rauchen zu beenden, und hierzu Unterstützung anzubieten.

Um das Gesamtrisiko des Patienten bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen zu senken, ist es auch notwendig, zusätzlich bestehende **Herz-Kreislauf-Risikofaktoren** zu **behandeln**.

Normalisierung des Kochsalzkonsums

Aktuell beträgt die durchschnittliche Kochsalzzufuhr in Deutschland 10–12 g/d. Trotz vieler Diskussionen wird heute weiterhin die Kochsalzreduktion bei hypertonen Patienten empfohlen. So ist nach neuesten Erkenntnissen der normale Kochsalzkonsum auf **max. 6 g/d** bzw. 2,4 g/d Natrium zu begrenzen.

So wird der Blutdruck durch Kochsalznormalisierung bei schweren Hypertonieformen und besonders bei renalen Hypertonieformen deutlich reduziert. Hier spielt der Einfluss der Kochsalzzufuhr auf das RAAS eine Rolle. Als untere Grenze einer Kochsalzrestriktion gilt eine Menge von 1–2 g/d.

Die meisten Antihypertensiva wirken unter einer normalisierten Kochsalzaufnahme stärker als unter salzreicher Kost.

Der wichtigste Schritt ist der Verzicht auf den freien Salzkonsum in der Küche, das Vermeiden konservierter Nahrungsmittel und versteckter Salze, z.B. im Schinken oder Käse.

Eine **parallel durchgeführte Kaliumsupplementation** kann den Effekt der kochsalznormalisierten Ernährung verstärken.

Alkoholrestriktion

Durch die Verstoffwechslung von Alkohol kommt es im Körper zu einer Vasokonstriktion. Somit kann ein vermehrter Alkoholkonsum ebenfalls zu einem Anstieg des arteriellen Blutdrucks führen. In großen Arbeiten zeigte sich eine Zunahme des arteriellen Blutdrucks in Abhängigkeit von der regelmäßig konsumierten Menge Alkohol. Bei höhergradiger Hypertonie ist eine Abstinenz optimal. Es konnte keine Verbesserung für einen moderaten Konsum von Alkohol gezeigt werden. Als Grenze einer **täglichen Alkoholfuhr** gilt aktuell: 10–20 g bei Frauen und 20–30 g bei Männern.

Bei größeren Alkoholmengen nehmen die Schädigungsfolgen wie Leberzirrhose, Krebsinzidenz oder Sucht wieder deutlich zu, und die Gesamtmortalität dieser Patienten steigt. Auch die Prävalenz der arteriellen Hypertonie nimmt deutlich zu.

Bei Patienten ist **während einer Gewichtsreduktion eine Alkoholrestriktion ein wichtiger zusätzlicher Faktor**, da Alkohol selbst einen sehr hohen kalorischen Brennwert besitzt.

Gewichtsreduktion

Die Reduktion des Körpergewichts führt bei übergewichtigen Hypertonikern, i. d. R. parallel zum Abbau des intraabdominalen Fettgewebes, zu einem Rückgang des erhöhten Blutdrucks. So kann durch eine konsequente Gewichtsreduktion teilweise eine Blutdrucksenkung von bis zu 15 mmHg erreicht werden. Zusätzlich nimmt mit der Gewichtsreduktion auch die Salzempfindlichkeit ab.

Bei **Patienten mit metabolischem Syndrom** ist die Gewichtsreduktion ebenfalls als wichtigste therapeutische Maßnahme anzusehen. Diese Patienten haben neben der Hypertonie noch eine Störung der Glukosetoleranz, v.a. durch eine erhöhte Insulinresistenz und eine Dyslipoproteinämie (erniedrigtes HDL-Cholesterin, erhöhte Triglyzeride). Hier führt die Reduktion des Körpergewichts nicht nur zu einer Verbesserung der Blutdrucksituation, sondern auch zu einer Normalisierung der übrigen krankhaft veränderten Herz-Kreislauf-Risikofaktoren.

Mediterrane Kost

Ein weiterer wichtiger Baustein der Lebensstilmodifikation ist eine **Ernährungsumstellung**. Als zentrales Stichwort gilt hier eine mediterrane Kost. Diese ist geprägt von viel Obst und Gemüse, welches bevorzugt als Rohkost oder leicht gedünstet verzehrt werden sollte. Als Milchprodukte sollten fettarme Produkte gewählt werden. Tierische Fette sollte gemieden und Vollkornprodukte bevorzugt werden. Generell sollte der Fleischkonsum auf 2- oder 3-mal/Wo. reduziert werden.

Sportliche Aktivität

Körperliches Training senkt die sympathische Aktivität, erhöht den Vagotonus, kräftigt die Skelettmuskulatur und verbessert das Stoffwechselprofil. Daher wird vor allem bei milden Formen der Hypertonie eine sportliche Aktivität empfohlen. Bei besonders hohen Werten (systolisch > 160 mmHg, diastolisch > 100 mmHg) ist dies nicht der Fall. Oft ist schon ein **moderates Training** ausrei-

chend: 5- bis 7-mal/Wo. ca. 30 Min. leichtes körperliches Training. **Geeignet** sind Ausdauersportarten wie Laufen und Wandern, Nordic Walking, Radfahren, Schwimmen und gegebenenfalls Skilanglauf. **Ungünstig** sind reine Kraftsportarten, hier kommt es zu einem schnellen Anstieg des Blutdrucks.

Mit einem guten Training lässt sich der Ruheblutdruck um bis zu 10 mmHg senken.

Einstellen von Nikotinkonsum

Durch Konsum von Nikotin kommt es zu einer Aktivierung des Sympathikus. Dies führt zu einem Anstieg der Herzfrequenz und zu einer Verengung der Gefäße. Die Folge davon ist zum einen eine Steigerung der Herz­tätigkeit und zum anderen ein Ansteigen des Widerstands der Gefäße und damit ein Anstieg des Blutdrucks. Rauchende Bluthochdruckpatienten haben einen im Mittel um 7–10 mmHg höheren systolischen Blutdruckwert.

Wertung der nichtmedikamentösen Maßnahmen

Die Wirksamkeit der nichtmedikamentösen Maßnahmen ist in > Tab. 3.5 wiedergegeben.

Tab. 3.5 Durchschnittliche Wirksamkeit nichtmedikamentöser Maßnahmen zur Senkung eines erhöhten arteriellen Blutdrucks.

Maßnahme	Druckreduktion [mmHg]	
	Systolisch	Diastolisch
• Gewichtsreduktion/kg ab –3 kg	1–2	1
• Kochsalzrestriktion auf 3 g/d	7	4–5
• Alkoholrestriktion auf < 30 g/d	4–7	3–5
• Körperliche Aktivität 30 Min. 3-mal/Wo.	5–9	3–5
• Kaliumsupplementation um 100 mmol/d	4	2–3
• Mediterrane Diät	8–14	5–8

Tab. 3.6 Therapieempfehlung nach individuellem Risiko.

	Blutdruck [mmHg]			
	Hochnormal SBP 130–139 oder DBP 85–89	Hypertonie Grad 1 SBP 140–159 oder DBP 90–99	Hypertonie Grad 2 SBP 160–179 oder DBP 100–109	Hypertonie Grad 3 SBP ≥ 180 oder DBP ≥ 110
Keine weiteren Risikofaktoren	Keine Blutdruckintervention	Lebensstiländerungen für mehrere Monate, dann zusätzlich Blutdruckmedikamente mit dem Ziel < 140/90	Lebensstiländerungen für mehrere Monate, dann zusätzlich Blutdruckmedikamente mit dem Ziel < 140/90	Lebensstiländerungen, sofortiger Einsatz von Blutdruckmedikamente mit dem Ziel < 140/90
1–2 Risikofaktoren	Lebensstiländerungen, keine Blutdruckintervention	Lebensstiländerungen für mehrere Monate, dann zusätzlich Blutdruckmedikamente mit dem Ziel < 140/90	Lebensstiländerungen für mehrere Monate, dann zusätzlich Blutdruckmedikamente mit dem Ziel < 140/90	Lebensstiländerungen, sofortiger Einsatz von Blutdruckmedikamente mit dem Ziel < 140/90
≥ 3 Risikofaktoren	Lebensstiländerungen, keine Blutdruckintervention	Lebensstiländerungen für mehrere Monate, dann zusätzlich Blutdruckmedikamente mit dem Ziel < 140/90	Lebensstiländerungen, Blutdruckmedikamente mit dem Ziel < 140/90	Lebensstiländerungen, sofortiger Einsatz von Blutdruckmedikamente mit dem Ziel < 140/90
Endorganschäden, chronische Nierenerkrankung Stadium III oder Diabetes	Lebensstiländerungen, keine Blutdruckintervention	Lebensstiländerungen, Blutdruckmedikamente mit dem Ziel < 140/90	Lebensstiländerungen, Blutdruckmedikamente mit dem Ziel < 140/90	Lebensstiländerungen, sofortiger Einsatz von Blutdruckmedikamente mit dem Ziel < 140/90
Symptomatische kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Nierenerkrankung Stadium ≥ 4 oder Diabetes mellitus mit Endorganschäden oder Risikofaktoren	Lebensstiländerungen, keine Blutdruckintervention	Lebensstiländerungen, Blutdruckmedikamente mit dem Ziel < 140/90	Lebensstiländerungen, Blutdruckmedikamente mit dem Ziel < 140/90	Lebensstiländerungen, sofortiger Einsatz von Blutdruckmedikamente mit dem Ziel < 140/90

Beachte

Bei gleichzeitiger Durchführung mehrerer Maßnahmen ist der **Effekt i. d. R. nicht additiv**. Weiterhin kann der Blutdruck erst nach einem gewissen Zeitraum durch eine konsequente Änderung des Lebensstils gesenkt werden.

3.4 Pharmakotherapie

Die **Indikation zur Pharmakotherapie** der arteriellen Hypertonie ergibt sich aus **drei** entscheidenden **Kriterien**:

1. der absoluten Blutdruckhöhe,
2. dem Risikoprofil des Patienten sowie
3. dem Erfolg der nichtmedikamentösen Therapie.

Die Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks – Deutsche Hypertonie-Gesellschaft hat sich im Wesentlichen den Empfehlungen den neuen Leitlinien der ESH/ESC von 2013 angeschlossen.

- Die **Leitlinien** sehen vor, dass eine Pharmakotherapie bei einem **hohen bzw. sehr hohen Herz-Kreislauf-Risiko** des Patienten unmittelbar parallel zur Einleitung von Lebensstiländerungen begonnen wird.
- Bei **mittlerem Herz-Kreislauf-Risiko** soll eine Pharmakotherapie spätestens dann erwogen werden, wenn die Lebensstiländerungen über 3 Mon. ohne Erfolg blieben.
- Bei **niedrigem Herz-Kreislauf-Risiko** können die alleinigen nichtmedikamentösen Maßnahmen max. auf etwa 6 Mon. ausgedehnt werden.

Wird in diesen Zeiträumen keine normotone Blutdruckeinstellung erreicht, sollte eine begleitende Pharmakotherapie empfohlen werden.

Diese **Therapieempfehlungen** gelten uneingeschränkt für die gemischte arterielle Hypertonie, die isoliert systolische Hypertonie und die Hypertonie im Alter (> Tab. 3.6).

Tab. 3.7 Einheitliche Grenzwerte – geringe Ausnahmen.

Patientengruppe	Zielwert [mmHg]
Standard	< 140/90 mmHg
Ausnahmen	
Patienten mit Nephropathie und Proteinurie	Systolischer Druck < 130 mmHg
Ältere Patienten	Tolerierter systolischer Druck 140–150 mmHg
Patienten mit Diabetes mellitus	Diastolischer Druck 80–85 mmHg

3.5 Therapieziele

Die **Ziele der antihypertensiven Therapie** sind zu sehen in einer Blutdrucknormalisierung und dem Stopp der Progression von Endorganschäden oder gar ihrer Regression.

Seit kurzer Zeit sind die Grenzwerte in den europäischen Leitlinien nahezu einheitlich gefasst und liegen für unkomplizierte Hypertonieformen systolisch < 140 mmHg bzw. diastolisch > 90 mmHg.

Für einige wenige Patientengruppen werden Ausnahmen gemacht.

Die heute geltenden **Mindestzielwerte** sind aus der > Tab. 3.7 ersichtlich.

Bei älteren und gebrechlichen Patienten wird die Grenze sogar nach oben gesetzt. Die Blutdrucksenkung bei älteren Patienten sollte langsamer erfolgen, um der Autoregulation der Hirndurchblutung Zeit zur Adaptation zu lassen und es werden auch leicht erhöhte Werte toleriert.

Bei dem **gleichzeitigen Vorliegen einer Hypertonie und eines Diabetes mellitus** wird lediglich der diastolische Blutdruck strikter angepasst, dieser sollte bei 80–85 mmHg liegen. Weiterhin sollte der systolische Blutdruck bei einer **Nephropathie** und einer Proteinurie systolisch < 130 mmHg liegen.

Diese Zielwerte führen zu einer deutlichen Vereinfachung in der Blutdrucktherapie.

3.6 Therapieerfolge

In großen randomisierten Studien konnte durch eine kontrollierte antihypertensive Therapie eine relative Risikoreduktion um 50% für die Herzinsuffizienz, 30–40% für den Apoplex und nahezu 25% für den Myokardinfarkt gezeigt werden. Dies mag mitunter daran liegen, dass durch eine **entsprechende medikamentöse Einstellung** oder auch die **Anpassung des Lebensstils** eine Linksherzhypertrophie verhindert oder gemildert werden kann. In einer Metaanalyse konnte Dahlhög aufzeigen, dass pro 1% gesenkten Blutdrucks auch die Linksherzhypertrophie um 1% reduziert werden konnte.

Die Risikoreduktion beruht auf folgenden Daten: Eine Therapie über 5 J. verhindert ein Koronareignis in 0,7% und ein zerebrovaskuläres Ereignis in 1,3% der Fälle.

Nicht so klar ist die Datenlage für Patienten mit einer milden Hypertonie. Ältere Patienten profitieren wohl ebenso von einer suffizienten Therapie.

Durch eine gute Therapie lässt sich ebenso die Progredienz einer Nephropathie mit Proteinurie mildern.

Generell kann festgestellt werden, dass die **Erfolge der antihypertensiven Therapie umso ausgeprägter** sind je höher der Aus-

gangsblutdruck war, je älter die Patienten sind und je schwerer die Endorganschäden zu Beginn der Therapie waren.

Die geringsten und klinisch nicht sehr beeindruckenden Erfolge wurden bei milder Hypertonie ohne Endorganschädigung und ohne weitere Herz-Kreislauf-Risikofaktoren beobachtet.

3.7 Allgemeine Therapierichtlinien

Ist die Pharmakotherapie zur Behandlung der Hypertonie indiziert (> Tab. 3.6), so stehen **zahlreiche Arzneimittelklassen** zur Verfügung, deren Substanzen sich alle als wirksame Antihypertensiva bewährt haben.

3.7.1 Monotherapie

Eine **medikamentöse Therapie des hochnormalen Blutdrucks** (130–139 mmHg) wird **nicht mehr empfohlen**. Bisher sollte dieser bei Patienten mit begleitendem hohem bis sehr hohem kardiovaskulärem Risiko (≥ 3 Risikofaktoren, metabolisches Syndrom, Endorganschäden, Diabetes mellitus, oder begleitende kardiovaskuläre/renale Erkrankung) behandelt werden, dies ist aber aufgrund mehrerer neuer Studien und Analysen vorhandener Studien nicht mehr aufrechtzuerhalten. Ansonsten nimmt bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie allerdings die medikamentöse Therapie immer noch den größten Stellenwert ein.

In den europäischen Leitlinien zählen Betablocker weiterhin zu den Medikamenten der ersten Wahl im Gegensatz zu den britischen NICE/BHS-Leitlinien. Trotz einer Diskussion einer Unterlegenheit der Thiaziddiuretika in einigen Analysen, werden diese weiterhin analog zu Indapamid und Chlorthalidon empfohlen.

Es besteht eine **therapeutische Empfehlung zur Stufentherapie**. Somit wird weiterhin i.d.R. mit einer **Monotherapie** begonnen, bei Patienten mit einem Ausgangsmesswert von > 160/100 mmHg oder einem hohen Risikoprofil sollte allerdings erwogen werden, schon mit mehr als einer Substanz zu beginnen. Bisweilen werden in den europäischen Leitlinien **fünf Substanzgruppen** für die **Monotherapie der ersten Wahl** vorgeschlagen. Diese sind:

- Diuretika,
- β -Rezeptorenblocker
- ACE-Hemmer
- AT_1 -Rezeptorenblocker sowie
- Kalziumantagonisten.

Substanzen, die zentral die sympathische Aktivität dämpfen, besonders Clonidin und Reserpin, sind nicht als Monotherapeutika empfohlen, da sie bei zwar guter Blutdrucksenkung doch eine zu hohe Nebenwirkungsquote haben.

Sollte der Zielwert nicht erreicht werden, kann eine maximale Dosistitration der einzelnen Substanzen erfolgen, auf eine alternative Substanz gewechselt werden oder die Therapie auf eine Kombinationstherapie erweitert werden.

