

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Januar/Februar 2001 – 22. Jahrg.

Übersicht

Therapie der Lyme-Borreliose

Die Lyme-Borreliose wird ausgelöst durch eine Infektion mit *Borrelia burgdorferi*. In Mitteleuropa gilt die Zecke *Ixodes ricinus* („Holzbock“) als Hauptvektor von *B. burgdorferi*. Das Infektionsrisiko ist von der Dauer des Saugaktes der Zecke abhängig und steigt bei einer Haftzeit von mehr als 24 Stunden deutlich an. In der jahreszeitlichen Verteilung der Lyme-Borreliose besteht eine saisonale Häufigkeit im Frühsommer und Herbst für das Erythema migrans, das Borrelien-Lymphozytom und die Neuroborreliose. In der Inzidenz bestehen geographische Unterschiede, die sich aus der regional unterschiedlichen Durchseuchung der Zecken mit *B. burgdorferi* erklären. Für die Häufigkeit der dermatologischen Manifestationen wurden in Skandinavien folgende jährliche Inzidenzwerte ermittelt: Erythema migrans 16/100.000, Acrodermatitis chronica atrophicans 4,9/100.000. Bei Kindern wurde in Niedersachsen eine jährliche Inzidenz von 5,8/100.000 Kinder im Alter von ein bis 13 Jahren ermittelt. Die Infektionsrate (Serokonversion) nach dem Stich durch eine infizierte Zecke beträgt etwa 10%, die Wahrscheinlichkeit für die klinische Manifestation einer Lyme-Borreliose jedoch nur zwei bis vier Prozent. Die Durchseuchung von *Ixodes ricinus* mit *B. burgdorferi* beträgt in Mitteleuropa bis zu 30%.

Klinisches Bild

Die Symptomatik der vielfältigen Manifestationen der Lyme-Borreliose differenziert zwischen einem frühen und späten Krankheitsstadium und unterscheidet zusätzlich zwischen lokalen und generalisierten Befunden. Dermatologische Manifestationen, darunter insbesondere das Erythema migrans, sind am häufigsten und betreffen 70-80% der Erkrankungsfälle; dieses Erythem gehört zum Frühstadium der Erkrankung und entwickelt sich nach einer Latenz von ein bis drei Wochen an der Zeckenstichstelle. Weitere generalisierte Erkrankungsformen des Frühstadiums sind das Lymphozytom, neurologische Manifestationen wie Facialisparese, Meningitis, Meningo-Radikulitis, weiterhin Gelenksymptome wie Arthralgien

und Oligoarthritis sowie auch weitere Manifestationen wie Karditis, Myositis und ophthalmologische Manifestationen wie Konjunktivitis, Uveitis und Opticusneuritis. Typisch für das Spätstadium der Lyme-Borreliose sind die Acrodermatitis chronica atrophicans, eine chronische Enzephalomyelitis oder auch chronisch rezidivierende Arthritiden.

Diagnose

Die Diagnose einer Lyme-Borreliose basiert auf anamnestischen Daten, klinischen Befunden und dem Nachweis spezifischer Antikörper gegen *B. burgdorferi*. Anamnestische Hinweise auf einen Zeckenstich oder ein Erythema migrans stützen die Diagnose einer Lyme-Borreliose. Eine diesbezüglich negative Anamnese besteht jedoch bei mindestens der Hälfte der Patienten und schließt eine Lyme-Borreliose nicht aus. Serologische Antikörpernachweise sind im Frühstadium der Erkrankung sehr unzuverlässig.

Therapie

Kürzlich wurden von der Nordamerikanischen Gesellschaft für Infektiologie Empfehlungen zur Behandlung der Lyme-Borreliose für die Praxis veröffentlicht¹. Diese Empfehlungen wurden an den Kriterien der „evidence-based“ Medizin orientiert, wobei allerdings nicht für alle Empfehlungen überzeugende Studienergebnisse verfügbar waren.

Im Frühstadium der Lyme-Borreliose wird eine orale antimikrobielle Therapie als ausreichend empfohlen, nicht nur beim solitären Erythema migrans, sondern auch bei früh auftretenden disseminierten Infektionsmanifestationen wie Karditis oder Hörnerven-Parese. Mehr als sieben randomisierte Studien existieren zur optimalen Behandlung der Frühstadien der Lyme-Borreliose; Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) in einer täglichen Dosis von 200 mg oder Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) in einer Dosis von dreimal 500 mg über

Inhalt

1/2001

Übersicht – Therapie der Lyme-Borreliose	Seite 1–3
Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (37) – Antibiotika-assoziierte Enterokolitis	Seite 3
Neueinführung – Amprenavir	Seite 3–4
Makrolide – Entzündungshemmende Wirkung – Azithromycin und Gingiva-Hyperplasie	Seite 4–5
Prophylaxe – Influenzaphylaxe mit Neuraminidase-Inhibitoren – Fluconazol bei neutropenischen Patienten – Malarone in der Malariaphylaxe	Seite 5–6
Therapie der Wahl – Behandlung infizierter Schrittmachersysteme – Therapie der Babesiose	Seite 6–7
Interaktionen – Rifampicin und andere Arzneimittel – Bedeutung des P-Glycoproteins	Seite 7–8

zwei bis drei Wochen sind die empfohlenen Standardbehandlungsformen. Die entsprechenden Dosierungen für Kinder sind der Tabelle zu entnehmen. Vergleichende Studien mit Cefuroxim-Axetil (ELO-BACT u. a.) in einer Dosis von zweimal täglich 500 mg ergaben die gleichen Resultate wie mit den Standardantibiotika. Randomisierte Studien im Vergleich zu Erythromycin (ERYCINUM u. a.), Azithromycin (ZITHROMAX) und Roxithromycin (RULID) erbrachten eine geringere Effektivität dieser Makrolidantibiotika.

Hinsichtlich der Wirksamkeit unterscheidet sich eine zweiwöchige nicht von einer dreiwöchigen Behandlungsdauer.

Die Mehrzahl der mit den Standardantibiotika behandelten Patienten zeigen einen schnellen und kompletten Rückgang ihrer Symptome; allerdings sprechen 10 % der Patienten nicht auf die Behandlung an und eine erneute Therapie ist dann notwendig. Bei diesen Patienten sollten allerdings auch andere durch Zecken übertragene Infektionen wie Babesiose oder Ehrlichiose ausgeschlossen werden.

Eine intravenöse Therapie mit Ceftriaxon (ROCEPHIN) in einer Dosis von 2 g täglich ist in den Frühstadien keineswegs den oralen Antibiotika überlegen und sollte in diesem Stadium der Erkrankung nur bei Meningitis oder Meningo-Radikulitis eingesetzt werden. In der parenteralen Therapie sind Penicillin G (diverse Präparate) oder Cefotaxim (CLAFORAN u. a.) wirksame Alternativen (Tabelle 1). Bei einer Myokarditis kann bei einem AV-Block

1. oder 2. Grades noch oral behandelt werden, bei Patienten mit AV-Block 3. Grades wird die parenterale Behandlung mit Ceftriaxon im Krankenhaus empfohlen.

Bezüglich der Unverträglichkeitsreaktionen der oralen Antibiotika für die Behandlung der frühen Stadien der Lyme-Borreliose gibt es keine besonderen Probleme. Hautexantheme treten in 6-10 % unter Amoxicillin und in etwas geringerer Frequenz unter Cefuroxim auf. Doxycyclin kann eine phototoxische Reaktion auslösen, weshalb die Patienten Sonnenexposition vermeiden sollten. Doxycyclin ist bekanntlich auch kontraindiziert bei Kindern unter acht Jahren und bei Schwangeren sowie bei stillenden Müttern.