Die durchschnittliche **Responderquote** in der Monotherapie liegt bei 55–60%.

Der Blutdruck kann systolisch im Mittel um 13–14 mmHg und diastolisch im Mittel um 8–9 mmHg gesenkt werden. Von diesen Werten müssten korrekterweise noch die Werte abgezogen werden, die unter Placebothherapie erreicht werden. Placebokorrigiert kann für die Monotherapie eine Blutdrucksenkung im Mittel von

systolisch 8–9 mmHg und diastolisch von ca. 5–6 mmHg beobachtet werden.

Für die meisten Patienten eignet sich als **Substanz der ersten Wahl** ein **RAAS-Blocker**. Gerade für Patienten mit Herzinsuffizienz, milder Niereninsuffizienz, Diabetiker oder Patienten nach einem Koronarsyndrom. In der Regel ist der Tagesblutdruck um 15% höher als in der Nacht. Normal ist ein „Dipping“, d. h., eine Nachtabsenkung um mehr als 10%. Daher ist eine morgendliche Einnahme zunächst sinnvoll. Bei fehlendem „Dipping“ und bei einem dadurch schlechterem Outcome ist eine entsprechende Anpassung der Medikamenteneinnahme angebracht.

3.7.2 Kombinationstherapie

Der blutdrucksenkende Effekt der Monotherapie ist für viele Patienten mit deutlich erhöhten Blutdruckwerten nicht ausreichend, um eine Normalisierung des Blutdrucks zu erreichen, sodass eine **Kombinationstherapie** aus verschiedenen Substanzgruppen erforderlich wird.

Grundsätzlich gilt

Durch eine Kombinationstherapie kann die Responderquote bezüglich einer Blutdrucknormalisierung deutlich gesteigert werden.

Mit einer **Zweierkombination** ist in etwa bei 80%, mit einer **Dreierkombination** in etwa bei 90% der Patienten mit einer Normalisierung des Blutdrucks zu rechnen. Dementsprechend ist in den meisten Therapiestudien eine zufriedenstellende Blutdrucksenkung letztlich erst mit einer **Dreier- oder Viererkombination** von Antihypertensiva erreicht worden.

Bei der Kombination sollte auf eine abgestimmte Auswahl der Substanzen geachtet werden (> Abb. 3.1).

In zweiter Linie können dann in die Kombinationstherapie auch Substanzen eingeführt werden, die initial nicht für die Monotherapie empfohlen werden. Hierzu gehören z. B. Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten, Amilorid oder der α_1 -Blocker Doxazosin.

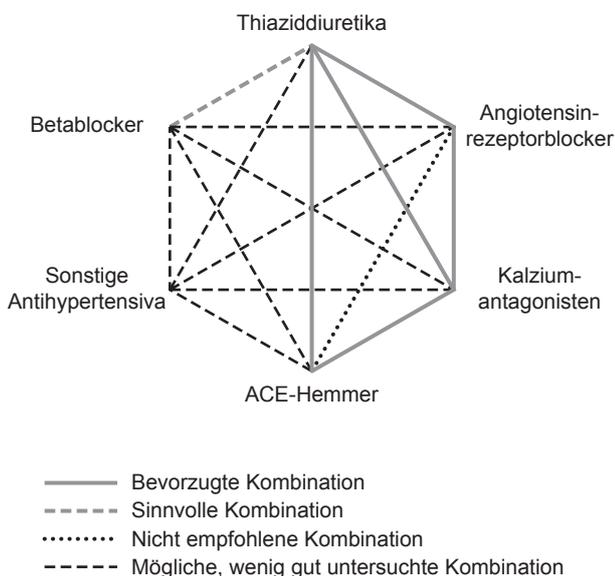


Abb. 3.1 Hexagramm zur Kombinationstherapie. [W1027]

Obwohl Verapamil und Diltiazem manchmal mit einem Beta-blocker kombiniert werden, um die Herzfrequenz bei permanentem Vorhofflimmern zu kontrollieren, sollten normalerweise nur Dihydropyridin-Kalziumantagonisten mit Betablockern kombiniert werden.

Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten ist auch die **Kombination von β -Rezeptorenblockern und ACE-Hemmern nicht als Kombination der ersten Wahl** anzusehen, da sie sich bezüglich ihrer Wirksamkeit auf das Renin-Angiotensin-System gegenseitig abschwächen. Allerdings kann diese Kombination z. B. aber beim **Hypertoniker nach Myokardinfarkt oder mit Herzinsuffizienz** besonders günstig für die Langzeitprognose des Patienten sein.

! Dies zeigt, wie schwierig die **Bewertung von Kombinationstherapien** ist. Eine Kombinationstherapie aus mehreren Substanzen, die das Renin-Angiotensin-System hemmen, kann zum jetzigen Zeitpunkt **nicht empfohlen** werden.

Der **Einsatz von Diuretika in hohen Dosen** sollte stets in der Kombination mit kaliumsparenden Medikamenten erfolgen.

Bei einer **renoparenchymatös bedingten Hypertonie** ist oft der Einsatz von Clonidin in der Kombinationstherapie von Vorteil, da es bei diesen Patienten eine besondere Wirksamkeit besitzt.

Fixe Kombinationen in einem Präparat erhöhen die Compliance der Patienten und können dadurch sogar den Therapieerfolg verbessern.

! **Bei hoch dosierten Kombinationen** beobachtet man gelegentlich, dass es zu einer **überschießenden Blutdrucksenkung** ca. 3–4 h nach Tabletteneinnahme kommt, die in der gleichzeitigen Einnahme zweier Substanzen begründet sein kann. Grundsätzlich werden auch Medikamente mit langer Wirkdauer bevorzugt, um diesen Effekt zu vermeiden. In solchen Fällen empfiehlt es sich zudem, die Einnahmezeiten der Einzelsubstanzen um 1–2 h zeitlich auseinanderzulegen. Hierfür muss bei einer fixen Kombination eventuell wieder auf die einzelnen Monopräparate zurückgegriffen werden.

Generell gibt es bei den einzelnen Substanzklassen **Kontraindikationen**. Diese werden in den jeweiligen Kapiteln erneut angesprochen. Einen Überblick liefert > Tab. 3.8.

Von einer **therapieresistenten Hypertonie** sollte erst dann gesprochen werden, wenn bei durchgeführten Lebensstiländerungen eine Dreierkombination in wirksamen Dosierungen der Einzelkomponenten ohne Erfolg bleibt. Eine Therapiekontrolle sollte nach ca. 4 Wo. erfolgen. Dann sollte weitläufiger alle 3–6 Mon. eine Kontrolle erfolgen. Bei Therapieversagern müssen spezielle diagnostische und therapeutische Strategien eingesetzt werden.

3.8 Diuretika

3.8.1 Thiaziddiuretika

Hierzu zählen Benzothiadiazine und thiazidanalogue Sulfonamide-derivate.

Wirkmechanismus

Thiaziddiuretika hemmen den Natrium-Chlorid-Carrier am frühdistalen Tubulus des Nephrons. Somit werden 15% mehr Natrium ausgeschieden, dabei geht auch Kalium verloren. Es kommt zu ei-

Tab. 3.8 Relative und absolute Kontraindikationen für die Anwendung der einzelnen Antihypertensiva.

Substanzklasse	Relativ	Absolut
Diuretika (Thiazide)	<ul style="list-style-type: none"> • Metabolisches Syndrom • Glukoseintoleranz • Schwangerschaft • Hyperkaliämie • Hypokaliämie 	Gicht
Betablocker	<ul style="list-style-type: none"> • Metabolisches Syndrom • Glukoseintoleranz • Athleten und sportlich aktive Patienten • Chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung (außer für β_1-selektive Betablocker ohne ISA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Asthma • AV-Block Grad 2 • AV-Block Grad 3
Kalziumantagonisten (Dihydropyridine)	<ul style="list-style-type: none"> • Instabile Angina pectoris • Myokardinfarkt • Herzinsuffizienz 	
Kalziumantagonisten (Verapamil, Diltiazem)		<ul style="list-style-type: none"> • AV-Block Grad 2 • AV-Block Grad 3 • Trifaszikulärer Block • Hochgradige LV-Dysfunktion • Herzinsuffizienz
ACE-Hemmer	Frauen im gebärfähigen Alter	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • Angioneurotisches Ödem • Hyperkaliämie • Bilaterale Nierenarterienstenose
Angiotensin-Rezeptorblocker	Frauen im gebärfähigen Alter	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • Hyperkaliämie • Bilaterale Nierenarterienstenose
Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten		<ul style="list-style-type: none"> • Akute oder schwere • Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/Min.) • Hyperkaliämie

ner Verminderung des Extrazellular- und Plasmavolumens und einer Senkung des Herzminutenvolumens. Gegenregulatorisch erfolgt eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstands und eine leichte Steigerung der Herzfrequenz. Das Renin-Angiotensin-System wird aktiviert und es kommt zu einer vermehrten Ausschüttung von Aldosteron.

Thiaziddiuretika bewirken also eine direkte Blutdrucksenkung und sie verstärken die Wirkung der anderen Antihypertensiva.

Substanzen und Pharmakokinetik

Zur Verfügung stehende Substanzen und deren Pharmakokinetik sind in > Tab. 3.9 zusammengefasst.

Die einzelnen Substanzen unterscheiden sich vor allem in ihrer Wirkungsdauer.

Dosierung

Die Dosierung ist in > Tab. 3.10 angegeben.

CAVE

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen **möglichst niedrig dosieren**.

! Mit **12,5 mg/d Hydrochlorothiazid** ist bei ausreichender **Blutdrucksenkung** eine **fast nebenwirkungsfreie Therapie** möglich.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind

- orthostatische Dysregulationen,
- Serumelektrolytstörungen: Natrium, Kalium, Magnesium, evtl. Erhöhung von Kalzium,
- Hypovolämie (evtl. mit Hyperurikämie, Kreatininanstieg),
- Stoffwechselstörungen (als Folge der gestörten Glukosetoleranz),
- Aktivierung des RAAS-Systems sowie
- gastrointestinale Beschwerden, allergische Reaktionen, Blutbildveränderungen.

Bei hoher Dosierung in einzelnen Studien Anstieg des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride.

Indikationen

Thiaziddiuretika sind generell bei allen Formen der arteriellen Hypertonie indiziert. Sie gehören als **Basistherapie** in die meisten Kombinationstherapien.

CAVE

! Thiaziddiuretika können eventuell den Stoffwechsel bei Patienten **mit metabolischem Syndrom**, besonders bei Dyslipoproteinämie und gesteigerter Insulinresistenz, ungünstig beeinflussen und das Neuaufreten von Diabetes mellitus begünstigen.

Kontraindikationen

An Kontraindikationen werden genannt:

- schwere Nieren-/Leberfunktionsstörung,
- schwere Elektrolytstörung,
- Digitalisintoxikationen,
- Schwangerschaft und Stillzeit sowie
- Sulfonamidallergie.

Bei einer **Nierenfunktionseinschränkung** mit einer GFR < 30 ml/Min. (Serumkreatinin 2 mg/dl) sollten Thiaziddiuretika durch Schleifendiuretika ersetzt werden.

Therapieüberwachung

Notwendig ist die regelmäßige Kontrolle von **Serumkalium** sowie – bei größeren Gewichtsabnahmen oder überschießenden Diurese – auch von **Serumkreatinin**, um eine Verschlechterung der Nierenfunktion bei Exsikkose frühzeitig zu erfassen.

Gelegentlich sollten eine Kontrolle der **Serummagnesiumspiegel** sowie ein **Glukosetoleranztest** und die Kontrolle der **Lipidwerte bei Problempatienten** erfolgen.

3.8.2 Schleifendiuretika

Wirkmechanismus

Schleifendiuretika hemmen den Natrium-Kalium-/2-Chlorid-Carrier im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife, wodurch 40% des filtrierten Natriums ausgeschieden werden. Ebenso kommt es zu einem Verlust von Kalium und Magnesium. Schleifendiuretika bewirken eine vermehrte Kalziumausscheidung.

Wie Thiaziddiuretika bewirken Schleifendiuretika eine ausgeprägte Blutdrucksenkung. Sie verstärken die Wirkung der anderen Antihypertensiva.

Furosemid bewirkt zusätzlich eine direkte Dilatation der Venen, ein erhöhtes venöses Pooling und eine Abnahme des zentralvenösen Drucks. Dieser Effekt kann bei der intravenösen Injektion von Furosemid im Rahmen einer Lungenödembehandlung genutzt werden.

Im Verlauf der Behandlung kann es zu einer Diuretikaresistenz durch eine kompensatorische Resorptionssteigerung im distalen Tubulus kommen.

Beachte

Durch eine Kombination von Thiaziden und Schleifendiuretika kann die Diurese durch eine sequenzielle Nephronblockade gesteigert werden.

Substanzen und Pharmakokinetik

> Tab. 3.9.

Dosierung

Die Dosierung ist in > Tab. 3.10 aufgeführt. **Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz** ist eine **Dosiserhöhung** erforderlich, z. B. von Furosemid auf bis zu 1,5 g/d bei Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz.

Nebenwirkungen

Ähnlich wie bei Thiaziddiuretika kommt es unter Schleifendiuretika vermehrt zu Hypokalzämien. Selten werden allergische Reaktionen beobachtet. Vereinzelt kommt es zu interstitiellen Nephritiden nach Furosemid.

CAVE

! Die **Induktion von Hörschäden** bei Hochdosierung von Furosemid (reversibel) und Etacrynsäure (irreversibel!) ist möglich.

Indikationen

> Kap. 3.8.1. Schleifendiuretika sind Mittel der Wahl bei **Patienten mit klinisch manifester Niereninsuffizienz**.

Tab. 3.9 Pharmakokinetik der Diuretika.

Substanz	Bioverfügbarkeit [%]	Eiweißbindung [%]	Halbwertszeit [h]	Haupteliminationsweg
Thiazide				
• Chlortalidon	65	75	50	Renal, hepatisch
• Hydrochlorothiazid	60	65	7	Renal
• Indapamid	90	78	15–18	Hepatisch
• Xipamid	90	98	7	Renal
Schleifendiuretika				
• Furosemid	60	98	1	Renal
• Piretanid	90	96	1,5	Renal
• Bumetanid	90	90	1,5	Hepatisch
• Torasemid	89–99	> 90	3	Renal
Kaliumsparende Diuretika				
• Spironolacton	60–90	98	20	Renal
• Epleneron	50	> 90	3–5	Renal
• Triamteren	50	55	2–3	Renal
• Amilorid	50–60	ca. 40	18–22	Renal

Kontraindikationen

> Kap. 3.8.1.

Therapieüberwachung

> Kap. 3.8.1.

3.8.3 Kaliumsparende Diuretika

Wirkmechanismus

Bei **Aldosteron-Antagonisten** (Spironolacton) kommt es zu einer kompetitiven Hemmung der Aldosteron-Rezeptoren.

Die Wirkstoffe Amilorid und Triamteren hemmen die Resorption von Natrium. Bei Amilorid handelt es sich um ein Pyrazinderivat mit einer Guanidino-Gruppe. Triamteren ist ein Pteridin-derivat.

Die kaliumsparenden Diuretika führen zu einer mäßigen Diurese und Natriurese und senken daher nur schwach den Blutdruck.

Substanzen und Pharmakokinetik

> Tab. 3.9.

Dosierung

> Tab. 3.10.

Nebenwirkungen

Die **Nebenwirkungen** sind bei kaliumsparenden Diuretika **wesentlich geringer** als bei Schleifendiuretika oder Thiaziddiuretika. Auftreten können:

- Hyperkaliämie,
 - die Induktion oder Verstärkung einer metabolischen Azidose bei Patienten mit Leberzirrhose oder Diabetes mellitus,
 - Gynäkomastie und Impotenz bei Männern,
 - Amenorrhö, Hirsutismus und
 - eine Vertiefung der Stimmlage bei Frauen.
- ! Unter **Triamteren** wurde eine **vermehrte Bildung von Nierensteinen** beobachtet.

Indikationen

Kaliumsparende Diuretika werden **in Kombination mit Schleifendiuretika und Thiaziddiuretika** eingesetzt, um die durch diese Substanzen induzierte Hypokaliämie auszugleichen.

Als Monotherapie dienen sie nur, wenn die **Hypokaliämie** bereits zu Beginn der Therapie vorliegt und nicht nur passagerer Art ist (z. B. bei Kaliumverlustniere).

In Einzelfällen besteht eine Indikation für **Spironolacton** bei durch **Hyperaldosteronismus** bedingter Natrium- und Wasserretention (primärer und sekundärer Hyperaldosteronismus bei schwerer Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose).

Der **Langzeiteinsatz** wird oft durch die Nebenwirkungen **limitiert**.

Epleneron findet vor allem bei Patienten nach Myokardinfarkt eine Anwendung.

Kontraindikationen

Die chronische Niereninsuffizienz gilt als klassische Kontraindikation für kaliumsparende Diuretika, Hyperkaliämie sowie Schwangerschaft und Stillzeit bedingen ebenso eine Kontraindikation.

Therapieüberwachung

Es sollte die regelmäßige Kontrolle des **Serumkaliumspiegels** erfolgen, in Einzelfällen auch des **Säure-Basen-Haushalts**, um eine metabolische Alkalose auszuschließen.

Tab. 3.10 Dosierung der Diuretika.

Substanz	Dosierung [mg]	Höchstdosis bei normaler Nierenfunktion [mg/d]	DANI* nach GFR [ml/Min.]
Thiazide			
• Chlorthalidon	1 × 12,5–50	100	> 30: 100% < 30: KI
• Hydrochlorothiazid	1 × 12,5–25	50	
• Indapamid	1 × 1,25–2,5	2,5	
• Xipamid	1 × 5–20	20	
Schleifendiuretika			
• Furosemid	1–2 × 20–40	80	Nicht erforderlich
• Piretanid	1–2 × 3–6	12	
• Bumetanid	1–2 × 0,5–1	2	
• Torasemid	1–2 × 2,5	5	
Kaliumsparende Diuretika			
• Spironolacton	1–2 × 50–100	400	30–60: vorsichtig < 30: KI < 50: KI bei Epleneron
• Epleneron	1 × 25–50	50	
• Triamteren	1 × 25–50	50	
• Amilorid	1 × 2,5	5	

* DANI = Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

3.9 β -Rezeptorenblocker

3.9.1 Wirkmechanismus

β -Rezeptorenblocker blockieren die β -Adrenozeptoren am Erfolgsorgan und hemmen die Agonisten Noradrenalin und Adrenalin nach ihrer Freisetzung aus den Nervenendigungen oder dem Nebennierenmark. Je nach Selektivität hemmen sie dabei die β_1 - oder die β_2 -Adrenozeptor-Subtypen. Manche Substanzen haben eine geringe agonistische Wirkung auf β -Rezeptoren. Diese Eigenschaft wird als intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) bezeichnet und kann bei hohen Dosen Tremor auslösen und den kardioprotektiven Effekt aufheben. Einige neuere Betablocker haben zusätzliche gefäßerweiternde (vasodilatierende) Eigenschaften: Carvedilol bewirkt eine Blockade des α_1 -Adrenozeptors, Nebivolol eine Stickstoffmonoxidfreisetzung.

Die höchste blutdrucksenkende Wirkung wird über die Blockade der β_1 -Rezeptoren erzielt. Somit ist den **β -Rezeptorenblockern mit höchster β -Selektivität** der Vorrang zu geben. Sie bewirken eine Hemmung der kardialen β -Rezeptoren mit Senkung von Herzfrequenz und Herzminutenvolumen.

Die präsynaptischen β -Rezeptoren in den kreislaufregulatorischen Zentren im ZNS werden gehemmt, die Empfindlichkeit der Barorezeptoren geregelt und die renale Reninfreisetzung gebremst.

Unabdingbar sind β -Rezeptorenblocker bei **Herzinsuffizienz** und nach **Myokardinfarkt**.

3.9.2 Substanzen und Pharmakokinetik

> Tab. 3.11.

3.9.3 Dosierung

Die jeweilige Dosierung muss **individuell am Patienten austriert** werden, da es bei initialen Höchstdosen zu kardialen Komplikationen kommen kann (> Tab. 3.12).

Tab. 3.12 Dosierung der β -Rezeptorenblocker.

Substanz	Dosierungsbereich [mg]	Höchstdosis bei normaler Nierenfunktion [mg/d]	DANI* nach GFR [ml/Min.]
Acebutolol	1–2 \times 200–400	800	• 10–30: 50% • < 10: 25%
Atenolol	1 \times 25–100	100	• 10–30: 50% • < 10: 25%
Betaxolol	1 \times 10–20	20	< 30: max. 10 mg/d
Bisoprolol	1 \times 5–10	10	Nicht erforderlich
Bupranolol	2–3 \times 50–100	300	Vorsichtige Gabe
Carteolol	1–2 \times 5–10	20	50%
Carvedilol	1 \times 12,5–25	50	Nicht erforderlich
Celiprolol	1 \times 200–400	400	< 10: 100 mg/d
Metoprolol	1–2 \times 50–200	200	Nicht erforderlich
Nebivolol	1 \times 2,5–5	10	Initial 2,5 mg
Oxprenolol	1–2 \times 40–80	160	Nicht erforderlich
Penbutolol	1 \times 40–80	80	Keine Angaben
Pindolol	1–3 \times 5–15	30	Nicht erforderlich
Talinolol	1–2 \times 50–100		• 10–30: 6% • < 10: 50%

* DANI = Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

3.9.4 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind unterschiedlich stark ausgeprägt, je nach ISA und β_1 -Selektivität.

Generell treten auf:

- Bradykardie, SA-Block,
- AV-Überleitungsstörungen,
- Zunahme klinischer Zeichen der Herzinsuffizienz,
- Hypotonie,
- periphere Durchblutungsstörung,
- obstruktive Atemventilationsstörungen,
- Diarrhö,
- Miktionsbeschwerden, Potenzstörungen,

Tab. 3.11 Pharmakokinetik der β -Rezeptorenblocker.

Substanz	β_1 -selektiv	ISA	Bioverfügbarkeit [%]	Plasmaeiweißbindung [%]	Halbwertszeit [h]	Haupteliminationsweg
Acebutolol	+	+	40–60	11–25	7–13	Renal, hepatisch
Atenolol	+	–	50	3	6–9	Renal, hepatisch
Betaxolol	+	–	80	50	18	Renal
Bisoprolol	+	–	88	30	10–12	Renal, hepatisch
Bupranolol	–	–	< 10	76	1–2	Renal
Carteolol	–	+	90	15	5–7	Renal
Carvedilol	–	–	25	99	6–10	Hepatisch
Celiprolol	+	+	50	25	5–7	Renal
Metoprolol	+	–	50	12	3–4	Renal
Nebivolol	+	–	12–98	98	10–50	Hepatisch
Oxprenolol	–	+	24–60	80	1–3	Renal
Penbutolol	–	+	> 90	99	13–28	Renal
Pindolol	–	+	90	40	3–4	Renal
Propranolol	–	–	30	90	3–4	Hepatisch
Talinolol	+	–	55	60	12	Renal

- Muskelschwäche,
- Alpträume und Halluzinationen,
- Schlafstörungen,
- Müdigkeit und Schwindel,
- Hypoglykämien (besonders bei insulinspritzenden Patienten),
- HDL-Cholesterinerniedrigung,
- VLDL-Cholesterinanstieg,
- Erythem, allergische Reaktionen und
- Einschränkung des Tränenflusses.

CAVE

! **β -Rezeptorenblocker** sollten wegen der Gefahr eines Rebound-Phänomens mit plötzlichem Blutdruckanstieg und Anstieg der Herzarbeit bis hin zu Stenokardien und Herzinfarkten **nicht plötzlich abgesetzt werden**.

3.9.5 Interaktionen, bei Begleiterkrankungen, Kontraindikationen, Therapieüberwachung und Kombinationstherapie

Interaktionen

Begleitmedikation mit Cimetidin erhöht die Plasmakonzentrationen von Metoprolol und Propranolol.

Bei Kombination mit Herzglykosiden, Neostigmin, Clonidin, α -Methyldopa und Kalziumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ kommt es häufiger zum Auftreten von Bradykardie oder AV-Block.

β -Rezeptorenblocker bei Begleiterkrankungen

β -Rezeptorenblocker sind besonders dann zur Behandlung der arteriellen Hypertonie einzusetzen, wenn der Patient gleichzeitig an einer koronaren Herzkrankheit oder an Tachyarrhythmien leidet.

β_1 -selektive Adrenozeptorblocker gehören zur Standardmedikation bei **Herzinsuffizienz**.

Bei Patienten mit **obstruktiven Atemwegserkrankungen** sollte ein vorsichtiger Einsatz von β_1 -selektiven Blockern erfolgen.

Kontraindikationen

Kontraindikationen sind

- das Syndrom des kranken Sinusknotens,
- eine pathologische Bradykardie < 50/Min.,
- ein vorbestehender AV-Block (2. bis 3. Grads),
- hypotensive Kreislaufdysregulationen,
- Asthma bronchiale,
- dekompensierte Herzinsuffizienz und
- substanzspezifische Überempfindlichkeiten.

Therapieüberwachung

Nach Therapiebeginn sollte eventuell eine Überprüfung der Erregungsbildung und -ausbreitung mittels EKG erfolgen, insbesondere bei Kombinationstherapie mit bradykardisierenden Kalziumantagonisten.

Regelmäßige laborchemische Kontrollen des Zucker- und Fettstoffwechsels bei Patienten mit schwerer Dyslipoproteinämie oder pathologischer Glukosebelastung sind notwendig.

Kombinationstherapie

> Abb. 3.1.

3.10 ACE-Hemmer

3.10.1 Wirkmechanismus

ACE-Hemmer inhibieren die Konversion von Angiotensin I zu Angiotensin II in der Zirkulation und in den Geweben. Gleichzeitig wird der Abbau der Kinine verhindert, sodass diese kumulieren und ihre vasodilatierenden, natriuretischen und metabolischen Effekte verstärken können. Über die Potenzierung der Kinine können die ACE-Hemmer auch den Prostaglandinstoffwechsel und die NO-Synthese stimulieren.

Insofern bieten ACE-Hemmer ein breites Wirkungsspektrum, das neben der Hemmung der Angiotensinbildung eine Potenzierung der Kinine, der Prostaglandine und des NO beinhaltet.

Die ACE-Hemmer entwickeln ihre blutdrucksenkende Wirkung über die **Senkung des peripheren Gefäßwiderstands**. Die reflektorische Herzfrequenzsteigerung bleibt aus, da die ACE-Hemmer einen frequenzstabilisierenden Effekt auf den Sinusknoten ausüben. Die Wirkung korreliert jedoch nicht mit der Aktivität des plasmatischen Renin-Angiotensin-Systems, da die ACE-Hemmer ihre Hauptwirkung an den gewebsständigen Renin-Angiotensin-Systemen entfalten, deren Aktivität nicht mit der Plasmaaktivität des zirkulierenden Renin-Angiotensin-Systems gekoppelt ist. Insofern wirken ACE-Hemmer auch bei supprimiertem plasmatischem Renin-Angiotensin-System, wie es oft bei milder primärer Hypertonie beobachtet wird. Die Mehrzahl der ACE-Hemmer sind Prodrugs, die erst in der Leber zum biologisch aktiven Metaboliten verändert werden.

3.10.2 Substanzen und Pharmakokinetik

> Tab. 3.13.

Tab. 3.13 Pharmakokinetik der ACE-Hemmer.

Substanz	Bioverfügbarkeit [%]	Plasmaeiweißbindung [%]	Halbwertszeit [h]	Haupteliminationsweg
Benazepril	28	95	6	Renal
Captopril	60	30	2	Renal
Cilazapril	29	30	9	Renal
Enalapril	40	50	11	Renal
Fosinopril	25	95	10–12	Hepatisch, renal
Imidapril	42	53	10–24	Hepatisch, renal
Lisinopril	25	3–10	12	Renal
Moexipril	22	72	1	Renal, hepatisch
Perindopril	19	20	25	Renal
Quinapril	38	97	2	Hepatisch, renal
Ramipril	44	76	13–17	Renal
Spirapril	50	86–91	30–40	Hepatisch, renal
Trandolapril	36	80–95	16–24	Renal

58.1	Zucker- und Fettstoffwechsel	457	58.4	Morbus Wilson	458
58.2	Störungen des Bilirubinstoffwechsels	457	58.5	Kasuistik	459
58.3	Hepatische Porphyrinen	458			

Kernaussagen

- Die Leber ist bei verschiedenen **hereditären Stoffwechselstörungen** betroffen.
- Im Jugend- und jungen Erwachsenenalter ist der **Morbus Wilson** (Kupferstoffwechselerkrankung) von besonderer Bedeutung. Behandelt wird der Morbus Wilson medikamentös mittels Kupferchelatbildnern und/oder Zinksalzen.
- Seltener als der Morbus Wilson sind **Glykogen- und Lipidspeicherkrankheiten**.
- Als Folge von **Stoffwechselleiden** wie Diabetes mellitus oder Hyperlipidämien kann sich eine Steatohepatitis entwickeln. Hier steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund.

58.1 Zucker- und Fettstoffwechsel

Glykogenosen

Glykogenosen sind **angeborene Störungen des Glykogenstoffwechsels** mit intrazellulärer Ablagerung von überschüssigem und/oder verändertem Glykogen, die bei den Typen I, III, IV und VIII zur **Entwicklung einer Leberzirrhose** führen kann. Eine ursächliche Behandlung existiert bei diesen auf unterschiedlichen Enzymdefekten beruhenden Erkrankungen nicht.

- Therapeutisch erfolgt bei der **Typ-I-Glykogenose** die regelmäßige bis kontinuierliche Gabe von Glukose und Elimination von Galaktose und Fruktose aus der Nahrung.
- Patienten mit **Typ-III-Glykogenose** sollten Fastenperioden über 8 h vermeiden. Im Prinzip gilt hier die gleiche Therapie wie bei Typ I (häufige kohlenhydratreiche Mahlzeiten, ungekochte Maisstärke, nächtliche Glukosepolymerinfusionen). Laktose und Fruktose können verstoffwechselt werden.
- Der **Typ IV** ist mittels **Lebertransplantation** phänotypisch zu heilen.
- Für Patienten mit Glykogenosen der **Typen VI und IX** gilt, dass häufig kleine, kohlenhydratreiche Mahlzeiten eingenommen werden sollen, um eine Hypoglykämie zu vermeiden. Die meisten dieser Patienten benötigen im Erwachsenenalter keine Therapie.

Lipidosen

Aufgrund verschiedener enzymatischer Defekte reichern sich bei den Lipidosen Lipide im lysosomalen Kompartiment zahlreicher Organe inklusive der Leber an. **Gesicherte Therapiestrategien stehen hier noch nicht zur Verfügung.**

58.2 Störungen des Bilirubinstoffwechsels

Verschiedene Enzymdefekte bedingen hereditäre **Ausscheidungsstörungen des konjugierten und unkonjugierten Bilirubins**.

Gilbert-Syndrom

Beim Gilbert-Syndrom handelt es sich um eine nicht therapiebedürftige Aufnahme- und Konjugationsstörung des indirekten Bilirubins in der Leber.

- Die unkonjugierten Bilirubinwerte sind leicht erhöht, insbesondere unter Nüchternbedingungen.
- Die Leberfunktion und alle Laborwerte sind normal.
- Es handelt sich nicht um eine Krankheit, sondern eine **Stoffwechselanomalie**, die **nicht behandlungsbedürftig** ist.

Crigler-Najjar-Syndrom

Bei den sehr seltenen Crigler-Najjar-Syndromen, Typ I und II, fehlt die hepatische UDP-Glucuronyltransferase bzw. ist vermindert, sodass die Serumkonzentration des unkonjugierten Bilirubins erhöht ist. Die Erkrankung manifestiert sich bereits in der Perinatalphase mit einem ausgeprägten Ikterus.

- ! **Unbehandelt** ist die Erkrankung **letal**, da das unkonjugierte Bilirubin die noch offene Blut-Hirn-Schranke überwinden kann und einen Kernikterus erzeugt.
- Beim Typ I besteht als einzige Option die Lebertransplantation.
- Bei Patienten mit Typ II können durch Gabe von Phenobarbital in einer Dosierung von 5–10 mg/kg KG/d im Kindesalter und max. 3 × 30 mg/kg KG/d im Erwachsenenalter mikrosomale

Enzyme induziert werden, sodass eine Konjugation von Bilirubin ermöglicht wird. In der Folge sinken die Serumspiegel des unkonjugierten Bilirubins. Bei Patienten mit Typ I zeigt Phenobarbital keine Wirkung.

Sonstige

Beim **Dubin-Johnson-** und **Rotor-Syndrom** finden sich erhöhte Serumspiegel des konjugierten Bilirubins, die **nicht behandlungsbedürftig** sind. Betroffene Frauen sollten **östrogenhaltige Kontrazeptiva meiden**.

58.3 Hepatische Porphyrrien

Es werden **akute und chronische** hepatische Porphyrrien differenziert.

Akute intermittierende Porphyrrie

Unter den akuten hepatischen Porphyrrien hat die autosomal-dominant vererbte akute intermittierende Porphyrrie einen besonderen Stellenwert. Die Betroffenen zeigen erste Symptome meist erst im jungen Erwachsenenalter.

Therapeutisch stehen neben dem Vermeiden von auslösenden Noxen

- die Gabe von **Glukoseinfusionen** in einer Dosis von 400–500 g/d über mehrere Tage oder
- **Hämin** in einer Dosis von 3 mg/kg KG/d – bis zu 250 mg/d –, verabreicht als Kurzinfusion an bis zu 4 aufeinanderfolgenden Tagen zur Verfügung.

Chronische hepatische Porphyrrie

Bei der chronischen hepatischen Porphyrrie (Porphyria cutanea tarda) liegt ein Defekt der **Uroporphyrinogen-Decarboxylase** vor. Symptome treten jedoch im Regelfall erst auf, wenn zusätzliche Faktoren, wie Alkohol, Östrogene oder chemische Fremdstoffe, eine Änderung der Hämbiosynthese oder des Hämbedarfs bedingen.