Der Langzeitverlauf nach Behandlung ist günstig: 84 Patienten wurden 10-20 Jahre nach einer durchgemachten Borreliose in Lyme, (USA) auf Folgeschäden untersucht. Lediglich Patienten, die damals unter einer Facialisparese litten und keine adäquate Therapie gegen die Neuroborreliose erhielten, hatten häufiger residuelle neurologische Beschwerden und Gelenkschmerzen.²

Therapie der Spätmanifestationen

Die Behandlung der Spätmanifestationen der Lyme-Borreliose (Oligoarthritis, Enzephalopathien, Neuropathien, Macrodermatitis chronica atrophicans) ist differenzierter zu betrachten. Bei nichtneurologischen Manifestationen kann zunächst eine Behandlung über 28 Tage wiederum mit Doxycyclin oder Amoxicillin vorgenommen werden. Bei neurologischen Manifestationen oder rezidivierenden Arthritiden

sollte parenteral mit Ceftriaxon, alternativ auch mit Cefotaxim oder Penicillin G über zwei bis vier Wochen behandelt werden. Benzathin-Penicillin (TARDOCILLIN u. a.) wird nicht empfohlen, da die Serumkonzentrationen als zu gering beurteilt werden. Bei den Erkrankungsmanifestationen des Spätstadiums bilden sich die Symptome erfahrungsgemäß erst langsam über Wochen zurück. Eine erneute Therapie sollte bei eindeutiger Diagnose erst nach einigen Monaten erfolgen.

Wenige Patienten entwickeln auch nach mehrfacher antibiotischer Therapie ein sogenanntes Post-Lyme-Erkrankungssyndrom mit subjektiven Symptomen wie Myalgien, Arthralgien oder ausgeprägtem Krankheitsgefühl. Objektive Parameter für diesen Erkrankungszustand sind nur sehr schwierig nachzuweisen. Dieses Krankheitsbild ist nicht eindeutig definiert und die Patienten sind zum Teil ausserordentlich heterogen. Eine erneute Behandlungsindikation ergibt sich sehr selten.

ZUSAMMENFASSUNG: In der Behandlung der Lyme-Borreliose sollten die Manifestationen des Frühstadiums von denen des Spätstadiums unterschieden werden. Im Frühstadium ist eine orale Behandlung über 14-21 Tage mit Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) oder Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) zumeist erfolgreich. Bei neurologischen Manifestationen in Frühstadien und bei der Mehrzahl der Erkrankungsformen im Spätstadium wird eine parenterale Therapie mit Ceftriaxon (ROCEPHIN) oder alternativ mit Cefotaxim (CLAFORAN)

Tabelle 1 - Empfohlene antimikrobielle Substanzen zur Behandlung von Patienten mit Lyme-Borreliose

Arzneimittel	Dosierung – Erwachsene-	Dosierung – Kinder-
Bevorzugt – oral - Amoxicillin	500 mg dreimal täglich	50 mg/kg/täglich aufgeteilt in dreimal täglicher Gabe (max. 500 mg pro Dosis)
Doxycyclin	100 mg zweimal täglich ^a	< 8 Jahre nicht empfohlen; > 8 Jahre : 1-2 mg/kg zweimal täglich (max. 100 mg/Dosis)
Alternativen – oral - Cefuroxim-Axetil	500 mg zweimal täglich	30 mg/kg täglich aufgeteilt in zweimaliger Gabe (max. 500 mg/Tag)
Bevorzugt – parenteral - Ceftriaxon	2 g i.v. einmal täglich	75-100 mg/kg i.v. einmal täglich (max. 2 g)
Alternativen – parenteral - Cefotaxim	2 g i.v. dreimal täglich	150-200 mg/kg täglich i.v. in drei Applikationen (max. 6 g)
Penicillin G	18-24 Millionen Einheiten i.v. täglich aufgeteilt und vierstündlich verabreicht ^b	200.000-400.000 Einheiten/kg täglich aufgeteilt in vierstündlichen Gaben ^b (max. 18-24 Mill. Einheiten/Tag)

^a Tetracycline sind kontraindiziert bei schwangeren und stillenden Frauen sowie bei Kindern unter 8 Jahren

^b Die Penicillin Dosierung muss reduziert werden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

bzw. Penicillin G (diverse Präparate) empfohlen. Die Therapiedauer im Spätstadium wird bis zu vier Wochen ausgeweitet; eine erneute Behandlung von Manifestationen im Spätstadium sollte wegen der häufig sich nur langsam zurückbildenden Symptome erst nach einigen Monaten vorgenommen werden.

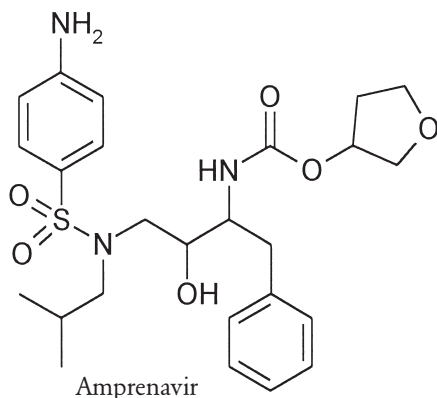
1. WORMSER, G. P. et al.
Clin. Infect. Dis. 2000; 31 (Suppl. 1): S 1 - S 14

2. KALISH, R. A. et al.
J. Infect. Dis. 2001; 183: 453-460

Neueinführung

Amprenavir – ein neuer Protease-Inhibitor zur antiretroviralen Therapie

Durch die Einführung der Protease-Inhibitoren wurden vor einigen Jahren völlig neue Perspektiven bei der Therapie von HIV-infizierten Patienten aufgezeigt. Zu den weitverbreiteten Standardtherapien zählt die gleichzeitige Gabe von Zidovudin und Lamivudin (zusammen in COMBIVIR, vgl. ZCT 1998; 19:42-43) plus Indinavir (CRIXIVAN, vgl. ZCT 1997;18:20-21). Darüber hinaus stehen heute zahlreiche weitere Nukleosid-Analoga, nicht-nukleosidische Hemmstoffe der reversen Transkriptase und neben Indinavir drei weitere Proteasehemmstoffe zur Verfügung. Seit kurzem wird mit Amprenavir (AGENERASE) ein weiterer Wirkstoff aus dieser Arzneimittelgruppe angeboten.^{1,2}



Antivirale Aktivität

Amprenavir hemmt die virale Protease von HIV-1. Der Wirkstoff bindet an das aktive Zentrum des Enzyms und verhindert dadurch die Spaltung eines primär synthetisierten, inaktiven Proteinmoleküls in aktive, für die Virusausbreitung essentielle Proteine. In verschiedenen Zellkultursystemen läßt sich die antivirale Wirkung bereits bei Konzentrationen von < 0,5 µM (=0,25 mg/l) nachweisen (IC₅₀, 50-prozentige Hemmwirkung).

Zu den entscheidenden Aspekten mit Blick auf den Nutzen eines fünften Proteaseinhibitors gehört die Frage nach der Kreuz-

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (37)

Pseudomembranöse Enterokolitis

Kasuistik: Ein 72 Jahre alter Patient kommt in die Praxis und klagt über seit zwei Tagen aufgetretene heftige Durchfälle, die mit Schleim und vereinzelt Blutbeimengungen einhergehen. Der Patient war vor drei Tagen aus der Klinik entlassen worden, wo er über drei Wochen wegen einer schweren purulenten Bronchitis sowohl parenterale wie auch orale Antibiotika in hoher Dosierung erhalten hatte. Das Allgemeinbefinden sei nach dem Einsetzen der Durchfälle erheblich schlechter geworden, es bestünden Temperaturen bis 38,5°C und ein ganz erhebliches Durstgefühl.