- **Therapeutisch** sollte nach Erstmanifestation das **auslösende Agens unbedingt gemieden** werden.
- Damit die Symptome vollständig reversibel sind, müssen die Porphyrinausscheidung und die Eisenspeicher normalisiert werden. Dies kann durch eine **Aderlasstherapie** erreicht werden. Hierbei werden anfänglich wöchentlich, im Verlauf dann monatlich unter Ferritinkontrolle 500 ml Blut bis zum Erreichen einer regelrechten Porphyrinausscheidung entzogen.
- Als **therapeutische Alternative** steht eine niedrig dosierte **Chloroquintherapie** zur Verfügung, die über 12 Mon. durchgeführt werden sollte. Chloroquin wird oral in einer Dosis von 125 mg 2 ×/Wo. oder in einer Dosis von 80 mg jeden 2. d (Wirkspiegel ist konstanter) verabreicht.
- Durch **Kombination der beiden Therapieoptionen** kann eine **deutlich raschere Normalisierung der Porphyrinausscheidung** erreicht werden.

58.4 Morbus Wilson

Der Morbus Wilson ist eine angeborene, autosomal-rezessiv vererbte **Kupferspeichererkrankung**, bei der aufgrund einer verminderten biliären Ausscheidung Kupfer vornehmlich in der Leber und den Basalganglien des ZNS akkumuliert. Typischerweise ist der Morbus Wilson eine **Erkrankung des Jugend- und jungen Erwachsenenalters** mit hepatischen und/oder neurologischen Symptomen.

Behandelbar ist der Morbus Wilson durch eine **lebenslange kupferentspeichernde Therapie** mit kupferchelatierenden Therapeutika (D-Penicillamin oder Trientine) und/oder Zinksalzen (Empfehlungsgrad A).

- Durch Normalisierung der Kupferdepots mittels kupferchelatierender Therapeutika (D-Penicillamin, Trientine) in einer Dosis zwischen 900 und 2400 mg/d kann bei lebenslanger Therapie eine normale Lebenserwartung erreicht werden.
- Bei **asymptomatischen** und **präsymptomatischen Patienten** kann ein Therapieerfolg wahrscheinlich auch mit dem über eine Verminderung der intestinalen Kupferresorption wirkenden Zink erreicht werden.

CAVE

Zur Initialtherapie symptomatischer Patienten ist eine **alleinige Zinkgabe** aufgrund der geringeren Wirksamkeit jedoch **nicht zu empfehlen**.

D-Penicillamin: Nebenwirkungen

Bei der **Therapie mit D-Penicillamin** treten bei etwa 30% der Patienten **Nebenwirkungen** auf, die in frühe und späte Nebenwirkungen unterteilt werden:

- Zu den **frühen Nebenwirkungen** zählen v.a. allergische Reaktionen.
- **Späte Nebenwirkungen**, die zum Umstellen der Therapie zwingen, umfassen
 - Autoimmunphänomene,
 - das Auftreten eines nephrotischen Syndroms,
 - sensible Polyneuropathie,
 - Knochenmarksdepression sowie
 - Hautveränderungen wie z.B. Elastosis oder Pemphigus.

Therapie mit Trientine oder Zink

Aufgrund der beschriebenen Nebenwirkungen des D-Penicillamins werden alternativ auch Trientine oder Zink (3 × 50 mg elementares Zink, z.B. als Zinkacetat oder Zinksulfat) eingesetzt.

- Trientine wird sowohl bei **hepatischer** als auch **neurologischer Manifestation** als **Ersttherapie** verabreicht.
- Bei **asymptomatischen** oder **präsymptomatischen Patienten** kommt auch **Zink als Ersttherapie** infrage.

Die **Erhaltungstherapie** erfolgt mit Kupferchelatbildnern in reduzierter Dosis oder Zink.

CAVE

Ein **fulminantes Leberversagen**, welches häufig bei jungen Patienten im Rahmen der Erstmanifestation zu finden ist, hat unter konservativer Therapie eine schlechte Prognose, sodass bei diesen Patienten rechtzeitig eine **Lebertransplantation als therapeutische Option** in Betracht gezogen werden sollte.

58.5 Kasuistik

Anamnese

Ein 17-jähriges Mädchen entwickelt plötzlich ein fulminantes Leberversagen mit erhöhten Transaminasen bei

- niedriger alkalischer Phosphatase,
- einer ausgeprägten Gerinnungsstörung und
- einer begleitenden, ausgeprägten Coombs-negativen hämolytischen Anämie.

Relevante Vorerkrankungen sind keine bekannt. Medikamente wurden keine eingenommen.

Diagnostik

Die Hepatitiserologie ist unauffällig. Es findet sich laborchemisch eine massiv erhöhte Ausscheidung von Kupfer im Sammelurin.

- Coeruloplasmin und Kupfer im Serum sind niedrig-normal.
- Die augenärztliche Spaltlampenuntersuchung ergibt keinen Hinweis für das Vorhandensein eines Morbus Wilson.
- Auf eine Leberbiopsie wird aufgrund der ausgeprägten Gerinnungsstörung verzichtet.

Diagnose und Therapieversuch

Unter Zusammenschau der Befunde wird als Ursache der Symptomatik ein Morbus Wilson diagnostiziert. Es wird die Indikation zur umgehenden Lebertransplantation gestellt.

LITERATUR

- Fevry J, van Steenberghe W: Hyperbilirubinaemie. In: Hahn EG, Riemann JE (Hrsg.): *Klinische Gastroenterologie*, 3. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York (1996) 1496
- Herrmann T, Riedel HD, Gehrke SG, Stremmel W: Hämochromatose – Pathogenese, Klinik und Therapie einer der häufigsten Erbkrankheiten. *Verdauungskrankheiten* 5 (1998) 214
- Köstler E, Doss MO: Porphyria cutanea tarda (chronische hepatische Porphyrie). *Dtsch med Wschr* 120 (1995) 1405
- Roberts EA, Schilsky ML: A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 37 (2003) 1475
- EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatology* (2012) 671
- Stremmel W, Berk PD: Gilbert's syndrome. Decreased or absent uridine diphosphate (UDP) glucuronyl transferase. Dubin-Johnson syndrome. In: Hurst J W (ed. in chief): *Medicine for the Practicing Physician*, 3rd ed. Butterworth-Heinemann, Boston, London, Oxford, Singapore, Sydney, Toronto, Wellington (1992) 1403
- Merle U, Stremmel W: Glykogenspeichererkrankungen. In: Riemann JF, Fischer W, Galle P R, Mössner J (Hrsg.): *Gastroenterologie*. Thieme, Stuttgart, New York (2007) 1377

59.1	Vorbemerkungen	460	59.3	Therapie	460
59.2	Diagnostische Voraussetzungen	460	59.4	Kasuistik	461

Kernaussagen

- Etablierte **Therapie der hereditären Hämochromatose** ist der **Aderlass** zur Reduktion der Eisenspeicher.
- Im **Regelfall** erfolgen bis zur Normalisierung der Eisenspeicher wöchentliche **Aderlässe** (à 500 ml).
- Nach erfolgreicher Entleerung der Eisenspeicher (Serum-Ferritin < 50 µg/l) sind **langfristig** meist nur noch **3–4 Aderlässe pro Jahr**, notwendig.
- Nach erfolgreicher Entleerung der Eisenspeicher wird als **Therapieziel langfristig** ein Ferritinwert im Serum < 100 µg/l angestrebt.
- Die **medikamentöse Therapie mit Chelatbildnern** ist **selten indiziert**.
- Eine **eisenarme Diät** ist **nicht notwendig**.

59.1 Vorbemerkungen

Die **Hämochromatose** ist eine **angeborene Eisenspeicherkrankheit**, bei der es bedingt durch eine vermehrte intestinale Eisenresorption zu einer progredienten Eisenüberladung kommt. Die bei Weitem häufigste Form ist die **HFE-assoziierte Hämochromatose**, welche autosomal-rezessiv vererbt wird. Das Beschwerdebild und die klinischen Befunde hängen davon ab, ob die Diagnose bei klinisch manifester Erkrankung oder in der Frühphase gestellt wird. Mögliche betroffene Endorgane sind die Leber (Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom), das Pankreas (Diabetes mellitus), das Herz (Kardiomyopathie), die Hypophyse und Gonaden (Unterfunktion), die Haut (Pigmentierung, „Bronzediabetes“) und die Gelenke (Arthropathie).

59.2 Diagnostische Voraussetzungen

Bei V.a. eine Eisenüberladung sollten zunächst die **Transferrinsättigung** und das **Serum-Ferritin nüchtern(!)** bestimmt werden. Die Diagnose einer manifesten HFE-assoziierten Hämochromatose kann bei positivem HFE-Genetest (homozygote C282Y-Mutation oder compound-heterozygote C282Y-Mutation) in Verbindung mit erhöhtem Serum-Ferritinwert (Frauen > 200 µg/l, Männer > 300 µg/l) gestellt werden. Hieraus ergibt sich auch unmittelbar die **Indikation zur Aderlasstherapie**.

59.3 Therapie

MERKE

Eine **Indikation zum Therapiebeginn** besteht nur bei **erhöhtem Serum-Ferritin**.

Aderlass

Die **Aderlasstherapie** ist wirksam und gut verträglich und die **etablierte Standardtherapie** der Hämochromatose (Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke Ic). Mit einem Aderlass von 500 ml Blut werden dem Körper 250 mg Eisen entzogen. Die **Normalisierung des Körpereisenbestands** zeigt sich in der **Reduktion des Serum-Ferritins**. Dieses sollte unter Therapie alle 2–3 Mon. kontrolliert werden, wobei **Werte < 50 µg/l** angestrebt werden. Meist sind hierzu bei relevanter Eisenüberladung 50–100 Aderlässe in wöchentlichen Abständen notwendig. Ist die Entspeicherung der Eisendepts erreicht (reflektiert in einem Serum-Ferritin < 50 µg/l), genügen vierteljährliche Kontrollen des Ferritinspiegels und eine Erhaltungstherapie von zwei bis vier Aderlässen pro Jahr. Die **Erhaltungstherapie** soll die **Re-Akkumulation von Eisen verhindern**. **Langfristig** sollte dann der **Serum-Ferritinwert < 100 µg/l** liegen.

Empfehlungen für die Aderlasstherapie:

- Angestrebt werden **wöchentliche Aderlässe à 500 ml**.
- Während des Aderlasses sollten die Patienten ausreichend **Flüssigkeit aufnehmen** und für 24 h **körperliche Anstrengungen meiden**.
- Der **Hämoglobinwert** sollte vor jedem Aderlass gemessen werden und die Aderlasstherapie bei Auftreten einer **Anämie** pausiert werden.

MERKE

Die **Aderlasstherapie** ist wirksam und gut verträglich und die **etablierte Standardtherapie** der Hämochromatose.

Weitere Therapieoptionen

Erythrozytapharese

Bei der **Erythrozytapharese** können mit jeder einzelnen Sitzung bis zu 800 ml Erythrozyten entfernt werden. Dies entspricht etwa der dreifachen Menge der bei einem Aderlass (à 500 ml) üblicherweise entfernten Menge an roten Blutkörperchen von ca. 200–250 ml. **Vorteil** der Erythrozytapharese ist die geringere Zahl der notwendigen Sitzungen. Dennoch bleibt die Erythrozytapharese ein **Verfahren für den Einzelfall**, da ihre Verfügbarkeit limitiert ist.

Eisenchelatortherapie

- Der Einsatz von **Eisenchelatoren** ist eine therapeutische **Option für Patienten**, bei denen eine **Aderlasstherapie kontraindiziert** ist (Anämie, Kardiomyopathie).
- Der Eisenentzug durch Chelatbildner ist eindeutig **weniger effektiv** als die Aderlasstherapie. Chelatbildner können jedoch ebenfalls eine negative Eisenbilanz und tolerable Eisenkonzentrationen im Gewebe erzielen.
- Aufgrund der **teils gravierenden Nebenwirkungen** der Eisenchelatoren ist die **Indikationsstellung streng zu prüfen**.

Deferoxamin

- Zugelassen für die Behandlung von **Patienten** mit primärer Hämochromatose, deren **Begleiterkrankungen** einen **Aderlass ausschließen**.
- Deferoxamin wird als Dauerinfusion s.c. angewendet (2.040 mg/kg über 12 h/d) und führt zu einer vermehrten Eisenausscheidung im Urin und im Stuhl.
- Kürzlich veröffentlicht wurden die Ergebnisse einer Phase-I/II-Studie zur Behandlung der HFE-assozierten Hämochromatose mit Deferoxamin. In dieser Studie konnte mit Deferoxamin (in einer Dosis von 5–15 mg/kg KG/d) eine effektive Reduktion des Serum-Ferritins erzielt werden.

Deferasirox

Deferasirox ist ein oral verabreichbarer Eisenchelator, der **gravierende Nebenwirkungen** bis hin zu tödlichen Zytopenien, Nierenversagen und Leberausfall aufweist.

Diätempfehlungen

- Nach Studienlage muss **keine Empfehlung für eine eisenarme Diät** ausgesprochen werden.
- Vielmehr sollte eine **ausgewogene gesunde Ernährung angestrebt** werden.
- Die Einnahme von **Multivitaminpräparaten** oder **Nahrungsmitteln mit Eisenzusatz** sollte **vermieden** werden.

59.4 Kasuistik

Anamnese

Ein 50-jähriger Patient stellt sich bei ausgeprägter Müdigkeit und seit längerem bestehenden Gelenksbeschwerden in den Kniegelenken beidseitig zur Abklärung vor.

Diagnostik

Im Rahmen der Abklärung fallen leichtgradig erhöhte Transaminasen bei unauffälligen Lebersyntheseparametern auf. Sonographisch besteht eine Steatosis hepatis. In der weiteren Abklärung fällt ein auf 2.300 µg/l erhöhtes Serum-Ferritin (verbunden mit einer Transferrinsättigung von 93%) auf. Ein daraufhin durchgeführter HFE-Gentest ergibt den Nachweis einer homozygoten HFE C282Y-Mutation.

Therapie

Eine Therapie mit wöchentlichen Aderlässen à 500 ml wird daraufhin begonnen und vom Patienten gut vertragen. Nach 43 Aderlässen liegt der Ferritinwert im Zielbereich < 50 µg/l. Im Rahmen der Erhaltungstherapie werden Ferritinkontrollen alle 3 Mon. durchgeführt, um mittels niederfrequentem Aderlass langfristig den Ferritinwert < 100 µg/l zu halten.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- EASL: EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. *J Hepatol* 53 (2010) 3–22
- Niederau C, Fischer R, Purschel A et al.: Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 110 (1996) 1107–1119
- Phatak P, Brissot P, Wurster M et al.: A phase 1/2, dose-escalation trial of deferiasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. *Hepatology* 52 (2010) 1671–1779

96.1	Vorbemerkungen	751	96.6	Therapie bei vaskulitisch bedingten Polyneuropathien	762
96.2	Diagnostische Voraussetzungen	752	96.7	Therapie bei toxischen Polyneuropathien	763
96.3	Allgemeine Behandlungsrichtlinien	752	96.8	Metabolisch-endokrin bedingte Polyneuropathien einschließlich hereditärer Verlaufsformen	763
96.4	Behandlung spezifischer Probleme	756			
96.5	Therapie bei Polyneuritiden und Polyradikuloneuritiden	757			

Kernaussagen

- **Polyneuropathien (PNP)** sind ausgebreitete Affektionen des **peripheren Nervensystems** mit Schädigung sensibler, motorischer und/oder autonomer Nervenfasern. Die Ursachen sind mannigfaltig.
- Die meisten Polyneuropathien sind keine eigenständige Erkrankung, sondern lediglich eine **Organmanifestation**, sodass sich die Therapie in erster Linie nach der Grundkrankheit richtet.
- Zur Behandlung der **schmerzhaften Polyneuropathie** können unterschiedliche Medikamente sowie adjuvant nicht medikamentöse Maßnahmen – transkutane Elektrostimulation, HTEMS, Akupunktur – eingesetzt werden.
- Bei **Lähmungen** sind prophylaktische Maßnahmen gegen Dekubitus, Nervendrucklähmungen, Muskelkontrakturen, Gelenkkontrakturen und Thrombosen notwendig.
- Patienten mit **Guillain-Barré-Syndrom (GBS)** sollten grundsätzlich nur in Kliniken behandelt werden, die über eine Möglichkeit zur intensivmedizinischen Behandlung verfügen. Für die spezifische Behandlung von GBS-Patienten kommen die intravenöse Gabe von Immunglobulinen (IVIG) und die Plasmapherese in Betracht.
- Plasmapherese und IVIG sind auch für **Patienten mit CIDP** Behandlungsoptionen, primär sollte hier aber eine Kortisontherapie versucht werden.
- Bei der **multifokalen motorischen Neuropathie (MMN)** sind IVIG Mittel der ersten Wahl, das **Lewis-Sumner-Syndrom** hingegen spricht gut auf eine Kortikosteroidtherapie an.
- Bei den **paraproteinämischen Polyneuropathien** steht die Behandlung der Grundkrankheit im Vordergrund. Mit IgG- oder IgA-monoklonalen Gammopathien unklarer Signifikanz (MGUS) assoziierte PNP vom CIDP-Typ sprechen besser auf Immuntherapien an als IgG-MGUS-PNP vom axonalen Typ sowie als IgM-MGUS-PNP.
- Bei Polyneuritiden aufgrund einer **Virus- oder bakteriellen Infektion** steht die Behandlung der Infektion mit geeigneten antiviralen oder antibakteriellen Mitteln im Vordergrund.
- Die Behandlung der **vaskulitischen Neuropathie** bei systemischer Vaskulitis erfolgt kombiniert zytoreduktiv und mit Steroidtherapie. Die Behandlung der nichtsystemischen Vaskulitis erfolgt zunächst mit einer Steroidmonotherapie.
- Die entscheidende Behandlungsmaßnahme bei den **toxischen PNP** ist die Beendigung oder Reduktion der Exposition. Das gilt auch für die Alkohol-PNP.
- Die wichtigste Maßnahme bei einer **diabetischen Polyneuropathie** ist die Optimierung der Blutzuckereinstellung.
- Eine **Vitaminbehandlung** bei PNP ist ohne Nachweis eines Vitaminmangels nicht angebracht.