Die körperliche Untersuchung ergibt eine Tachykardie um 110/min, einen Blutdruck von 110/70 mmHg im Liegen und eine normale Atemfrequenz von 15/min. Im Bereich des Abdomens eine hochgestellte Peristaltik sowie einen diffusen Druckschmerz ohne lokalisierte Resistenz im gesamten Mittel- und Unterbauch.

Diagnose: Die Anamnese mit langdauernder Antibiotikaeinnahme und die geschilderten klinischen Befunde bei sonst leerer Krankengeschichte hinsichtlich eines chronischen Darmleidens deuten auf eine pseudomembranöse Enterokolitis hin. Die sofort vorgenommene Blutentnahme erbringt eine Leukozytose von 15 G/l bei 85% Granulozyten und 6 Stabkernigen. Das CRP ist mit 50 mg/l ebenfalls deutlich erhöht, die weiteren Laborwerte sind noch im Normbereich. Der Patient wird aufgefordert, eine Stuhlprobe abzugeben; diese wird auf Clostridium difficile und entsprechende Toxine in ein Speziallabor versandt.

Pathogenese: Während einer Antibiotikabehandlung kann es zu Veränderungen der normalen Darmflora und zu einer starken Vermehrung von Clostridium difficile im Colon kommen. Die gefährliche pseudomembranöse Enterokolitis durch Clostridium difficile kann nach zahlreichen Antibiotika auftreten, vermehrt allerdings nach oraler Gabe von Clindamycin, Ampicillin und Tetrazyklinen. Gelegentlich sind auch Zytostatika für eine derartige Enterokolitis verantwortlich. Bei der Colonoskopie, die in der akuten Phase nur mit äußerster Vorsicht vorgenommen werden sollte, finden sich die klassischen pseudomembranösen Beläge auf der Colonschleimhaut. Verantwortlich für das Krankheitsbild sind Enterotoxine und Zytotoxine, die von Clostridium difficile gebildet werden können.

Therapie: Schwere Formen einer pseudomembranösen Enterokolitis mit starken Durchfällen, hohem Fieber und ausgeprägten Allgemeinsymptomen haben unbehandelt eine schlechte Prognose. Neben der Substitution des Wasser- und Elektrolytverlustes sollte eine antibiotische Therapie mit Metronidazol (CLONT u. a.) in einer Dosierung von 4 x täglich 0,25 g sofort begonnen werden. Früher war Vancomycin (VANCOMYCIN LILLY ENTEROCAPS u. a.) in einer Dosis von 125 mg alle sechs Stunden Mittel der Wahl, jedoch sollten Glykopeptidantibiotika wegen der weltweit vermehrten Resistenzentwicklung von Enterokokken nur möglichst zurückhaltend eingesetzt werden. Rezidive nach Beendigung der Therapie können in 10 - 20% auftreten und sprechen dann allerdings erneut auf Metronidazol oder Vancomycin an.

resistenz zwischen den verwandten Substanzen. In einer umfangreichen Studie konnte gezeigt werden, dass 37% von 62 Proben von HIV-Patienten empfindlich gegenüber Amprenavir waren, obwohl Resistenz gegen die anderen vier Proteaseinhibitoren vorlag. Dies zeigt zumindest, dass eine nicht unbeträchtliche Chance besteht, durch Wechsel auf Amprenavir die Kombinationstherapie wirksamer zu machen. Allerdings können solche in vitro-Befunde nicht mit ausreichender Sicherheit den Therapieerfolg voraussagen.³

Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Amprenavir rasch und fast vollständig resorbiert, dabei spielt die gleichzeitige Nahrungsaufnahme keine wesentliche Rolle; es sollte jedoch beachtet werden, dass ein hoher Fettanteil der Mahlzeit die Resorption verringern kann. Eine Eliminationshalbwertszeit von sieben bis

10 Stunden erlaubt eine zweimal tägliche Gabe. Die mittlere maximale und minimale Konzentration im Plasma von HIV-Patienten nach dreiwöchiger Einnahme von zweimal täglich 1200 mg lagen bei 5,4 und 0,3 mg/l. Da nur Kapseln mit 150 mg Wirkstoff im Handel sind, müssen die Patienten zweimal täglich acht Kapseln (!) einnehmen, um die für Erwachsene empfohlene Einzeldosis von 1200 mg zu erreichen. Der Wirkstoff wird zu etwa 90% an Plasmaproteine gebunden, das Verteilungsvolumen wird mit etwa 430 l bei Erwachsenen angegeben.^{2,4,5}

Die hepatische Metabolisierung erfolgt überwiegend über CYP3A4 (Cytochrom P450-abhängige Monooxygenasen), nur ein geringer Anteil erscheint unverändert in den Faeces und im Urin. Bei eingeschränkter Leberfunktion sollte die Dosis reduziert werden; bei Patienten mit ausgeprägter

Leberzirrhose waren die Plasmaspiegel etwa vier- bis fünfmal höher als bei gesunden Freiwilligen.⁶ Bei renaler Insuffizienz ist offenbar keine Dosisanpassung notwendig, allerdings liegen bisher keine ausreichenden Daten zur Kinetik bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor.

Klinische Wirksamkeit

Amprenavir ist – wie die anderen Protease-Inhibitoren auch – in Kombinationen mit anderen Virustatika zur Therapie von Patienten mit einer Infektion durch HIV-1 geeignet. Die Indikation basiert auf den beobachteten Veränderungen an CD4-positiven Zellen und der RNA-Spiegel im Blut von HIV-Infizierten. Bisherige Erfahrungen liegen nur für einen Zeitraum von etwa einem halben Jahr vor, so dass über die Langzeiteffekte der Therapie – etwa im Sinne einer Lebensverlängerung der Patienten – derzeit keine Aussage gemacht werden kann. Zahlreiche klinische Studien bei vorbehandelten und nicht-vorbehandelten HIV-Patienten werden zur Zeit durchgeführt. Dabei wird das Präparat in diversen Kombinationen mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen eingesetzt.

Die Zwischenauswertung einer randomisierten Studie bei insgesamt über 500 Patienten (PROAB3006), in der die beiden Protease-Inhibitoren Amprenavir und Indinavir (CRIVAN) jeweils in Kombination mit Nukleosidanaloga verglichen werden, zeigte, daß beide Kombinationsregime bei etwa der Hälfte der Patienten zu einem deutlichen Rückgang der Viruslast führten.² Allerdings war die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Wirkungen bei den Amprenavir-behandelten Patienten mit 16 % doppelt so hoch wie bei den Patienten, die Indinavir bekamen (8 %).

Unerwünschte Wirkungen

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen von Amprenavir zählen gastrointestinale Störungen, Parästhesien und Hautreaktionen. Exantheme traten bei insgesamt 28 % der Patienten während der klinischen Prüfung auf. Typischerweise war der Hautausschlag makulopapulös und gelegentlich mit Juckreiz verbunden. Bei 4 % der Patienten mit Hautausschlag (= 1 % der Behandelten) entwickelten sich lebensbedrohliche dermatologische Komplikationen, wie zum Beispiel ein Stevens-Johnson Syndrom. Auch metabolische Störungen, einschließlich Fettumverteilungsphänomene, wurden unter Amprenavir beobachtet.²

Amprenavir gehört aufgrund seiner chemischen Struktur zu den Sulfonamiden. Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden sollten daher mit der entsprechenden Vorsicht behandelt werden.²

Interaktionen

Wie andere Protease-Inhibitoren auch, kann Amprenavir bei gleichzeitiger Gabe anderer

Medikamente eine Reihe von Interaktionen verursachen. Vor allem lipophile, ZNS-wirksame Medikamente, die über hepatische Monooxygenasen abgebaut werden, wie zum Beispiel Benzodiazepine oder Antidepressiva, aber auch Antihistaminika und Antiarrhythmika, sollen nicht oder nur unter Vorsichtsmaßnahmen zusammen mit Amprenavir eingenommen werden. Die möglichen Interaktionen mit Amprenavir sind in der US-amerikanischen Produktinformation aufgeführt und über das Internet kostenlos erhältlich.²

ZUSAMMENFASSUNG: Mit Amprenavir (AGENERASE) wird der fünfte Protease-Inhibitor zur antiretroviralen Kombinationstherapie in den Handel gebracht. Ein abschließendes Urteil über den therapeutischen Stellenwert ist derzeit nicht möglich. Von Vorteil könnte die Tatsache sein, dass keine komplette Kreuzresistenz mit anderen Virustatika dieser Klasse besteht. Problematisch ist sicherlich die schlechte Verträglichkeit einschließlich des Risikos für schwere, lebensbedrohliche Hautreaktionen.

1. ADKINS, J.C. und FAULDS, D. *Drugs* 1998; 55:837-842

2. GlaxoWellcome AGENERASE Product Information, September 2000 (im Internet unter: www.agenerase.com)

3. SCHMIDT, B. et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44:3213-3216

4. SADLER, B. M. et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43:1686-1692

5. SADLER, B. M. et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45: 30-37

6. VERONESE, L. et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44:821-826

HINWEIS: Diesen und alle anderen „Neueinführungsartikel“ der ZCT seit 1980 können Sie auch über unsere Seite im Internet unter www.zct-berlin.de abrufen. Sie können dort direkte Verbindungen zu den meisten der von uns zitierten Originalarbeiten herstellen.

Erhöhtes Blutungsrisiko durch Protease-Inhibitoren

Mit der zunehmenden Anwendung der Protease-Inhibitoren zur antiretroviralen Therapie werden auch immer mehr unerwünschte Wirkungen dieser Substanzklasse bekannt. So wurde in einigen neueren Arbeiten darauf hingewiesen, dass diese Chemotherapeutika bei Patienten mit angeborenen Störungen der Blutgerinnung das Blutungsrisiko erhöhen können. Eine erhöhte Blutungsneigung wurde bei der Mehrzahl von insgesamt 67 Patienten festgestellt.¹

Der mögliche Mechanismus dieser unerwünschten Wirkung ist nicht bekannt – diskutiert werden sowohl inhibitorische Wirkungen auf den Prostaglandin-Stoff-

wechsel durch Hemmung von Cytochrom-abhängigen Enzymen als auch eine direkte Wirkung auf die Gefäße. Ritonavir (NORVIR) scheint diese Nebenwirkung relativ häufig zu verursachen, während bei Gabe von Nelfinavir (VIRACEPT) vergleichsweise selten entsprechende Wirkungen beobachtet wurden. Vor allem erscheint es wichtig, Ärzte und Patienten über dieses ungewöhnliche Nebenwirkungspotential der Protease-Inhibitoren zu informieren.

In einem Fallbericht wurde darüber hinaus auch über Blutungskomplikationen bei einem Kind ohne angeborene Gerinnungsstörung berichtet, das mit Ritonavir und Zidovudin (RETROVIR) behandelt wurde. In diesem Fall entwickelte sich eine Koagulopathie mit Blutungen im Zusammenhang mit einer Hepatitis und führte schließlich zum Tode des Kindes. Aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs mit dem Beginn der antiretroviralen Therapie wurden die beiden Medikamente als Verursacher angesehen, unklar bleibt jedoch, ob Ritonavir oder Zidovudin bzw. die kombinierte Gabe der Medikamente verantwortlich für die Hepatotoxizität waren.³

ZUSAMMENFASSUNG: Protease-Inhibitoren können bei Patienten mit angeborenen Gerinnungsstörungen eine erhöhte Blutungsneigung verursachen. In seltenen Fällen kann offenbar auch bei Patienten ohne solche Grunderkrankung eine Hepatitis mit Gerinnungsstörungen durch die antiretrovirale Therapie verursacht werden. Regelmäßige Leberfunktionskontrollen sollten deshalb durchgeführt werden.

1. WILDE, J. T. et al. *Brit J. Haematol.* 1999; 107:556-559

2. WILDE, J. T. *Haemophilia* 2000; 6:487-490

3. PAI, V.B. et al. *Pharmacother.* 2000; 20:1135-1140

Makrolide

Entzündungshemmende Wirkung der Makrolide

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass Makrolide die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen unterdrücken können. Die LPS-stimulierte Bildung von Interleukin-6 oder Tumornekrosefaktor-alpha in menschlichen Monozyten wird zum Beispiel in vitro durch Clarithromycin (KLACID) oder Azithromycin (ZITHROMAX) inhibiert.¹ Tierexperimentelle Befunde bestätigen diese Ergebnisse.² Bekannterweise wird die Transkription der Zytokin-Gene durch NF-kappa-B reguliert. In einer aktuellen Arbeit wurde daher geprüft, ob die Makrolidantibiotika bereits auf dieser biochemischen Ebene in die Zytokin-Produktion eingreifen. Tatsächlich ließ sich eine Hemmung der NF-kappa-B-Aktivie-

rung in diversen Zelltypen, darunter auch in einer Bronchialepithelzelllinie mit verschiedenen Methoden nachweisen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die antiinflammatorischen Eigenschaften der Makrolid-Antibiotika lassen sich offenbar durch eine Hemmung des Transkriptionsfaktors NF-kappa-B erklären.

1. KHAN, et al.,
Int. J. Antimicrob. Agents 1999;11:121-132
2. IANARO, A. et al.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000; 292:156-163
3. ICHIYAMA, T. et al.
Antimicrob. Agents Chemother. 2001;45:44-47

Azithromycin bessert Gingiva-Hyperplasie

Die Gingiva-Hyperplasie ist eine bekannte, relativ häufig auftretende Nebenwirkung der immunsuppressiven Behandlung mit Cyclosporin (SANDIMMUN) bei Patienten nach Nierentransplantation. Während Makrolide, wie Clarithromycin (KLACID), zu einer Hemmung des Cyclosporin-Metabolismus führen und daher nicht gemeinsam gegeben werden sollten, wurde ein positiver Effekt durch das nahe verwandte Azalid Azithromycin (ZITHROMAX) beobachtet. Da Azithromycin nicht zur Inhibition der Cytochrom P450-abhängigen Monooxygenasen führt, waren die Cyclosporin-Spiegel bei gleichzeitiger Gabe nicht verändert, das Antibiotikum führte jedoch zu einer Reduktion der Gingiva-Hyperplasie. Nephrologen aus Spanien berichteten über derartige Besserungen bei allen 31 Patienten, die drei Tage lang Azithromycin erhalten hatten. Die Besserung war vor allem deutlich, wenn die Veränderungen noch nicht weit fortgeschritten waren.¹ Die möglichst frühzeitige Gabe von Azithromycin bei Gingiva-Hyperplasie empfehlen auch Kollegen aus Österreich, die ähnlich positive Erfahrungen gemacht hatten.² Bisher gibt es keine wissenschaftlich fundierte Erklärung, weder für die Entstehung der Gingiva-Hyperplasie unter Cyclosporin noch für die Reduktion der Veränderungen durch Azithromycin. Diskutiert wird, dass das Antibiotikum die Aktivität der Fibroblasten durch Beeinflussung von Zytokinen verändert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Azithromycin (ZITHROMAX) besitzt einen günstigen Einfluss auf die Cyclosporin-(SANDIMMUN)-induzierte Gingiva-Hyperplasie. Diese Beobachtung macht darüber hinaus auch deutlich, dass das Azalid Azithromycin sich offenbar von den Makroliden hinsichtlich des Interaktionspotentials wesentlich unterscheidet, da es die hepatischen Monooxygenasen nicht hemmt.