96.1 Vorbemerkungen

Polyneuropathien (PNP) sind ausgebreitete **Affektionen des peripheren Nervensystems** mit **Schädigung** sensibler, motorischer und/oder autonomer Nervenfasern.

Die große Zahl möglicher Ursachen lässt sich am besten in vier große Gruppen unterteilen:

- Polyneuritiden (> Tab. 96.1),
- vaskulitissassoziierte Polyneuropathien (> Tab. 96.2),
- exotoxische Polyneuropathien (> Tab. 96.3) und
- endotoxisch-metabolische Neuropathien (> Tab. 96.4).

Das klinische Bild manifestiert sich in zwei Haupttypen, symmetrische und asymmetrische PNP (> Tab. 96.5). Eine Zuordnung bestimmter Ätiologien zu bestimmten Manifestationstypen gibt > Tab. 96.6 wieder.

Die Schädigung der peripheren Nerven kann zu **unterschiedlichen pathomorphologischen Mustern** führen:

- Polyneuropathie mit überwiegender Axonschädigung,
- Polyneuropathie mit überwiegender Myelinschädigung,
- Vaskulopathie und
- infiltrative Prozesse.

Tab. 96.1 Polyneuritiden als Ursache von Polyneuropathien.

Immuno- pathien	Akutes Guillain-Barré-Syndrom (GBS) = akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis (AIDP) Chronisches GBS = chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis (CIDP) • Fisher-Syndrom • Multifokal motorische Neuropathie • Akute bis subakute Pandysautonomie • PNP bei monoklonalen Gammopathien
Virale Infekte	• AIDS • Encephalitis epidemica • Hepatitis C • Herpes zoster • Influenza • Masern • Mononukleose • Mumps • Varizellen • Zytomegalie
Bakterielle Infekte	• Botulismus • Brucellosen • Diphtherie • Lepra • Leptospirosen • Mykoplasmen • Neuroborreliose: Acrodermatitis chronica atrophicans, Bannwarth-Syndrom • Neurolyues • Paratyphus • Rickettsiosen • Ruhr • Toxoplasmose • Typhus
Allergisch, immunogen	• Polyneuropathie assoziiert mit Gluten-Sensitivität • Idiopathische Armplexusneuritis (neuralgische Schulteramyotrophie = Parsonage-Turner-Syndrom) • Idiopathische Beinplexusneuritis

Tab. 96.2 Vaskulitisassoziierte Polyneuropathien und ihre Häufigkeit.

Riesenzellarteriitis	14%
Takayasu-Arteriitis	Selten
Polyarteriitis nodosa	50–75%
Hepatitis B oder C	19%
Kawasaki-Syndrom	Ungewöhnlich
Wegener-Granulomatose	11–40%
Churg-Strauss-Syndrom	50–75%
Mikroskopische Polyangiitis	10–20%
Schoenlein-Henoch-Purpura	Nicht beschrieben
Essenzielle kryoglobulinassozierte Vaskulitis	7–60%
Kutane leukozytoklastische Vaskulitis	Nicht beschrieben
Rheumatoide Arthritis	1–21,5%
Rheumatoide Arthritis + systemische Vaskulitis	40–75%
Lupus erythematoses	6–21%
Sjögren-Syndrom	10–23%
Sklerodermie	14%
HIV-Infektion	2%
Lyme-Borreliose (Bannwarth-Syndrom ¹)	2%
Sarkoidose	Selten

¹ Das Bannwarth-Syndrom ist pathogenetisch eine sekundäre Vaskulitis des peripheren Nervensystems.

Tab. 96.3 Exotoxische Polyneuropathien und ihre Auslöser.

Medikamente (Auswahl)		
• Amiodaron • Amitriptylin • Amphotericin B • Bortezomib • Carbimazol • Chloramphenicol • Chloroquin • Chlorprotixen • Cimetidin • Cisplatin • Cromoglicinsäure • Cytarabin • Dapson • Diamidine • Diphenylhydantoin • Disulfiram • Enalapril • Ethambutol • Ethionamid • Ethoglucid	• Gentamicin • Gluthemid • Gold • halogenierte Hydroxychinoline • Hydralazin • Imipramin • Indometacin • INH • Lachgas • Linezolid • Lithium • Methaqualon • Methimazol • Methylthiouracil • Metronidazol • Mutterkornalkaloide • Natriumzyanat • Nialamid • Nitrofurane • Nitroimidazol	• Nucleosid-Analoga (ddI, ddC, d4T, 3TC) • Penicillin • Perhexilinmaleat • Procarbazin • Propylthiouracil • Rituximab • Statine • Stavudin • Streptomycin • Sulfonamide • Sultiam • Suramin • Taxol • Thalidomid • Trichloräthylen • Tumor-Nekrose-Faktor-Blocker • Vidarabinphosphat • Vinblastin • Vincristin • Vitamin B ₆
Umweltgifte, Gewerbegifte, Genussmittel (Auswahl)		
• Acrylamid • Alkohol • Alkylphosphate • Arsen • Benzol • Blei • Cyanide • DDT • Dichlorbenzol	• Dinitrophenol • Dimethylaminopropionitril (DMAPN) • Doxorubicin 2,4-D • Ethylenoxid • Heroin • Hexacarbone • Hexachlorophen • Iminodipropionitril (IDPN) • Methylbromid	• Pentachlorphenol • polychlorierte Biphenyle • Quecksilber • Schwefelkohlenstoff • Tetrachlorkohlenstoff • Thallium • Triethylzinn • Triarylphosphat • Zinkpyridinethion

96.2 Diagnostische Voraussetzungen

Die Unterscheidung zwischen primär axonaler Läsion und Myelinscheiden-schädigung erfolgt über elektroneuro- und myographische sowie morphologische Untersuchungen (> Abb. 96.1).

96.3 Allgemeine Behandlungsrichtlinien

Grundsätzlich gilt

Bei den meisten Polyneuropathien handelt es sich nicht um eine eigenständige Erkrankung, sondern lediglich um eine **Organmanifestation** unter vielleicht vielen anderen, sodass sich die Therapie nach der Grundkrankheit richtet.

Wertung der Evidenzstärke

Im folgenden Beitrag wird die Evidenzstärke mit den folgenden Symbolen bezeichnet:

1. ↑ Wirksamkeit ist belegt durch mindestens eine valide klinische Studie
2. ↑↑ Wirksamkeit ist belegt durch mehrere valide klinische Studien oder Metaanalysen

3. ↔ keine Studien, die eine sichere positive oder negative Wirkung belegen
 4. keine Evidenz

Im Weiteren werden somit nur therapeutische Maßnahmen für Ätiologien abgehandelt, bei denen die Erkrankung des peripheren Nervensystems im Vordergrund steht und bei denen dafür spezielle Behandlungsmaßnahmen zu ergreifen sind. Darüber hinaus ergibt sich allerdings häufig die Notwendigkeit, speziell durch Funktionsstörungen der Nerven hervorgerufene Symptome thera-

Tab. 96.4 Endotoxisch-metabolische Polyneuropathien, unter Einschluss von Granulomatosen und malignen Prozessen mit Infiltration und Kompression der Nerven und chronisch-hereditären Verlaufsformen.

Stoffwechseländerungen	Schwangerschaft
Stoffwechselerkrankungen und Endokrinopathien	<ul style="list-style-type: none"> • Akromegalie • Amyloidose • Diabetes mellitus • Hypoglykämie • Hypothyreose • Porphyrrie • Urämie
Mangelernährung	<ul style="list-style-type: none"> • Beri-Beri (Vitamin-B₁-Mangel) • Gastroenteropankreatogene Malabsorption • Hungerdystrophie • Vitamin B₁₂ • Vitamin B₆ • Vitamin E
Paraneoplastische Syndrome	<ul style="list-style-type: none"> • Leukämie • Maligne Retikulosen • Morbus Hodgkin • Vor allem bei Karzinomen der Lunge, des Magens, der Mammae und der femininen Genitalorgane
Paraproteinämie	<ul style="list-style-type: none"> • Kryoglobulinämie • Morbus Waldenström • Plasmozytom
Infiltrierende Prozesse	<ul style="list-style-type: none"> • Leukämien • Maligne Retikulosen • Meningiosis blastomatosa • Morbus Boeck • Morbus Hodgkin • Polyzythämie (?)
Chronisch-hereditäre Verlaufsformen	<ul style="list-style-type: none"> • Adrenomyeloneuropathie • Amyloidose: Paramyloidose oder primäre Amyloidose • Bassen-Kornzweig-Syndrom • Cockayne-Syndrom • Familiäre rezidivierende polytope Neuropathie (tomakulöse Neuropathie) • Hereditäre motorisch-sensible Neuropathien (HMSN) • Hereditäre neuralgische Schulteramyotrophie • Hereditäre sensible autonome Neuropathien (HSAN) • Louis-Bar-Syndrom • Metachromatische Leukodystrophie • Morbus Fabry • Morbus Krabbe • Refsum-Syndrom (Heredopathia atactica polyneuritiformis) • Riesenaxonneuropathie • Tangier-Erkrankung

Tab. 96.5 Manifestationstypen (MT) der PNP.

Symmetrische Manifestationstypen	<ul style="list-style-type: none"> • Symmetrisch-sensibler MT: distal betonte sensible Reizerscheinungen und Ausfälle sowie Reflexstörungen • Symmetrisch-paretischer MT: zusätzlich oder vorwiegend distal oder proximal betonte motorische Ausfälle
Asymmetrische Manifestationstypen	<ul style="list-style-type: none"> • Mononeuropathia multiplex: sich an das Ausbreitungsgebiet einzelner oder mehrerer Nerven haltende sensomotorische Ausfälle • Schwerpunkt-PNP: zusätzlich symmetrisch angeordnete Störungen als Basismuster

Tab. 96.6 Zuordnung bestimmter PNP-Ätiologien zu spezifischen Manifestationstypen.

Polyneuropathien mit symmetrisch-sensiblen Manifestationstyp	<ul style="list-style-type: none"> • Im Beginn ihrer Symptomatik der größte Teil der toxischen Polyneuropathien einschließlich der Alkohol-PNP sowie der nephrogenen PNP • PNP bei Sjögren-Syndrom • Sensibles Kernsyndrom der diabetischen PNP • Vitamin-B-Mangel-Polyneuropathien • Paraneoplastische sensible PNP (Denny-Brown) • Hereditäre sensible autonome Neuropathien (HSAN)
Polyneuropathien mit symmetrisch-paretischem Manifestationstyp	<ul style="list-style-type: none"> • GBS, CIDP sowie durch virale oder bakterielle Infekte bedingte Polyradikuloneuritiden • Im fortgeschrittenen Stadium die meisten toxischen PNP unter Einschluss der Alkohol-PNP und nephrogenen PNP • Chloroquin-, Gold-, Imipramin-PNP • Porphyrrien • Paraneoplastische sensomotorische PNP • Diabetische PNP (kleiner Anteil) • Kollagenosen (teilweise) • Hereditäre motorisch-sensorische Neuropathien (HMSN) • Amyloidosen
Polyneuritiden und Polyneuropathien mit asymmetrischen Manifestationstypen	<ul style="list-style-type: none"> • Allergische Granulomatose • Arteriitis temporalis, hypereosinophiles Granulom • Bannwarth-Syndrom • Bleipolyneuropathie • Brucellosen • Diabetische PNP (diabetische Amyotrophie) • Encephalitis epidemica • Hereditäre neuralgische Schulteramyotrophie • Herpes zoster • Idiopathische Arm- bzw. Beinplexusneuritis • Infiltrative Prozesse • Intoxikationskomata • Ischämische Neuropathien • Kollagenosen, rheumatoide Arthritis • Kryoglobulinämie • Lepra • Leptospirosen • Lues • Morbus Waldenström • Masern • Mononukleose • Mumps • Neuralgische Schulteramyotrophie • Neurolymphomatose • Polyzythämie • Rickettsiosen • Salmonellosen • Sarkomatose • Serogenetische Polyneuritis • Vaskulitische PNP

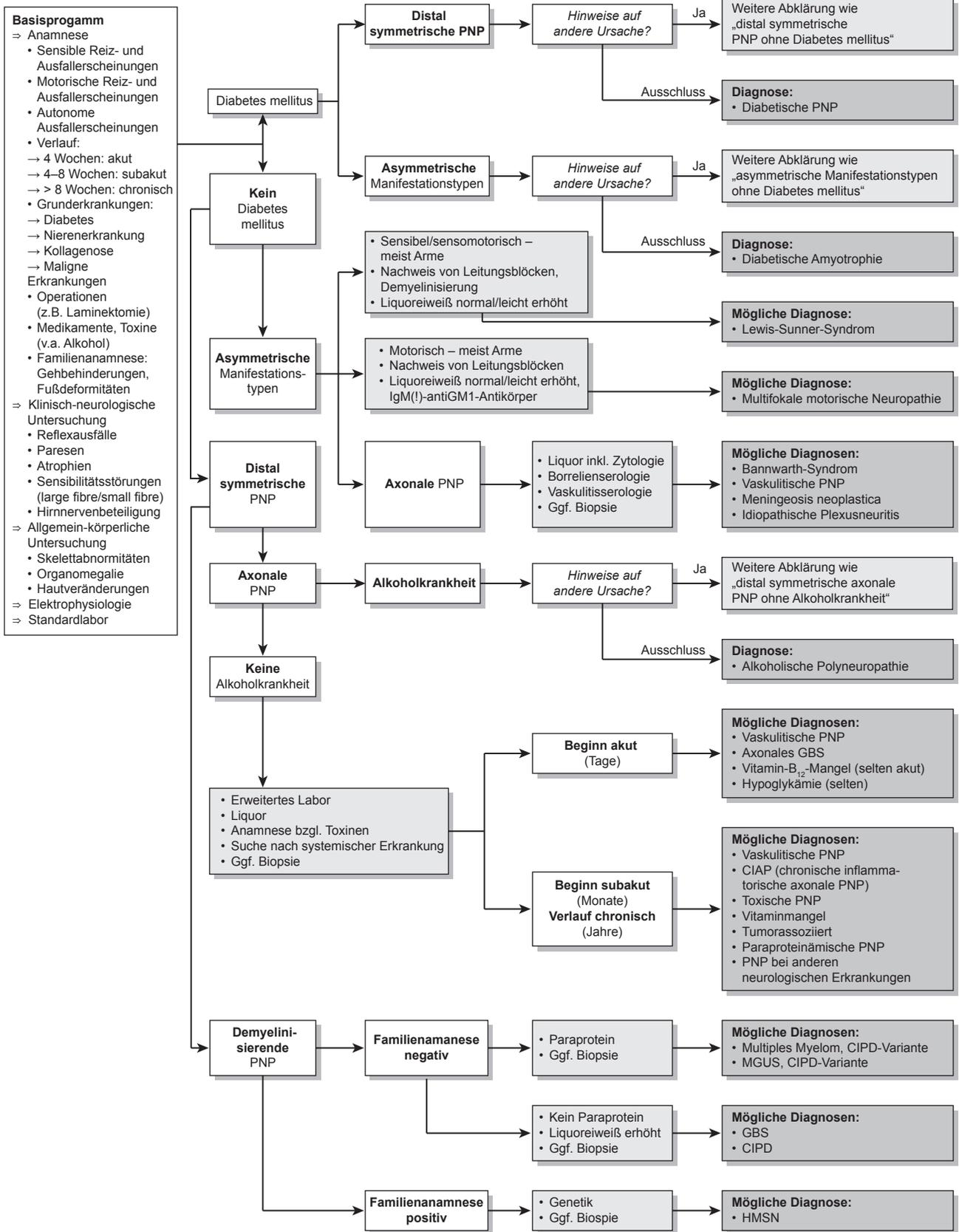


Abb. 96.1 Die Abbildung zeigt ein Flussdiagramm zur differenzialdiagnostischen Abklärung einer Polyneuropathie (modifiziert nach Leitlinien der DGN, Heuß et al. 2008).

peutisch anzugehen. In erster Linie handelt es sich dabei um sensible (Parästhesien, Schmerzen) und motorische (Krampfi) Reizer-scheinungen.