1. GOMEZ, E. et al
Nephrol. Dial. Transplant. 1997;12:2694-2697
2. WIRNSBERGER, G.H. et al.
Transplant. Proc. 1998; 30:2117-2119

Prophylaxe

Chemoprophylaxe der Influenza mit Neuraminidase-Inhibitoren

In den vergangenen Jahren wurden die Inhibitoren der Influenza-Neuraminidase Zanamivir (RELENZA) und Oseltamivir [(TAMIFLU) nur im Ausland, z. B. in der Schweiz, erhältlich] eingeführt. Zanamivir wird per Diskhaler inhaliert, Oseltamivir ist zur oralen Therapie verfügbar. Leider ist Oseltamivir bisher nicht in den Ländern der EU zugelassen, sondern nur in der Schweiz, Kanada und in den Vereinigten Staaten von Amerika. Initial wurden diese Medikamente zur **Therapie** der Influenza A und B entwickelt und zugelassen, inzwischen existieren jedoch zu beiden Medikamenten Studien zur **prophylaktischen** Anwendung.

In einer multizentrischen Doppelblindstudie in den Vereinigten Staaten wurde im Winter 1997-1998 die Wirksamkeit von **Oseltamivir** zur Influenza-Phylaxe bei ungeimpften Personen untersucht. Drei Gruppen von jeweils über 500 Probanden im Alter von 18 bis 65 Jahren erhielten Oseltamivir 75 mg oral entweder einmal oder zweimal täglich oder ein entsprechendes Placebo. Die prophylaktische Gabe erfolgte über sechs Wochen während des Höhepunktes der Influenza-Epidemie. Während bei 4,8 % der Placebobehandelten eine Influenza-Infektion mittels Kultur nachgewiesen werden konnte, wurde bei nur 1,3 % der mit Oseltamivir-behandelten Probanden eine Influenza gesichert. Dies entspricht einer im Vergleich zur Placebogruppe statistisch signifikanten protektiven Wirksamkeit von annähernd 75 %. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Dosierungen von Oseltamivir wurde dagegen nicht gefunden. Die Verträglichkeit war gut, in der Placebogruppe wurde die Prophylaxe häufiger abgebrochen als in den Verumgruppen.¹

Die prophylaktische Wirksamkeit von inhaliertem **Zanamivir** bei Influenzainfektionen innerhalb von Familien wurde in einer multizentrischen Doppelblindstudie in den USA, Kanada, Finnland und Großbritannien im Winter 1998/99 untersucht. Sobald ein Familienmitglied das klinische Bild einer Influenza (Fieber, Atemwegsbeschwerden, Myalgie, Kopfschmerzen) bot, wurden die übrigen Familienmitglieder entweder mit Zanamivir 10 mg einmal täglich per Inhalation oder mit einem entsprechenden Placebo über 10 Tage behandelt. Der Erkrankte erhielt das selbe Medikament wie die übrige Familie, jedoch zweimal täglich über fünf Tage. Jeweils circa 160 Familien mit etwa 570 Mitgliedern wurden nach Randomisierung den beiden Studiengruppen zugeteilt. Während in fast 20 % der Familien der Kontrollgruppe eines oder mehrere Familienmitglieder eine Influenza entwickelten, traten in nur 4 % der

mit Zanamivir prophylaktisch behandelten Familien weitere Grippeerkrankungen auf. Dies entspricht einer protektiven Wirksamkeit von fast 80 % (95 % Konfidenzintervall etwa 60-90 %).²

In einem aktuellen Übersichtsartikel wurde der Stellenwert der Chemoprophylaxe der Influenza besprochen. Die Chemoprophylaxe von ungeimpften Personen mit einem hohen Risiko für Komplikationen der Influenza wird eindeutig empfohlen. Da Daten vorliegen, nach denen die Chemoprophylaxe auch bei geimpften Personen einen zusätzlichen Nutzen bringt, kann sie auch bei geimpften Personen mit einem hohen Risiko für Komplikationen sinnvoll sein.³

FOLGERUNG DER AUTOREN: Sowohl Oseltamivir (TAMIFLU, in Deutschland noch nicht im Handel) als auch Zanamivir (RELENZA) sind zur Chemoprophylaxe der Influenza geeignet. Die Verträglichkeit war ähnlich gut wie in den mit Placebo behandelten Kontrollgruppen. Auch konnte bisher keine Resistenzentwicklung nachgewiesen werden.

ANMERKUNGEN DER REDAKTION: 1.) Da in der Studie mit Zanamivir (RELENZA)² nicht alle Ersterkrankten gleich behandelt wurden, ist es schwierig zu entscheiden, welcher Anteil des beobachteten Effektes auf die effektive Therapie oder die effektive Prophylaxe zurückzuführen ist.

2.) Die europäische Behörde zur Zulassung von Arzneimitteln (EMA) hat die Zulassung von Oseltamivir (TAMIFLU) wegen unzureichender klinischer Nachweise der Wirksamkeit gegen Influenza B gestoppt. Jedoch konnte neben dem klinischen Nachweis der Wirksamkeit gegen Influenza A der in vitro-Nachweis der Wirksamkeit gegen Influenza B erbracht werden. Daher ist diese Haltung der Behörde schwer nachvollziehbar, zumal das Arzneimittel auch in deutschen Apotheken aus der Schweiz beschafft werden kann. Die Entscheidung der EMA birgt damit die Gefahr der Entwicklung eines „Schwarzmarktes“ für Oseltamivir in der EU, was mit entsprechenden Risiken verbunden sein dürfte.

1. HAYDEN, F. G. et al.
N. Engl. J. Med. 1999; 341: 1336-1343
2. HAYDEN, F. G. et al.
N. Engl. J. Med. 2000; 343: 1282-1289
3. COUCH, R. B.
N. Engl. J. Med. 2000; 343: 1778-1787

Fluconazol – Prophylaxe bei neutropenischen Patienten

Eine intensive Chemotherapie stellt einen bedeutsamen Risikofaktor für invasive Infektionen bei hämatologischen- oder