In > Tab. 96.7 sind die medikamentösen Therapieoptionen zu-sammengfasst, wobei die Evidenz vorwiegend auf Studien zur diabetischen Polyneuropathie beruht.

Tab. 96.7 Behandlungsmaßnahmen bei neuropathischen Schmerzen.

Substanz	Evidenz ¹	Zugelassen	Tagesdosis [mg]	Nebenwirkungen (Auswahl)
Antidepressiva: SSRI	↔	Nein		
Antidepressiva: trizyklische • Amitriptylin • Clomipramin • Desipramin • Imipramin	↑↑	Ja	<ul style="list-style-type: none"> • (10–)25–75 • (10–)25–150 • (10–)25–75 • (10–)25–75 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticholinerge Wirkungen • Sedierung • Orthostatische Dysregulation • Senkung der Krampfschwelle • Leberenzymanstieg Cave: bei Prostatahypertrophie und Glaukom!
Antiphlogistika, nichtsteroidale	↔	Ja		
Cannabinoide	↔	Nein		
Capsaicin-Pflaster 8% (179 mg) (Maihörner u. Heskamp 2013)	↑	Ja	30 Min. Füße; 60 Min. andere Stellen; max. 4 Pflaster gleichzeitig; ggf. Vorbehandlung mit Lidocain-Gel	<ul style="list-style-type: none"> • Vorübergehend Schmerz (im Mittel 3 d), Erythem Applikationsstelle • Anwendungszyklus bzw. Wirkdauer: 3 Mon.
Capsaicin-Creme	↑	Ja	0,025–0,01%, topisch 3–4 x/d	<ul style="list-style-type: none"> • Maximal 8 Wo. anwenden! • Hautbrennen zu Beginn Cave: Sensibilitätsstörungen
Carbamazepin	↔	Ja	200–1.200	<ul style="list-style-type: none"> • Hyponatriämie • Enzyminduktion • Blutbildveränderungen • Toxische Hepatopathie Cave: Regelmäßige Kontrollen der Leberwerte, des Blutbilds und der Elektrolyte sind nötig
Duloxetin	↑↑	Ja	120	<ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit • Erbrechen • Gewicht ↓
Gabapentin	↑	Ja	900–3.400	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Interaktionen (!) • Müdigkeit • Schwindel • Ödeme Cave: Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz
Lacosamid	–	Nein		
Lamotrigin	–	Nein		
Lidocain Hydrogel (TTS) ²	↔	Ja	12 h/d	Add-on-Therapie
α-Liponsäure	–	Ja	<ul style="list-style-type: none"> • 600 i. v., Kurzinfusion über 3 Wo. • Danach 600–1.800 p. o. 	Keine
Metamizol, Paracetamol	↔	Ja		
Mexiletin	–	Nein		
Morphin	↑↑	Ja		
Oxcarbazepin	–	Nein		
Oxycodon	↑↑	Ja	10–20	Add-on-Therapie
Pregabalin	↑↑	Ja	300–600	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Interaktionen (!) • Müdigkeit • Ödeme • Schwindel • Wirkung auf Schlaf und Angst
Tilidin + Naloxon	↔		100–400	
Topiramat	–	Nein		
Tramadol	↑↑	Ja	50–400	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotension • Übelkeit
Valproinsäure	↔	Nein		
Venlafloxin	↔	Nein		
Vitamine B, Benfotiamin	↔			
Zonisamid	↔	Nein		

¹ Evidenzen vorwiegend aufgrund von Studien bei der diabetischen Polyneuropathie: Baron 2009, Freynhagen u. Bennet 2009, Marchand et al. 2009, O'Connor 2009a und 2009b

² Zugelassen zur Therapie neuropathischer Schmerzen nach Zoster-Infektion

Adjuvant können zur Behandlung der schmerzhaften PNP **nicht medikamentöse Therapieverfahren** eingesetzt werden, z. B.

- transkutane Elektrostimulation (Hamza et al. 2000),
- hochfrequente Muskelstimulation (High Tone Electrical Muscle Stimulation, HTEMS; Reichstein et al. 2005, Humpert et al. 2009) und
- Akupunktur (Schröder et al. 2007).

Allgemeine Maßnahmen zur Behandlung der schmerzhaften Polyneuropathie einschließlich Burning-Feet-Syndrom sind kalte und warme **Extremitätenwickel** und **Wechselbäder**.

96.4 Behandlung spezifischer Probleme

Behandlungsmaßnahmen bei Krampi

Allgemeine Maßnahmen sind

- Wechselfußbäder vor dem Schlafengehen oder
- ein warmes Ganzkörperbad sowie die
- Dehnung der betroffenen Muskeln (v. a. der Wadenmuskeln).

Darüber hinaus kommt auch die **medikamentöse Therapie** in Betracht mit

- Magnesium,
- Chininsulfat oder Hydrochinin 200–400 mg vor dem Schlafengehen,
- Benzodiazepinderivate und
- Baclofen.

CAVE

! Bei einer **Behandlung mit Chinin** müssen die **Nebenwirkungen** beachtet werden:

- Thrombozytopenie
- Disseminierte intravasale Gerinnung
- Hämolytisch urämisches Syndrom

Lähmungen

Bei hochgradigen oder sogar kompletten Lähmungen sind **prophylaktische Maßnahmen** gegen Dekubitus, Nervendrucklähmungen, Muskelkontrakturen, Gelenkkontrakturen sowie gegen die Entwicklung von Thrombosen notwendig wie sie in > Tab. 96.8 zusammengefasst sind.

CAVE

! Bei **drohender Atemlähmung** ist der Patient auf einer **Intensivstation** zu überwachen.

Die **Indikation zur Respiratorbeatmung** – zunächst über einen endotrachealen Nasentubus und später über eine Tracheotomie – ergibt sich bei einem

- Abfall der Vitalkapazität < 40% der Norm oder < 15 ml/kg KG,
- Anstieg des CO₂-Partialdrucks auf > 45 mmHg und einem
- Absinken des O₂-Partialdrucks auf < 60–70%.

PNP-Patienten auf der Intensivstation

Weitere Behandlungsmaßnahmen bei intensivpflichtigen PNP-Patienten sind

- bei Schluckstörungen eine Ernährung über Nasen-Magen-Sonde, evtl. über PEG.
- bei Blasenstörungen mit Harnverhalt möglichst 2 ×/d eine Katheterisierung.

! Dauerkatheter sollten vermieden werden!

- Bei einer Kardioneuropathie mit Herzrhythmusstörungen ist ein kardialer Bedarfsschrittmacher indiziert.

Tab. 96.8 Prophylaktische Maßnahmen bei schweren Lähmungen.

Dekubitus	<ul style="list-style-type: none"> • Abpolsterung, z. B. mit Schaumgummi oder Watte, vorstehender Knochenpartien wie Fersen, Knöchel, Hüften, Beckenkamm, Kreuzbein, Schulterblätter, Ellenbogen • Regelmäßige Umlagerung • Lokale Hautpflege • Eventuell Dekubitus-Matratzen (luft- oder flüssigkeitsgefüllte Matratzen)
Nervendruckläsionen	Polsterung der Stellen, an denen die peripheren Nerven oberflächlich liegen und/oder ungeschützt einem Knochen anliegen, v. a. N. peroneus am Fibulaköpfchen, N. ulnaris im Sulcus nervi ulnaris und N. radialis am Oberarm
Muskelkontrakturen	<ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung von Überstreckung bzw. Dauerverkürzung von Muskeln; deshalb besonders wichtig: Bettkasten, damit die Füße rechtwinklig stehen • Knierolle und Extensionsvorderarmschiene: 20° Hyperextension im Handgelenk bei leicht gebeugten Fingern!
Gelenkkontrakturen	<ul style="list-style-type: none"> • Frühzeitige passive Bewegung aller Gelenke möglichst unter Vermeidung von Schmerzen • In Ruhe Lagerung in Mittelstellung • Schultergelenk in Abduktionsstellung, Ellenbogen-, Hüft- und Kniegelenk in leichter Beugehaltung, Sprunggelenke in 90°-Stellung der Füße zum Unterschenkel
Thromboseprophylaktische Maßnahmen	<ul style="list-style-type: none"> • Frühzeitige Streichmassage und passive Durchbewegung • Wickeln der Extremitäten mit elastischen Binden in Ruhe • Medikamentös: Clexane 1 × 20 mg/d s.c. gewichtsunabhängig; bei hohem Risiko, z. B. früherer Thrombembolie, Clexane 1 × 40 mg/d s. c. gewichtsunabhängig • Bei verzögertem Beginn der antithrombotischen Therapie oder bei Erstmanifestation einer Lungenembolie kann auch eine Klippung der unteren Hohlvene oder die Anlegung eines Venenschirms nach Mobin-Uddin notwendig werden

96.5 Therapie bei Polyneuritiden und Polyradikuloneuritiden

96.5.1 Immunvermittelte Polyneuritiden

Akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (AIDP), synonym: Guillain-Barré-Syndrom (GBS bzw. akute/subakute Neuritis)

Grundsätzlich stehen für die Therapie des akuten Guillain-Barré-Syndroms (GBS, akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis, AIDP) zwei gleichwertige Formen von **Immuntherapie** zur Verfügung: die **intravenöse Gabe von Immunglobulinen** (IVIg) und die **Plasmapherese** (> Tab. 96.9), wobei die Erstere wegen der leichteren Handhabung vorzuziehen ist.

Als Faustregeln gilt

- Die Kombination beider Methoden bringt keinen besseren Therapieerfolg.
- **Kortikosteroide**, auch nicht in Kombination, haben **keinen therapeutischen Effekt**.

Die **IVIg-Behandlung** scheint bei Patienten mit fehlenden Hirnnervenstörungen und rein motorischen Ausfällen auf dem Boden vorwiegend axonaler Schädigung, oft in Verbindung mit dem Nachweis von Antikörpern gegen *Campylobacter jejuni*, der Plasmapherese überlegen zu sein.

Bei Bedarf ist die Wiederholung der angewandten Methode möglich oder auch ein Wechsel bei Therapieresistenz bzw. bei Rezidiv nach anfänglicher Symptomverbesserung.

CAVE

! Patienten mit GBS sollten grundsätzlich nur in Kliniken behandelt werden, die über eine Möglichkeit zur **intensivmedizinischen Behandlung** verfügen.

Kriterien die eine **Überwachung bzw. Behandlung** auf einer **Intensivstation** bei Patienten mit GBS notwendig machen sind

- eine schnell aufsteigende Tetraparese mit Schluckstörungen,
- eine Aspirationspneumonie,
- ein Abfall der Vitalkapazität auf 40% des Normalwerts,
- ein schwacher Hustenstoß, starke Verschleimung,
- autonome Störungen (stark fluktuierende RR- und Pulswerte, Herzarrhythmie, Blasen- und Darmentleerungsstörungen) sowie
- die Durchführung einer Plasmapherese-Behandlung.

Weitere allgemeine Behandlungsmaßnahmen sind > Tab. 96.7 und > Tab. 96.8 zu entnehmen.

Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP, seltener CIAP = chronische Polyradikuloneuritis)

Bei der **chronischen inflammatorischen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie** (CIDP) sind durch doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Studien **therapeutische Effekte** nachgewiesen worden für

- Kortikosteroide,
- IVIG- oder
- Plasmapherese.

Die **Behandlung** der selteneren **chronischen inflammatorischen axonalen Polyradikuloneuropathie** (CIAP), erfolgt wie bei CIDP (die Diagnose der CIAP wird nervenbiopsisch gestellt durch den Nachweis von endoneural vermehrt CD3-positiven PAN-T- und vermehrt CD8-positiven zytotoxischen T-Zellen im Sinne einer Neuritis bei ansonsten chronisch-axonaler Schädigung des peripheren Nervensystems).

Wegen der leichten Verfügbarkeit und aus Kostengründen ist nach Ausschluss von Kontraindikationen primär der Versuch einer **Kortisontherapie** zu empfehlen:

- Für die **Dauertherapie** ist eine möglichst niedrige Dosierung und Frequenz der Behandlungsserien zu beachten. Dies kann z. T. durch Zusatz von Immunsuppressiva, v. a. Azathioprin, evtl. mit dem Ziel des vollständigen Ersatzes, erreicht werden.
- Bei **Therapieversagen** der Kortikosteroidtherapie sind Behandlungsversuche mit Ciclosporin A, Cyclophosphamid sowie Mycophenolat-Mofetil, Interferon- α 2a, Interferon- β 1a und Etanercept vertretbar.
- **Methotrexat** ist **nicht wirksam**.

Kortikosteroide

Evidenz

↑↑.

Dosierung

- Beginn der Behandlung mit 1–1,5 mg/kg KG/d Prednisolon-äquivalent für ca. 4 Wo.; anschließend Reduktion um ca. 10 mg alle 2–4 Wo. in Anpassung an den klinischen Verlauf bis möglichst unter die Cushing-Schwelle oder
- Pulstherapie mit 250–1.000 mg/d für 3–5 d mit anschließender Umstellung auf orale Medikation und Reduktion wie zuvor.

Tab. 96.9 Therapie des Guillain-Barré-Syndroms (modifiziert nach Sommer et al. 2008).

Evidenz	Dosierung	Hauptkontraindikationen	Hauptnebenwirkungen
Intravenöse Gabe von Immunglobulinen (IVIg)			
↑↑	0,4 g/kg KG/d an 5 d	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline • Dekompensierte Herzinsuffizienz 	<ul style="list-style-type: none"> • Kopfschmerzen • Anaphylaktische Reaktion (selten, bei IgA-Mangel) • Erhöhung des Kreatininspiegels
Plasmapherese			
↑↑	5 Plasmapheresen über 1–2 Wo.	<ul style="list-style-type: none"> • Herzinsuffizienz • Akuter Infekt • Gerinnungsstörung 	<ul style="list-style-type: none"> • Parästhesien • Krampi • Kardiovaskuläre Komplikationen • Anaphylaxie gegen Albumin

- Monatliche Zyklen von 40 mg/d **Dexamethason** über jeweils 4 d (verglichen mit Dauertherapie beginnend mit 60 mg/d Prednisolon schnellere Besserung, Remission hält länger an, weniger Rückfälle, seltener NW; Eftimov et al. 2012).

Hauptkontraindikationen

- Unbehandelte Infekte
- Tuberkulose-Anamnese
- Magen-Darm-Ulzera
- Schwere Osteoporose
- Glaukom (relative Kontraindikation).

Hauptnebenwirkungen

- Hautatrophie
- Gewichtszunahme, Stammfettsucht
- Steroidakne
- Verzögerte Wundheilung
- Osteoporose
- Aseptische Knochennekrosen
- Glaukom
- Depressionen
- Euphorie
- Erhöhung des Thromboserisikos
- Diabetes
- Katarakt

Kontrollen und Vorsichtsmaßnahmen

Empfohlen werden

- Thromboseprophylaxe,
- Blutzuckerkontrollen,
- Magenschutz mit Protonenpumpenblockern, z. B.
 - Esomeprazol 20–40 mg/d,
 - Omeprazol 10–20 mg/d oder
 - Pantoprazol 20–40 mg/d,
- Osteoporoseprophylaxe, z. B. mit Kalziferol und Kalzium oder Bisphosphonaten sowie
- Osteodensitometrie (DEXA).

IVIg

Evidenz

↑↑.

Dosierung

- 0,4 g/kg KG an 5 d oder
- 1 × 1 g/kg KG an 2 d
- Wiederholung nach 3–6 Wo. für 1 d mit dem Versuch der Intervallverlängerung in Anpassung an den klinischen Verlauf.
- **Kontraindikationen und Nebenwirkungen:** > Tab. 96.9.

IVIg verglichen mit **Methylprednisolon** (an 4 d/Mon. je 0,5 g i. v.): Compliance unter IVIg deutlich besser, andererseits häufigere und länger anhaltende Remission unter Steroid (Nobile-Orazio et al. 2012).

Plasmapherese

Evidenz

↑↑.

Dosierung

- Beginn mit 4–6 Behandlungen in 2-tägigen Abständen mit 40–50 ml/kg KG.
- Wiederholungen in Anpassung an den klinischen Verlauf.
- **Kontraindikationen und Nebenwirkungen:** > Tab. 96.9.

Azathioprin

Evidenz

↔.

Dosierung

1–3 mg/kg KG, erwünschte Lymphozytensuppression auf 600–1.200/μl.

Hauptkontraindikationen

Kontraindikationen der Azathioprintherapie sind

- schwere Infekte,
- schwere Störungen der Leber- und Knochenmarkfunktion und
- Pankreatitis.

Warnhinweis

Bei gleichzeitiger Einnahme von **Allopurinol** Dosisreduktion auf 25%.

Hauptnebenwirkungen

- Knochenmarkdepression,
- Leukopenie,
- Übelkeit,
- Erbrechen und
- Leberfunktionsstörungen.
- Das Risiko für Lymphome und andere maligne Erkrankungen ist nach längerer Gabe (6–10 J.) erhöht.