Tumorpatienten in der neutropenischen Phase dar. Die empirische Therapie mit breit wirksamen Antibiotika hat erheblich zur Verminderung der Morbidität und Letalität an bakteriellen Infektionen bei diesen Patienten beigetragen. Als Konsequenz hieraus ist es allerdings bei persistierender Neutropenie zu vermehrten invasiven Infektionen, insbesondere durch *Candida* Spezies gekommen. Die Pathogenese der invasiven Pilzinfektionen bei diesen Patienten ist noch nicht komplett bekannt. Offensichtlich stellt die Kolonisation des Gastro-Intestinaltraktes oder auch anderer Körperregionen die initiale Voraussetzung für eine systemische Infektion dar. In einer umfangreichen kanadischen Studie mit einem prospektiven, randomisierten und doppelblinden Design erhielten 266 neutropenische Patienten mit einer intensiven Chemotherapie wegen einer akuten Leukämie oder auch wegen einer autologen Knochenmarkstransplantation entweder Fluconazol (DIFLUCAN) 400 mg täglich oder eine identische Placebotablette. 135 Patienten erhielten mit dem Beginn der Chemotherapie Fluconazol und 131 erhielten Placebo. Zu Beginn der Prophylaxe wurden Pilzkulturen von der Nase, dem Rachen, vom Stuhl und Urin entnommen und am Ende der Prophylaxe erneut kontrolliert. Zum Ausgangszeitpunkt wiesen beide Patientengruppen eine vergleichbare Pilzkolonisation auf (39 % versus 37 %). Am Ende der Prophylaxeperiode war die Kolonisationsrate bei den Placebopatienten auf 73 % angestiegen, während sie in der Verumgruppe auf 36 % abgefallen war. Eine *Candida albicans* Kolonisation verminderte sich von 30 auf 10 % in der Fluconazol-Gruppe, hingegen stieg sie von 32 auf 57 % in der Placebogruppe. Eine Kolonisation mit nicht-*albicans* *Candida* Stämmen stieg gleichförmig an, von sieben auf 21 % in der Fluconazol Gruppe und von acht auf 18 % unter Placebo. *Candida glabrata* war der häufigste nicht-*albicans* Keim in beiden Gruppen. Am Ende der Prophylaxe wurde diese *Candida*art unter Fluconazol in 16 %, in der Placebogruppe nur mit sieben Prozent isoliert. *C. krusei* konnte bei 5 % in der Fluconazol-Gruppe am Ende der Prophylaxe nachgewiesen werden und in 3 % der Placebo-Patienten. Eine invasive Pilzinfektion wurde bei insgesamt 26 Patienten gesichert, davon vier in der Fluconazol-Gruppe und 22 in der Placebogruppe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Fluconazol (DIFLUCAN) sowohl die Kolonisation des Gastrointestinaltraktes als auch die Zahl der invasiven Pilzinfektion reduzieren konnte. Trotz der vermehrten Kolonisation mit nicht-*Candida albicans* Stämmen in der Patientengruppe unter Fluconazol war die Anzahl von invasiven Pilzinfektionen durch derartige nicht-*albicans* Stämme vergleichbar in beiden Patientengruppen. Als wichtige Nebenbefund erwähnen

die Autoren den Kolonisationsindex (Anzahl der positiven Pilzkulturen dividiert durch die Gesamtzahl der Kulturen); in dieser Studie war bei den Patienten mit einem Kolonisationsindex von 0,25 die Zahl der invasiven Pilzinfektionen deutlich geringer als bei Patienten mit einem höheren Kolonisationsindex.

LAVERDIERE, M. et al.
J. Antimicrob. Chemother. 2000; 46: 1001-08

Malarone wirksam in der Malaria-prophylaxe

MALARONE ist eine Kombination aus Atovaquon (WELLVONE) und Proguanilhydrochlorid (PALUDRINE); diese Substanz wurde kürzlich zur Prävention und Behandlung der Plasmodium falciparum induzierten Malaria zugelassen (vgl. ZCT 2000; 21: 35-36 oder www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen). In einer vom Hersteller gesponsorten Doppelblindstudie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Malarone verglichen mit der Kombination Chloroquin plus Proguanil bei nichtschwangeren erwachsenen Touristen aus Europa, Kanada und Südafrika, die Regionen mit endemischem Vorkommen von *P. falciparum* Malaria bereisten.

Insgesamt 1022 Personen nahmen die Studienmedikamente ein, von diesen entwickelte einer eine allergische Reaktion auf Malarone und beendete die Medikamenteneinnahme, zehn Personen im Chloroquin/Proguanil-Arm stoppten die Einnahme dieser Kombination vorwiegend wegen gastrointestinaler Unverträglichkeiten. Medikamenteninduzierte gastrointestinale Symptome waren vermehrt in der Chloroquin/Proguanil Gruppe mit 20 % zu beobachten, im Vergleich zu 12 % in der Malarone-Gruppe. Mittelschwere bis schwere Unverträglichkeitsreaktionen waren in 7 % unter Malarone und in 11 % unter Chloroquin/Proguanil zu registrieren. Drei Reisende entwickelten eine gesicherte *P. falciparum* Malaria innerhalb von zwei Wochen nach der Abreise aus den Malariagebieten; alle drei betroffenen Patienten hatten Chloroquin/Proguanil eingenommen. Eine Person entwickelte eine *P. ovale* Malaria 28 Tage nach Beendigung der Malarone-Prophylaxe. Insgesamt wurde die Effektivität der Malarone-Prophylaxe mit 100 % berechnet, die der Chloroquin/Proguanil Kombination mit 70 %.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Studie deutet darauf hin, dass die Kombination aus Atovaquon (WELLVONE) und Proguanilhydrochlorid (PALUDRINE) in dem Präparat MALARONE eine günstige Wirksamkeit und Verträglichkeit in der Prophylaxe gegenüber *P. falciparum* Malaria bei nichtimmunen Reisenden aufweist. Die relativ hohen Kosten dieser Kombination bedingen

allerdings nur einen geringen Nutzen für die Menschen, die in Malaria-endemischen Regionen kontinuierlich leben. Weiterhin sollte auch ein uneingeschränkter Gebrauch dieser Substanz vermieden werden, um nicht schnell eine Resistenz zu induzieren.

HOGH, B. et al.
Lancet 2000; 356:1888-94

Therapie der Wahl

Behandlung infizierter kardialer Schrittmachersysteme

Mehrere Millionen Menschen haben und erhalten kardiale Schrittmachersysteme zur Überwindung ihrer Rhythmusstörungen. Einer der häufigsten Gründe, derartige Schrittmachersysteme zu entfernen, sind Infektionen – entweder im Bereich der Batterie oder der Elektroden. Zwischen Januar 1995 und August 1998 wurden bei 123 von 467 Patienten, die einer Schrittmacherexplantation unterzogen wurden, Infektionen nachgewiesen. Ein Viertel dieser Infektionen trat innerhalb von 28 Tagen nach der Erstplatzierung auf, ein Drittel 29 bis 364 Tage später und die übrigen mehr als ein Jahr nach der Implantation. Etwa zwei Drittel der Patienten hatten Symptome, die auf die Schrittmachertasche begrenzt waren, 20 % hatten sowohl lokale als auch systemische Symptome. Ein Drittel der Patienten war bakteriämisch. Insgesamt 81 % der bakteriologischen Kulturen aus den Schrittmachertaschen waren positiv. Am häufigsten, in knapp 70 %, waren koagulase-negative Staphylokokken die Erreger, 24 % wurden durch *S. aureus* verursacht und in 13 % ergab sich eine polymikrobielle Ätiologie. Bei 95 % der Patienten wurde das gesamte Schrittmachermaterial entfernt. Dreiviertel der Patienten erhielten Antibiotika vor der Entfernung, 97 % danach. Der mittlere Zeitraum zwischen der Entfernung und der Re-Implantation betrug bei 70 % der Patienten sieben Tage; 18 % der Patienten benötigten keine erneute Re-Implantation. Infektionsbedingte Rezidive traten nur bei einem von 117 Patienten auf, bei denen die gesamte Schrittmacheranlage entfernt worden war; im Gegensatz hierzu wurden drei Infektionen bei sechs Fällen registriert, bei denen keine komplette Entfernung vorgenommen wurde.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Studie verdeutlicht, dass ein Management von Infektionen an Schrittmachersystemen durch eine komplette Entfernung zusammen mit einer gezielten Antibiotikatherapie erfolgreich vorgenommen werden kann.

CHUA, J. D. et al.
Ann. Intern. Med. 2000; 133: 604-608

Therapie der Babesiose

Die Babesiose ist eine parasitäre Infektion verursacht durch *Babesia microti* und tritt vermehrt während des Sommers in den Nordost-Staaten der USA auf. Die bisherige Standardbehandlung bestand aus der Kombination von Clindamycin (SOBELIN) und Chinin (LIMPTAR); diese Therapie ist allerdings relativ unverträglich und nicht immer erfolgreich. In einer prospektiven randomisierten nicht verblindeten Studie wurde die bisherige Standardtherapie mit der Kombination Atovaquon (WELLVONE) plus Azithromycin (ZITHROMAX) verglichen. 59 Patienten mit einer nicht lebensgefährlichen Erkrankung wurden in die Studie eingeschlossen. 41 Patienten erhielten Azithromycin (500 mg am Tag 1 und dann 250 mg täglich bis zum siebten Tag) plus Atovaquon (750 mg alle zwölf Stunden); die 18 Vergleichspatienten erhielten Clindamycin in einer Dosis von 600 mg dreimal täglich plus Chinin in einer Dosis von 650 mg ebenfalls achtstündlich. Beide Behandlungen wurden über eine Dauer von sieben Tagen eingesetzt.

13 (72 %) der Patienten mit der Clindamycin/Chinin Behandlung entwickelten Unverträglichkeitsreaktionen, hingegen nur sechs (15 %) der Patienten unter der Azithromycin/Atovaquon Kombination. Ein Patient in der Azithromycin/Atovaquon Gruppe und vier Patienten in der Standardtherapiegruppe mussten zur Intensivierung der Behandlung hospitalisiert

werden. Die Rückbildung der Symptome und die Beseitigung der *B. microti* Parasitämie war vergleichbar in beiden Gruppen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser Studien deuten auf eine gut verträgliche und wirksame Behandlung der milde verlaufenden Babesiosis mit der Kombination von Azithromycin (ZITHROMAX) plus Atovaquon (WELLVONE) hin. Die Wirksamkeit dieser neuen Behandlungsform ist mindestens so günstig wie die Standardtherapie mit Clindamycin plus Chinin, jedoch ist die Verträglichkeit eindeutig besser. Allerdings sollten vor einer endgültigen Therapieempfehlung die vorliegenden Ergebnisse in einer umfangreicheren Studie bestätigt werden.

KRAUSE, P.J. et al.
N. Engl. J. Med. 2000; 343:1454-58

ausgeprägte Interaktionspotenzial berücksichtigt werden. Die bedeutsamsten Interaktionen kommen durch die Induktion von Cytochrom P 450-abhängigen Monooxygenasen zustande. Dadurch kann der Abbau zahlreicher anderer Medikamente beschleunigt sein. Die Zahl der dokumentierten Arzneistoffe, deren Pharmakokinetik bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin verändert wird, liegt über 100 – die angeführte Tabelle kann also nur einen kleinen Ausschnitt der möglichen Interaktionen wiedergeben. Zahlreiche Übersichtsarbeiten sind zu dieser Thematik veröffentlicht worden.^{1,2,3,4}

Nicht selten sind diese Interaktionen so stark ausgeprägt, dass sie als klinisch relevant anzusehen sind. Zyklusstörungen, wie Zwischenblutungen und Amenorrhoe, wurden z. B. bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin und oralen Kontrazeptiva beschrieben. Eine sichere Empfängnisverhütung mit oralen Kontrazeptiva ist nicht mehr gewährleistet; mit ungewollter Schwangerschaft muss gerechnet werden.

Auch ein Versagen der Glukokortikoidtherapie bei Lupus erythematodes wurde beschrieben. Bei nierentransplantierten Patienten ist eine Abstoßungsreaktion möglich. Der Bedarf an oralen Antidiabetika kann unter Rifampicin gesteigert sein. Nach Beendigung der Therapie sollten zur Vermeidung einer Hypoglykämie Blutzuckerkontrollen durchgeführt werden. Bei

Interaktionen

Interaktionen zwischen Rifampicin und anderen Arzneimitteln

Rifampicin (RIFA u. a.) ist im Rahmen der Tuberkulosetherapie und bei anderen Indikationen ein wichtiges und unverzichtbares Antibiotikum. Beim therapeutischen Einsatz der Substanz muss jedoch das

Interaktionen zwischen Rifampicin und anderen Medikamenten

Rifampicin (A)*	Andere Arzneimittel (B)	Interaktion bzw. Wirkung	Klin. Bedeutg.
	Antikoagulantien (oral)	↓ Spiegel von B (suboptimale Antikoagulation)	++
	β-Blocker (Metoprolol; Propranolol u.a.)	↓ Wirkung von B	+
	Ciclosporin A	↓ Wirkung von B	++
	Chinidin	↓ Wirkung von B	++
	Clarithromycin	↓ Spiegel von B, ↑ Spiegel von A	++
	Cotrimoxazol	↑ Spiegel von A	+
	Delavirdin	↓ Spiegel von B, ↑ Spiegel von A (Kombination vermeiden!)	++
	Disopyramid	↓ Spiegel von B	++
	Fluconazol	↓ Spiegel von A	+
	INH	vermehrte Bildung toxischer INH Metaboliten	++
	Itraconazol	↓ Spiegel von B, ↑ Spiegel von A	++
	Ketoconazol	↓ Spiegel von B, ↑ Spiegel von A	++
	Kontrazeptiva (orale)	↓ Wirkung von B (Blutungen, Schwangerschaft!)	+
	Kortikosteroide	↓ Spiegel von B (Dosiserhöhung notwendig!)	++
	Methadon	↓ Spiegel von B (Entzugssymptomatik)	+
	Nevirapin	↓ Spiegel von B (Kombination vermeiden!)	++
	Phenytoin	↓ Spiegel von B	+
	Proteaseinhibitoren (Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir)	↓ Spiegel von B, ↑ Spiegel von A	++
	Sulfonylharnstoffe (Antidiabetika)	↓ Spiegel von B (Wirkung abgeschwächt)	+
	Tacrolimus	↓ Spiegel von B	++
	Theophyllin	↓ Spiegel von B	+

* Die Angaben für Rifampicin gelten in ähnlicher Weise auch für das verwandte Rifamycin-Antibiotikum Rifabutin (MYCOBUTIN). Die angegebenen Interaktionsmöglichkeiten stellen nur eine begrenzte Auswahl der bekannten Interaktionen dar. Darüberhinaus sind Einflüsse der Rifamycine auf die Pharmakokinetik zahlreicher anderer Wirkstoffe bekannt.

+ = wahrscheinlich klinisch relevant; ++ = sicher klinisch relevant

Modifiziert nach „The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy“ (2000), 30th Edition. Gilbert DN, Moellering Jr RC, Sande MA, eds. Antimicrobial Therapy, Inc., Vienna, VA, USA

gleichzeitiger Gabe von Cumarinderivaten ist deren Wirkung durch verstärkten Abbau abgeschwächt und macht eine Erhöhung der Dosis erforderlich. Grundsätzlich sollte bei Kombination der genannten Pharmaka mit Rifampicin an deren beschleunigten Abbau und an die Notwendigkeit einer Dosiserhöhung gedacht werden.