Kontrollen und Bemerkungen

- Bei der Azathioprintherapie muss mit einer **Wirklatenz** von 2–6 Mon. gerechnet werden.
- Blutbild und Leberenzymkontrolle sollten initial 1–2 ×/Wo. erfolgen, ab der 9. Wo. monatlich.

Ciclosporin A

Evidenz

↔.

Dosierung

3–5 mg/kg KG/d.

Hauptkontraindikationen

- Schwere Infekte,
- maligne Tumoren,
- Nierenfunktionsstörungen und
- schwerwiegende Lebererkrankungen.

Hauptnebenwirkungen

- Nephrotoxizität (höhere Dosen),
- Infektrisiko erhöht,
- Hypertrichose,
- Tremor,
- Müdigkeit,

- Kopfschmerzen und
- Hypertonie.
- Das **Risiko für Lymphome und andere maligne Erkrankungen** ist nach längerer Gabe **erhöht**.

Kontrollen und Bemerkungen

- Bei der Therapie mit Ciclosporin A muss mit einer **Wirklatenz** von 2–4 Wo. gerechnet werden.
- Eine **Blutspiegelkontrolle** sollte 12 h nach der letzten Einnahme erfolgen.
- Regelmäßige **Blutdruckkontrollen** sind notwendig.
- ! **Cave: Keine grapefruihaltigen Nahrungsmittel** während der Therapie mit Ciclosporin A konsumieren.

Cyclophosphamid

Evidenz

↔.

Dosierung

- Pulstherapie: 600 mg/m² KOF in Abständen von 6–8 Wo.
- 1–2(–4) mg/kg KG/d p. o.

Hauptkontraindikationen

- Schwere Infekte,
- Nierenfunktionsstörung und
- akute hämorrhagische Zystitis.

Hauptnebenwirkungen

- Übelkeit,
- Erbrechen,
- Alopezie,
- Zystitis,
- bei länger dauernder Therapie Risiko für Blasenkarzinom,
- Knochenmarksuppression,
- Hepatotoxizität sowie
- sekundäre Amenorrhö bzw. Azoospermie.

Kontrollen und Bemerkungen

- Vor Infusion Bewässerung
- Antiemese 4 h vor und nach der Infusion mit 1 Amp. Mesna
- ! Die kumulative Höchstdosis von 30 g sollte nicht überschritten werden.

Mycophenolat-Mofetil

Evidenz

↔.

Dosierung

2 × 1.000 ml/d.

Hauptkontraindikationen

- Malignome und
- schwere Infekte.

Hauptnebenwirkungen

- Übelkeit,
- Erbrechen,
- Durchfälle,

- erhöhte Infektanfälligkeit und
- Knochenmarkdepression.

Warnhinweise

- Keine gleichzeitige Gabe von Azathioprin und von Medikamenten mit Wirkung auf den enterohepatischen Kreislauf.
- Keine Sonnenexposition.

Interferone

Evidenz

↔.

Dosierung

- Interferon-α2a
 - 6 Mio. IE 3×/Wo. für 1 Wo.,
 - dann 3 Mio. IE 3×/Wo. s. c.
- Interferon-β1a 30 mg/Wo. für 6 Mon. i. m.

Hauptkontraindikationen

- Hepatopathie jeglicher Genese,
- Nieren- und Knochenmarkstörungen und
- Depression.

Hauptnebenwirkungen

- Grippeähnliche Symptome,
- Hypothyreose,
- Hepatopathie und
- Depression.

C A V E

! Die Interferontherapie kann **Depressionen** auslösen.

Etanercept

Evidenz

↔.

Dosierung

2 × 25 mg/Wo. s. c.

Kontraindikationen

- Sepsis und
- akute Infektionskrankheit.

Nebenwirkungen

- Lokale allergische Reaktion und
- erhöhte Infektionsneigung.

96.5.2 Multifokale motorische Neuropathie einschließlich Lewis-Sumner-Syndrom

Bei der **multifokalen motorischen Neuropathie** (MMN) sind **IVIG Mittel der ersten Wahl** (> Tab. 96.9; ††). Nur für sie existieren positive Ergebnisse aus doppelblinden, randomisierten placebokontrollierten Studien.

Das **Lewis-Sumner-Syndrom** (LSS) und die Multifocal-Acquired-Sensory-and-Motor-Neuropathie (MADSAM) müssen kli-

nisch als die asymmetrischen Varianten der CIDP angesehen werden. Dabei ist die MADSAM-Neuropathie durch Demyelinisierung zusammen mit Leitungsblockierungen gekennzeichnet, das LSS hingegen durch Leitungsblockierungen für sich genommen. Das LSS und die MADSAM-Neuropathie sprechen im Gegensatz zur MMN auf Kortikosteroide an und sind wie eine CIDP zu behandeln:

- Die **Immunglobuline** können auch als **subkutane Infusionen** in die Bauchhaut appliziert werden: 2–3 \times /Wo., 12–24 g an insgesamt 4–8 Injektionsstellen bei gleichzeitig 2 laufenden Pumpen und einer Infusionsdauer von 2–4 h. **Evidenz:** \uparrow .
- Bei **Therapieversagen** der Immunglobulin-Behandlung ist **Cyclophosphamid** Mittel der zweiten Wahl. **Evidenz:** \uparrow .

Darüber hinaus gibt es positive Einzelfallberichte für

- **Ciclosporin**
- **Interferon- β 1a**
- **Rituximab** 375 mg/m² KOF/Wo. über 4 Wo.

Tab. 96.10 Therapiemöglichkeiten bei paraproteinämischen PNP, Amyloid-PNP (modifiziert nach Eberhardt und Koeppen 2007).

Therapiemöglichkeiten	Evidenz
Plasmozytom	
<ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroide • Melphalan oder • Cyclophosphamid (+ Prednison) 	\uparrow
<ul style="list-style-type: none"> • Bei Therapieversagen: Behandlungsversuch mit Plasmapherese oder IVIG • Stammzelltransplantation 	\leftrightarrow
Morbus Waldenström	
<ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroide • Cladribin • Fludarabin • Chlorambucil (+ Prednison) • Interferon-α • Rituximab • Stammzelltransplantation 	\uparrow bis \leftrightarrow
Osteosklerotisches Myelom/POEMS	
<ul style="list-style-type: none"> • Resektion • Bestrahlung • Melphalan + Prednison • Cyclophosphamid • Stammzelltransplantation 	\uparrow bis \leftrightarrow
Amyloidose AL (AA)	
<ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroide • Melphalan + Kortikosteroide • Stammzelltransplantation 	\leftrightarrow
Amyloidose TTR	
<ul style="list-style-type: none"> • 20 mg Tafamidis-Meglumin 1 \times/d im Stadium 1 • Lebertransplantation 	$\uparrow\uparrow$ \uparrow
Kryoglobulinämie	
<ul style="list-style-type: none"> • Plasmapherese • Kortikosteroide • Cyclophosphamid • Interferon-α2a • Rituximab 	\uparrow bis \leftrightarrow
Lymphome (CLL, NHL)	
<ul style="list-style-type: none"> • Plasmapherese • Kortikosteroide • Cyclophosphamid • Chemotherapie 	\uparrow bis \leftrightarrow

Eine Zugabe von Mycophenolat-Mofetil oder Rituximab zu IVIG scheint keine Einsparung von IVIG zu erbringen.

96.5.3 Paraproteinämische Polyneuropathien

Grundsätzlich gelten für die Behandlung der PNP bei Plasmozytom, Morbus Waldenström, osteosklerotischem Myelom/POEMS, Amyloidosen, Kryoglobulinämie und Lymphome die Behandlungsrichtlinien der **Grunderkrankung** ($>$ Tab. 96.10). Die therapeutischen Möglichkeiten bei Polyneuropathien, die mit IgG- oder IgA-monoklonalen Gammopathien unklarer Signifikanz assoziiert sind (MGUS), sind in $>$ Tab. 96.11 aufgeführt.

Als Faustregel gilt

Mit IgG- oder IgA-monoklonalen Gammopathien unklarer Signifikanz (MGUS) assoziierte PNP vom CIDP-Typ sprechen besser auf **Immuntherapien** an als IgG-MGUS-PNP vom axonalen Typ sowie als IgM-MGUS-PNP.

96.5.4 Erregerbedingte Polyneuritiden

Virusbedingte Polyneuritiden

HIV-assoziierte Polyneuritiden

Die mit HIV-Infektionen assoziierten PNP manifestieren sich unterschiedlich und erfordern deshalb neben der Behandlung der Grunderkrankung auch unterschiedliche Therapiestrategien.

- Eine Manifestation als **Guillain-Barré-Syndrom** wird wie dieses behandelt ($>$ Tab. 96.9).
- Eine Manifestation als **CIDP** wird ebenfalls dementsprechend therapiert Immunvermittelte Polyneuritiden $>$ Kap. 96.5.1.

Tab. 96.11 Therapiemöglichkeiten bei mit MGUS assoziierten PNP.

Krankheitstyp	Evidenz	Therapiemöglichkeiten
IgG- und IgA-MGUS-PNP vom CIDP-Typ	\uparrow	<ul style="list-style-type: none"> • Wie chronische Neuritis: $>$ Kap. 96.5.1 • Alternative: modifiziertes Alexanian-Schema
IgM-MGUS-PNP	\uparrow bis \leftrightarrow	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsversuch mit IVIG bzw. Plasmapherese empfehlenswert • Alternative: modifiziertes Alexanian-Schema • Anti-MAG+ \rightarrow Rituximab
MGUS-PNP vom axonalen Typ	\leftrightarrow	<ul style="list-style-type: none"> • Modifiziertes Alexanian-Schema • Plasmapherese • Cyclophosphamid • Plasmapherese kombiniert mit Cyclophosphamid • Rituximab • Chlorambucil

Dosierungen modifiziertes Alexanian-Schema:

- Melphalan 0,15 mg/kg KG/d p. o. + Prednison 60 mg/d für 7 d mit 4–6 Wochenzyklen
- Cyclophosphamid-Pulstherapie 600 mg/m² KOF in Abständen von 4–8 Wo., evtl. + Prednisolon
- Rituximab 375 mg/m² KOF/Wo. für 4 Wo.
- Chlorambucil 0,1–0,2 mg/kg KG/d p. o.
- Fludarabin 5 \times 25 mg/m² KOF alle 4 Wo.

- Bei einer **distal axonalen, sensiblen, schmerzhaften PNP** kommen symptomatische Behandlungsmaßnahmen in Betracht, insbesondere zur Reduktion der neuropathischen Schmerzen (> Tab. 96.7).
- Die Behandlung einer **vaskulitischen PNP** folgt den in > Kap. 96.6 beschriebenen Richtlinien.
- Bei einer HIV-Infektion kommen häufig erschwerend **opportunistische Infektionen**, z. B. durch das Zytomegalievirus oder Herpes zoster, hinzu, die ihrerseits PNP auslösen können. Sie werden nach den Therapieoptionen der entsprechenden Erreger behandelt (s. u.).
- Auch die **medikamentöse HIV-Therapie** kann PNP auslösen, so etwa die Nukleosid-Analoga (ddL, ddC, d4T, 3TC). Hier muss eine Reduktion oder ein Absetzen der toxischen Substanzen in Betracht gezogen werden.

Hepatitis A, B, C, D, G

Eine Mononeuropathia multiplex bei hepatitisassoziierter Vasculitis, GBS oder CIDP kann mit **Interferon-α2a, evtl. in Kombination mit Kortikosteroiden** behandelt werden (Evidenz: ↑).

Zu den **Nebenwirkungen** > Kap. 96.5.1.

Herpes zoster

Hier manifestiert sich die PNP als segmentale Radikulitis, meist thorakal oder am N. trigeminus oder als GBS.

- Bei **immunkompetenten Patienten** werden eingesetzt:
 - Valaciclovir 3 × 1.000 mg/d p. o. für 7 d
 - oder
 - Famciclovir 3 × 250–500 mg/d p. o. für 7 d
 - Evidenzgrad für diese Therapie: ↑↑.
- Bei **immungeschwächten Patienten** wird Aciclovir gegeben in einer Dosierung von 3 × 5–10 mg/kg KG/d i. v. für 7–10 d. Evidenz: ↑.

Bei **Aciclovir-Resistenz** kommt Foscarnet infrage mit 40 mg/kg KG, alle 8 h i. v. für mind. 2 Wo.

! Bei **Niereninsuffizienz** ist eine Dosisanpassung der antiviralen Therapie erforderlich.

! **Immungeschwächte Kontaktpersonen** sollten mitbehandelt werden. Hierfür stehen zur Verfügung:

- Varicella-Zoster-Immunglobulin 12,5 E/kg KG i. v. oder
- Aciclovir 40–80 mg/kg KG/d p. o. für 7 d.

Mononukleose

PNP bei einer Mononukleose beruhen auf einer Hirnnervenläsion oder manifestieren sich als Mononeuritis multiplex oder Armplesusneuritis sowie als GBS. Im Vordergrund steht die **symptomatische Therapie** (> Tab. 96.7).

Zytomegalie

Das Zytomegalievirus (CMV) kann eine lumbosakrale Polyradikulitis, eine Mononeuritis multiplex oder ein GBS hervorrufen. Häufig findet man diese Manifestationen bei immunsupprimierten Patienten.

Zum Einsatz kommen zunächst

- Ganciclovir 2 × 5 mg/kg KG/d langsam i. v. für 2 Wo. oder
- Foscarnet 2 × 90 mg/kg KG/d langsam i. v. für 2–3 Wo.

Danach folgt eine Erhaltungstherapie mit Ganciclovir 5 mg/kg KG/d i. v. oder Foscarnet 90 mg/kg KG/d i. v.

Nebenwirkungen

• Ganciclovir:

- Knochenmarkdepression,
- Übelkeit,
- Erbrechen und
- Kopfschmerzen.

! Zu **beachten** ist die **Inkompatibilität** von Ganciclovir mit Imipenem und Zidovudin.

• **Foscarnet:** Bei Foscarnet ist die Inkompatibilität mit Aminoglykosiden, Ciclosporin, Radiokontrastmitteln und Pentamidin zu beachten.

Evidenz: ↑.

Durch bakterielle Infektionen bedingte Polyneuritiden

Als Faustregel gilt

- Die Behandlung der durch bakterielle Infektionen bedingten PNP richtet sich nach der **Antibiotikaempfindlichkeit** der die PNP verursachenden Erreger.

Die im Folgenden dargestellten Behandlungsoptionen sind modifiziert nach Jaspert-Grehl und Grehl 2007.

Botulismus

Beim Botulismus entstehen GBS-artige Symptome durch die Hemmung der Acetylcholinfreisetzung an der neuromuskulären Endplatte.

Eine Clostridium-botulinum-Infektion erfordert eine **Intensivtherapie**. **Adjuvante Mittel** sind Magenspülung und hohe Einläufe. **Evidenz:** ↑.

Nur bei **schweren Fällen** wird Antitoxin vom Pferd eingesetzt (250 ml i. v.).

CAVE

! Beim Einsatz von **Pferde-Antitoxin** besteht die **Gefahr einer Anaphylaxie**. Das Präparat muss vorher intrakutan oder konjunktival getestet werden.

Diphtherie

Diphtherie kann zu einer **PNP mit Hirnnervenbeteiligung** führen. Therapeutisch angezeigt ist

- **Diphtherie-Antitoxin vom Pferd** bei einer Infektion < 48 h (250 U/kg KG i.m.) sowie
- **Antibiotika** im Frühstadium.

Evidenz: ↔.

Lepra

Entsprechend des **Immunstatus des Patienten** kann sich die Lepra in drei unterschiedlichen Formen manifestieren:

- Bei guter Abwehrlage kommt es zu einer tuberkuloiden Lepra.
- Bei schlechter Abwehrlage entwickelt sich die lepromatöse Lepra.

- Eine intermediäre Form wird als dimorphe Lepra bezeichnet. Die Antibiotikatherapie erfolgt mit **Dapson** 100 mg/d für 6 Mon. plus **Rifampicin** 600 mg alle 4 Wo.

Evidenz: ↔.

! Nach **Beendigung** der Behandlung ist eine mindestens **2-jährige Überwachung** nötig.

Mykoplasmeninfektion

Die PNP bei Mykoplasmeninfektion äußert sich als **GBS**.

Die Behandlung erfolgt mit

- Erythromycin 4 × 500 mg/d i. v. für 2–3 Wo. oder
- Doxycyclin 200 mg/d p. o. oder
- Clarithromycin 2 × 500 mg/d p. o.;
- eventuell in Kombination mit Prednison 500 mg i. v. für 5 d.

Evidenz: ↑ bis ↔.

Hauptnebenwirkungen

- Allergische Hautreaktionen,
- Übelkeit und
- Erbrechen.

! Die **Inkompatibilität** der Antibiotikatherapie u. a. mit Carbamazepin, CSE-Hemmern, Ergotamin und Theophyllin ist zu **beachten**.

Neuroborreliose

Die Neuroborreliose erscheint im Stadium II als **Bannwarth-Syndrom** (lymphozytäre Meningitis mit Poly[radikulo-]neuritis) oder im Stadium III als PNP bei **Akrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer**.

Die antibiotische Behandlung erfolgt für jeweils 14 d und 21 d im Stadium III mit

- Doxycyclin 2–3 × 100 mg/kg KG p. o.
- Ceftriaxon 1 × 2 g/d i. v. oder
- Defotaxim 3 × 2 g/d i. v. oder
- Penicillin G 18–24 Mio. E/d i. v.

Evidenz: ↑.

! Eine **antibiotische Behandlung unspezifischer Symptome** bei lediglich erhöhtem Antikörpertiter im Serum ist nicht indiziert.

Neurobrucellose, Morbus Bang

Die **Neurobrucellose** äußert sich als Radikuloneuritis mit Hirnnervenbeteiligung, bei 2–5% der Patienten auch als Mononeuritis multiplex, distal-symmetrische PNP mit subakutem bis chronischem Verlauf.

Die Behandlung erfolgt zunächst mit Doxycyclin 200 mg/d p. o. plus Rifampicin 600 mg/d p. o. plus Ceftriaxon 1 × 2 g/d i. v. für mind. 4 Wo., dann in Abhängigkeit vom klinischen und Liquorbefund weiter mit Doxycyclin plus Rifampicin für 3–6 Mon.

Evidenz: ↔.

96.5.5 Allergische immunogene Polyneuropathien

Hierzu zählen die

- neuralgische Schulteramyotrophie (Parsonage-Turner-Syndrom),

- idiopathische Armplexusneuropathie,
- idiopathische Beinplexusneuropathie (akute lumbosakrale Plexopathie) sowie die
- Neuropathie assoziiert mit Gluten-Sensitivität.

Bei diesen Polyneuropathieformen gibt es **keine evidenzbasierten Therapiestudien**.

Pragmatisch ist ein **Behandlungsversuch mit Kortikosteroiden** zu empfehlen, entweder oral, z. B. Prednison 60–100 mg/d in absteigender Dosierung, oder als Impulstherapie mit 50–100 mg i. v. für 3–5 d und dann absteigende orale Therapie.

Bei der **Beinplexusneuropathie** gibt es Hinweise, dass auch eine **IVIG-Therapie** effektiv sein könnte.

Ansonsten ist vor allem eine **symptomatische Schmerztherapie** angebracht (> Tab.96.7), wobei auch ein Behandlungsversuch mit Ibuprofen oder Diclofenac in Betracht kommt.

Bei der **glutensensitiven Polyneuropathie** ist eine streng glutenfreie Diät einzuhalten. Bei Fortschreiten der Erkrankung – besteht eine Mikrovaskulitis?, evtl. Biopsie – kann Prednison eingesetzt werden, initial 1,5–2,5 mg/kg KG/d p. o.

96.6 Therapie bei vaskulitisch bedingten Polyneuropathien

Eine **vaskulitische PNP bei systemischer Vaskulitis** wird i. d. R. mit einer **Kombinationstherapie** bestehend aus Kortikosteroiden, beginnend mit 1–1,5 mg/kg KG, und Cyclophosphamid behandelt.

Zuerst erfolgt hierbei bei niedrigerer kumulativer Dosis und entsprechend weniger Nebenwirkungen eine **intravenöse Puls-therapie mit Cyclophosphamid** 600 mg/m² KOF in Abständen von 4–8 Wo. Alternativ sollte insbesondere bei schweren Verläufen oral mit 2 mg/kg KG behandelt werden.

Zum **Erhalt der Remission** können Cyclophosphamid (Fauci-Schema), Azathioprin oder Methotrexat eingesetzt werden.

CAVE

! Unter Behandlung mit **Cyclophosphamid** ist eine **Empfängnisverhütung zu gewährleisten** und **Männer** müssen über die Möglichkeit einer **Samenspende** aufgeklärt werden, denn bereits bei einer kumulativen Dosis von > 6 g/m² besteht ein irreversibles Infertilitätsrisiko von über 50%.

Im Gegensatz dazu kann bei der **nichtsystemischen vaskulitischen Neuropathie (NSVN)** zunächst eine **Monotherapie mit Kortikosteroiden** ausreichend sein (> Tab.96.12).

Über die **Initialdosis** bei Monotherapie mit Kortikosteroiden bei NSVN gibt es keine evidenzbasierten Daten. Üblich sind Schemata, die mit 1–1,5 mg/kg beginnen und solche, die über 3–5 d eine Infusionstherapie mit 250–500(–1.000) mg/d Methylprednison vorsehen.

Danach erfolgt eine Reduktion bis auf eine **Erhaltungsdosis**, deren Höhe vom Therapieerfolg abhängig gemacht wird.

Da i. d. R. zum Erhalt der Remission oder Teilremission die Therapie mit Kortison über längere Zeit erforderlich ist, kann zur Kortikosteroidreduktion und -einsparung ein zweites immunmodulierendes Medikament eingesetzt werden, nämlich Azathioprin oder Methotrexat.

Tab. 96.12 Therapie der nichtsystemischen vaskulitischen Neuropathie, NSVN (modifiziert nach Kissel 1992 sowie Gold und Toyka 2001).

Initialtherapie	Erhaltungstherapie
NSVN	
<ul style="list-style-type: none"> • Zunächst GC*-Monotherapie 1–1,5 mg/kg KG/d • Gegebenenfalls GC*-Stoßtherapie 250–500(–1.000) mg/d i. v. über 3–5 d 	<ul style="list-style-type: none"> • GC über Wo. bis Mon. langsam reduzieren • Umstellen auf alternierende Gabe Azathioprin (AZA) oder Methotrexat (MTX) zur Dosisreduktion der GC
Progression oder Übergang in systemische Vaskulitis	
<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzlich MTX 10–25 mg/Wo. oder • Cyclophosphamid: Induktionsschema mit Cyclophosphamid 350 mg/m² KOF an 3 aufeinanderfolgenden Tagen 	<ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamid für 3–6 Mon. 600 mg/m² KOF in Abständen von 6–8 Wo. bzw. 2 mg/kg KG/d p. o. • Danach: AZA oder MTX
<ul style="list-style-type: none"> • Gegebenenfalls GC*-Stoßtherapie 500–1.000 mg/d i. v. über 3–5 d 	<ul style="list-style-type: none"> • MTX • AZA
* Methylprednisolon oder Prednison	

Als Faustregel gilt

- Die Behandlung der **vaskulitischen Neuropathie bei systemischer Vaskulitis** erfolgt kombiniert zytoreduktiv und mit **Steroiden**.
- Die Behandlung der **nichtsystemischen Vaskulitis** erfolgt zunächst mit einer **Steroidmonotherapie**.
- Die Behandlung der **vaskulitischen Neuropathie bei sekundärer Vaskulitis bei Infektion** (Bannwarth-Syndrom) erfolgt **antibiotisch**, bei **neuropathischen Schmerzen** vorübergehend für 1–2 Wo. **fakultativ zusätzlich Prednison** p. o.

96.7 Therapie bei toxischen Polyneuropathien**Als Faustregel gilt**

Die entscheidende Behandlungsmaßnahme bei den toxischen PNP ist die **Beendigung oder Reduktion der Exposition**. Das gilt auch für die **Alkohol-PNP!**

Das Auftreten von **INH-PNP** (Isonicotinsäurehydrazid) kann verhindert werden durch Zugabe von 50–100 mg/d Vitamin B₆.

CAVE

! **Hohe Dosen von Vitamin B₆** von > 2 g/d können selbst eine **PNP** hervorrufen.

Bei **Schwermetallvergiftungen** mit Arsen, Blei und Thallium gelten für die akute Vergiftung die entsprechenden Behandlungsrichtlinien. Bei Arsen- und Blei-PNP durch chronische Vergiftung kann man prinzipiell versuchen, die im Organismus gebundenen Metalle durch **Gabe von Chelatbildnern** zu mobilisieren und verstärkt zu eliminieren.

Als **Behandlungsmaßnahme** kommt in erster Linie die Gabe von **Penicillamin** in Betracht:

- In den ersten 4 d 4 × 250–500 mg/d;
- später die halbe Dosis, solange eine erhöhte Ausscheidung nachweisbar ist.

Arsen kann auch mit Dimercaprol – anfänglich 2,5–3 mg/kg KG alle 4 h i. m. für 2–5 d, danach weitere Dosierung je nach Ausscheidungsmenge des Arsens – mobilisiert und elimiert werden.

Blei kann ebenso mit Natrium-Kalziumedetat – 3–4 × 3–4 g/d i. v. bis zur Höchstdosis von 30 mg/kg KG für 5–7 Tage – mobilisiert und eliminiert werden.

Bei **Thallium-PNP** wird eine Behandlung mit Natriumjodidlösung zur Fällung im oberen Magen-Darm-Bereich – 100 ml einer 1-prozentigen Natriumjodidlösung über den Magenschlauch – oder alternativ die Gabe von Eisen-III-Hexacyanoferrat (II) – Berliner Blau – in Form von Kapseln mit 3 g/d empfohlen.

96.8 Metabolisch-endokrin bedingte Polyneuropathien einschließlich hereditärer Verlaufsformen**96.8.1 Diabetische Polyneuropathie****Als Faustregel gilt**

Die wichtigste Maßnahme ist die **Optimierung der Blutzuckereinstellung**, eventuell auch nach Art der sogenannten **intensivierten Insulinbehandlung**, in welchem Rahmen bei mehrmaliger täglicher Blutzuckerkontrolle jeweils eine aktuelle Insulindosis verabreicht wird.

Weitere allgemeine Behandlungsmaßnahmen sind > Tab. 96.7 bzw. > Tab. 96.8 zu entnehmen. **Symptomatische Behandlungsempfehlungen** bei Störungen des autonomen Nervensystems sind im Folgenden aufgelistet. Zur Behandlung des Diabetes mellitus: besonders > Kap. 89.

Kardiovaskuläres System

Symptome und Zeichen einer Störung im kardiovaskulären Bereich sind

- Ruhetachykardie: Frequenz > 100/Min.,
- eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität,
- Belastungsintoleranz,
- perioperative Instabilität,
- orthostatische Hypotonie sowie
- eine verminderte oder fehlende Wahrnehmung von Myokardischämien.

Therapie der kardiovaskulären Neuropathie

Im Allgemeinen ist keine spezielle Behandlung notwendig. Wichtig sind aber die Diagnose und Therapie einer koronaren Herzkrankheit und Herzinsuffizienz. Bei Tachykardie können β -Rezeptorenblocker eingesetzt werden.

Therapie des Orthostasesyndroms

Allgemeine Maßnahmen sind eine liberalisierte Kochsalzzufuhr, körperliches Training und Kompressionsstrümpfe.

CAVE

! Blutdrucksenkende Medikamente können ein Orthostasesyndrom verursachen!

Medikamentös können Fludrokortison und blutdrucksteigernd wirksame Medikamente mit kurzer Halbwertszeit, z. B. Midodrin, eingesetzt werden.

Gastrointestinales System

Gastrointestinale Symptome umfassen

- diabetische Gastropathie mit dyspeptischen Symptomen, postprandialer Hypoglykämie,
- diabetische Cholezystopathie,
- diabetische Diarrhö,
- diabetische Obstipation aufgrund einer Hypomotilität des Kolons sowie
- Stuhlinkontinenz.

Therapie der Gastroparese

Die **medikamentöse Behandlung** kann mit Metoclopramid, Domperidon und evtl. Erythromycin erfolgen.

Ferner kommen eine **perkutane endoskopische Gastrostomie** (PEG) oder eine **Jejunostomie** in Betracht. Möglich ist auch die **gastrale Elektrostimulation**.

Therapie der Diarrhö

Medikamentöse Optionen sind

- Loperamid,
- Antibiotika, z. B. Gyrasehemmer, Doxycyclin,
- Clonidin sowie
- ferner Pankreasenzyme, Colestyramin, Kaolin und Pektin.

Therapie der Obstipation

Grundsätzlich sind allgemeine Maßnahmen zu empfehlen wie reichlich Flüssigkeit, Ballaststoffe und Bewegung. Darüber hinaus eingesetzt werden können

- Laktulose, Magnesiumsulfat, Natriumsulfat,
- motilitäts- und sekretionswirksame Laxanzien wie Bisacodyl oder Anthrachinone sowie
- Mecrogol und Plantago ovata (Samenschalen).

Therapie einer Stuhlinkontinenz

Die Behandlung der Stuhlinkontinenz erfolgt mit Antidiarrhoika und Biofeedback-Techniken.

Urogenitales System

Symptome einer diabetischen PNP im urogenitalen System sind eine diabetische Zystopathie mit Blasenentleerungsstörungen sowie erektile Dysfunktion oder Sexualstörungen der Frau.

Therapie der diabetischen Zystopathie

Infrage kommen die Selbstkatheterisation und der Einsatz von Parasympathikomimetika.

Beim Mann sollte das Augenmerk außerdem auf Diagnose und Therapie einer Prostatahyperplasie gerichtet werden mit den entsprechenden konservativen, z. B. α -Rezeptorenblocker, oder operativen urologischen Maßnahmen.

Gegebenenfalls sollte eine antibiotische Therapie erfolgen.

Therapie der erektilen Dysfunktion

Im Vordergrund steht zunächst die Vermeidung medikamentöser Nebenwirkungen bedingt z. B. durch Antihypertonika, Tranquillizer oder Antidepressiva.

Behandlungsoptionen sind sodann

- 5-Phosphodiesterase-Hemmer (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil),
- ein Erektionshilfesystem, z. B. Vakuumpumpe,
- eine Schwellkörper-Autoinjektionstherapie (SKAT) und
- Schwellkörperimplantate.

Endokrine Dysfunktion, hypoglykämieassoziierte autonome Dysfunktion

Symptome im neuroendokrinen System sind

- Reduktion oder Fehlen der hormonellen Gegenregulation,
- gestörte Hypoglykämiewahrnehmung und
- eine erhöhte Glukoseschwelle für Hypoglykämiesymptome bei Blutglukoseabfall.

Therapie der gestörten Hypoglykämiewahrnehmung

Im Vordergrund stehen das Vermeiden von symptomatischen und asymptomatischen, oftmals nächtlichen Hypoglykämien und ein Hypoglykämie-Wahrnehmungstraining (BGAT).

Sudomotorik

Sudomotorische Symptome sind eine Dyshidrose oder eine Anhidrose („trockene Füße“) sowie gustatorisches Schwitzen.

Therapie der Anhidrose

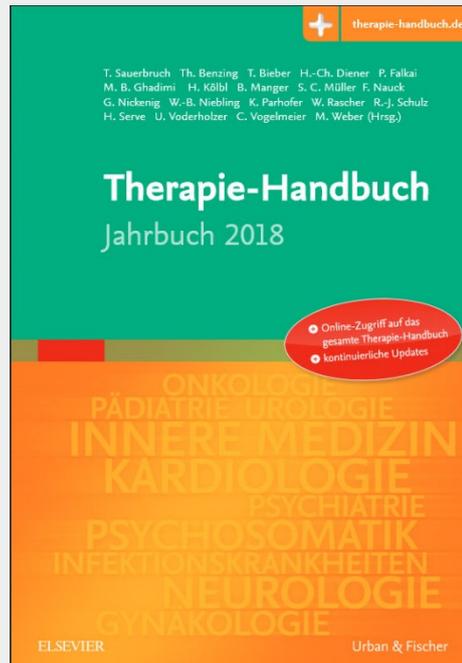
Fett- oder harnstoffhaltige Externa bieten Erleichterung. Eine starke Hitzeexposition sollte vermieden werden.

Therapie der Hyperhidrose

Bei einer identifizierten Ursache des Schwitzens sollten diese prophylaktisch gemieden werden.

Mögliche medikamentöse Optionen sind Anticholinergika und Clonidin in niedriger Dosis. Bei fokaler Hyperhidrose kann ein Versuch mit Botulinumtoxin unternommen werden.

Erhältlich in Ihrer Buchhandlung



Das Jahrbuch 2018 des Therapie-Handbuchs ist eine verschlankte Version des aktuellen Loseblattwerks Therapie-Handbuch und bietet dem niedergelassenen Arzt Einblick in internistische und nicht-internistische Fachgebiete. Es vermittelt Kenntnisse über die neuesten und gängigsten therapeutischen Methoden. Zusätzlich zum Jahrbuch 2018 erhalten Sie kostenlosen Online-Zugriff auf sämtliche Inhalte des ehemaligen Loseblattwerks, inklusive regelmäßiger Aktualisierungen.

Übersichtliche Algorithmen, Tabellen und Abbildungen sowie die einprägsame Auflistung der wichtigsten Kernaussagen mit Cave-Kästen etc. bieten einen raschen Überblick. Kurzkasuistiken und evidenzbasierte Empfehlungsgrade helfen, zu allen Fragen schnell valide Informationen zu finden.

Mit dem Code im Buch haben Sie für ein Jahr ab Einlösung des Codes Online-Zugriff auf sämtliche Inhalte des ehemaligen Loseblattwerks. Alle Aktualisierungen und Ergänzungen stehen ebenfalls online zur Verfügung. Die Käufer des Jahrbuches werden per Newsletter über die Aktualisierungen und Ergänzungen informiert. (Angebot freibleibend)

Therapie-Handbuch – Jahrbuch 2018
2018. 946 S., 120 Abb., geb.
ISBN: 978-3-437-24950-1
Ca. € [D] 119,99

Empowering Knowledge