1. BORCHERDING, S. M. et al.
Arch. Intern. Med. 1992; 152:711-716
2. VENKATESAN, K.
Clin. Pharmacokinet. 1992; 22:47-65
3. STRAYHORN, V. A. et al.
Arch. Intern. Med. 1997; 157:2453-2458
4. AMENT, P.W. et al.
Am. Fam. Physician 2000; 61:1745-1754

Bedeutung des P-Glycoproteins für Interaktionen zwischen Antiinfektiva und anderen Arzneistoffen

Interaktionen zwischen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln lassen sich überwiegend durch die folgenden Mechanismen erklären: (1) Hemmung oder Induktion metabolisierender Enzyme, (2) Veränderungen der Proteinbindung oder (3) Änderung der Bioverfügbarkeit durch Komplexbildung. Weitgehend unbekannt ist ein weiterer Mechanismus, dessen Bedeutung für die Antibiotikatherapie in den vergangenen Jahren zunehmend erkannt worden ist: zahlreiche Arzneimittel-Interaktionen werden durch eine Beeinflussung des P-Glycoproteins (PGP) verursacht. Dabei handelt es sich um ein Transportprotein, das im Gastrointestinaltrakt, in der Niere und in anderen Organen nachgewiesen werden kann.¹

Die Möglichkeiten für PGP-verursachte Arzneimittelinteraktionen sind vielfältig: wenn ein Arzneistoff als Substrat für PGP im Gastrointestinaltrakt dient, kann daraus eine niedrige Resorptionsrate resultieren; wenn andererseits die Substanz ein Substrat für das PGP in den Nierentubuli ist, kann dies die Ursache für eine aktive Sekretion in den Urin sein. Durch diese verschiedenen Möglichkeiten sind PGP-vermittelte Interaktionen relativ schwierig voraussagbar und oft besteht ein komplexes Interaktionsmuster. Relativ gut untersucht sind Interaktionen zwischen Chinidin (CHINIDIN DURILES u. a.) und Digoxin (LANICOR u. a.). Chinidin scheint über P-Glycoprotein sowohl die Resorption als auch die renale Exkretion von Digoxin zu beeinflussen – es resultiert ein erhöhter Digoxinspiegel. Ob ähnliche Effekte auch für die erhöhten Digoxinspiegel im Zusammenhang mit einer Fluorchinolontherapie verantwortlich sind, ist bisher nicht untersucht worden (vgl. ZCT 2000; 21:47 oder www.zct-berlin.de/interaktionen). Sicher ist aber, dass einige Fluorchinolone, wie zum Beispiel Ciprofloxacin (CIPROBAY), über das PGP in den Darm transportiert werden (daraus resultiert eine relativ

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
Steinplatz 1, 10623 Berlin

geringe Bioverfügbarkeit), während für Pefloxacin (PEFLACIN) der Transport in die andere Richtung überwiegt. Gibt man mehrere Fluorchinolone gleichzeitig, kann eine gegenseitige Beeinflussung resultieren.¹

Weitere Antiinfektiva sind hinsichtlich ihrer Beeinflussung der Digoxin-Kinetik bekannt geworden. Clarithromycin (KLACID) hemmt offenbar den PGP-vermittelten Transport des Digitalisglykosids in der Niere, wodurch es zu erhöhten Digoxinkonzentrationen im Plasma kommt² und auch Itraconazol (SEMPERA u. a.) reduziert die Digoxin-Clearance über entsprechende Mechanismen³. Andererseits konnte gezeigt werden, dass Rifampicin (RIFA u. a.) nach mehrtägiger oraler Gabe zu einer deutlichen Reduktion der Digoxinspiegel führt. Als ursächlich wird angenommen, dass es zu einer Induktion von PGP im Duodenum kommt, woraus eine vermehrte Sekretion des Glykosids ins Darmlumen resultiert. Die renale Clearance von Digoxin wurde durch Rifampicin interessanterweise nicht beeinflusst.^{4,5}

Oft sind es die bekannten Induktoren oder Hemmstoffe der hepatischen Monoxygenasen (z. B. CYP3A4), die auch für das P-Glycoprotein als Substrate oder Inhibitoren fungieren. So zählen zum Beispiel Erythromycin (ERYCINUM u. a.), Ketoconazol (NIZORAL u. a.) und Itraconazol zu den Inhibitoren des Cytochroms aber auch des P-Glycoproteins. Allerdings können durchaus auch Arzneimittelinteraktionen auftreten, wenn der Arzneistoff kein Substrat für die Monoxygenasen ist und nicht

metabolisiert wird. Es erscheint daher geboten, im Rahmen der Entwicklung von neuen Arzneimitteln nicht nur ihre Affinität zu Cytochromen, sondern auch zum P-Glycoprotein zu überprüfen um das Potenzial für Arzneimittelinteraktionen abschätzen zu können.

ZUSAMMENFASSUNG: Zahlreiche Antiinfektiva und andere Arzneistoffe können zu einer Beeinflussung des P-Glycoproteins führen, welches als Transportprotein im Darm, in der Niere und anderen Organen fungiert. Je nachdem ob es zu einer Hemmung oder Induktion oder zu einer vermehrten Resorption oder verstärkten Elimination kommt können komplexe Interaktionsmuster resultieren. Die systematische Untersuchung dieser Mechanismen im Zusammenhang mit der antiinfektiven Therapie steht erst am Anfang. Sicherlich sind derart vermittelte Arzneimittelinteraktionen in manchen Fällen von erheblicher klinischer Relevanz, wie zum Beispiel die Einflüsse diverser Antiinfektiva auf die Kinetik von Digitalisglykosiden zeigen.

1. YU, D.K.
J. Clin. Pharmacol. 1999; 39:1203-1211
2. WAKASUGI, H. et al.
Clin. Pharmacol. Ther. 1998; 64:123-128
3. ALDERMANN, C.P. und ALLCROFT, P.D.
Ann. Pharmacother. 1998; 31:438-440
4. GREINER, B. et al.,
J. Clin. Invest. 1999; 104: 147-153
5. FROMM, M. F.
Intl. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2000; 38: 69-74

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Steinplatz 1, 10623 Berlin

Herausgeber: Prof. Dr. med. H. Lode, Mitherausgeber:
Prof. Dr. med. R. Stahlmann (Arzt und Apotheker)

Redaktion: Prof. Dr. med. G. Höffken, Dresden, Prof.
Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med.
R. Stahlmann, Dr. med. K. Riecke, Frau R. Schoeller-Wiley
(Fachärztin), Frau A. Zimmermann (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen DM 60,- für Studenten und Pensionäre DM 45,- (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern DM 120,-;

Kündigung der Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

Die gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 1980 Zeitschrift für Chemotherapie (H. Lode), Berlin. Alle Rechte weltweit vorbehalten. Diese Publikation darf auch nicht auszugsweise ohne schriftliche Einwilligung des Copyright-Eigentümers auf irgendeine Weise und in irgendeine Sprache vervielfältigt werden. Obwohl die in dieser Publikation enthaltenen Informationen mit großer Sorgfalt zusammengestellt und auf Richtigkeit geprüft wurden, übernehmen weder die Verfasser, der Herausgeber, die Angestellten oder ihre Vertreter die Verantwortung dafür, daß die Informationen ihre Gültigkeit behalten, noch haften sie für Irrtümer, Auslassungen oder Ungenauigkeiten in dieser Publikation, die durch Fahrlässigkeiten oder andere Ursachen entstanden sind sowie für alle sich hieraus ergebenden Folgen.