

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

November/Dezember 2001 – 22. Jahrg.

## Übersicht

### Penicillinallergie – was tun?

Die Behandlung von Infektionen bei Patienten mit anamnestischer Penicillinallergie ist ein alltägliches Problem. Häufig wird in solchen Situationen einfach auf alternative Chemotherapeutika ausgewichen. Diese Alternativen sind den Penicillinen hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit jedoch oft deutlich unterlegen. Um Patienten Penicilline nicht unnötig vorzuenthalten, hat eine Arbeitsgruppe aus den Vereinigten Staaten einen Evidenz-basierten Leitfaden erarbeitet.<sup>1</sup> In diese Analyse wurden insbesondere Originalarbeiten zur Aussagekraft von Hauttests bei penicillinallergischen Kindern und Erwachsenen aus dem ambulanten und stationären Bereich eingeschlossen, soweit der Begriff „Allergie“ klar definiert und sowohl „major“- als auch „minor“-Antigene untersucht wurden.

### Überempfindlichkeitstypen

Reaktionen vom anaphylaktischen Typ sind am gefürchtetsten, da sie eine unmittelbare Bedrohung für das Leben darstellen können. Sie treten auf, wenn  $\beta$ -Laktame oder deren Metaboliten kovalent an Serumproteine binden und über präexistente IgE-Antikörper zu einer Mastzelldegranulation führen. Sie sind typischerweise charakterisiert durch das Auftreten von Nesselsucht, also einem juckendem Exanthem, Schleimhautschwellungen und unter Umständen auch durch Dyspnoe und Hypotonie innerhalb weniger Stunden nach Einnahme des Medikamentes.

Spätreaktionen treten bis 72 Stunden nach der Einnahme des  $\beta$ -Laktams auf. Bei diesen Reaktionstypen spielen IgE – Antikörper keine Rolle. Daher sind Hauttests (Scratch-Test) zum Nachweis derartiger Überempfindlichkeiten nicht geeignet. Eine weitere Hautreaktion ist das idiopathische morbilliforme makulopapulöse Exanthem. Es wird gehäuft im Zusammenhang mit Cytomegalie- und Epstein-Barr-Virusinfektionen beobachtet. Es breitet sich oft symmetrisch von den Extremitäten unter Aussparung von Handflächen und Fußsohlen aus. Derartige Reaktionen können sich durchaus unter fortgesetzter Therapie zurückbilden und treten nach erneuter Exposition nicht unbedingt wieder auf.

### Vorgehen bei Patienten mit anamnestischer Penicillinallergie

Zunächst sollte versucht werden, die Art der Reaktion anamnestisch genauer zu eruieren (Tabelle 1). Patienten mit vorangegangener Reaktion vom Soforttyp gegen Aminopenicilline, wie Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.), reagieren regelmäßig positiv auf Hauttests mit Penicillin. Demgegenüber weisen Patienten mit anamnestischer Reaktion vom Spättyp nur selten einen positiven Hauttest auf. Daher ist es nicht nötig, Patienten mit anamnestischer makulopapulöser Reaktion ohne Urtikaria vor der Gabe eines Penicillins mittels Hauttest zu untersuchen. Bei diesen Patienten ist nicht mit einer allergischen Reaktion vom anaphylaktischen Typ zu rechnen; sie können somit ohne weiteres mit einem Penicillin behandelt werden.

Wenn sich aus der detaillierten Anamnese der Verdacht auf eine Penicillinallergie vom

Soforttyp nicht ausräumen oder gar erhärten lässt (Urtikaria kurz nach Penicillineinnahme), sollte ein Hauttest mit der „major“-Determinante, Benzyl-Penicilloyl, und der „minor“-Determinante, Penicillin G, durchgeführt werden.

Derartige Hauttests sind bei Patienten mit vorausgegangener exfoliativer Dermatitis oder Stevens-Johnson-Syndrom nach Einnahme von Penicillinen kontraindiziert. Falsch negative Resultate sind während einer Behandlung mit Antihistaminika oder trizyklischen Antidepressiva möglich. Bei negativem Hauttest ist nicht mit einer schwerwiegenden Reaktion vom anaphylaktischen Typ zu rechnen, so dass diese Patienten einer Testdosis eines Oralpenicillins unter Beobachtung ausgesetzt werden können. Wird diese problemlos vertragen, so ist keine Einschränkung der Therapie nötig. Darüber hinaus sind auch in vitro Testverfahren wie z. B. der RAST (Radio-Allergo-Sorbent-Test) gegen die

## Inhalt

# 6/2001

|  |             |
|--|-------------|
| Übersicht<br>– Penicillinallergie  | Seite 41–42 |
| Neueinführungen<br>– Linezolid<br>– Telithromycin  | Seite 42–45 |
| Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (42)<br>– Schwangerschafts-pyelonephritis   | Seite 43    |
| Mittel der Wahl<br>– Ampho B oder Itraconazol bei FUO?<br>– Therapie der Kryptokokkose<br>– Cidofovir bei genitalen Warzen | Seite 45–46 |
| Lungeninfektionen<br>– Kombinationstherapie bei bakteriämischen Pneumonien?<br>– Multiresistente Tbc erfolgreich behandeln | Seite 46–47 |
| Prophylaxe<br>– Optimale Malaria-Prophylaxe  | Seite 47    |
| Interaktionen (12)<br>– Isoniazid  | Seite 47–48 |
| Antiretrovirale Therapie<br>– Compliance wichtig<br>– Nevirapin - nicht zur prophylaktischen Anwendung                     | Seite 48    |

„major“-Determinante (Penicilloyl) verfügbar. Da der RAST kommerziell nicht gegen die „minor“-Determinante zur Verfügung steht, ist er bei erheblich höherem Aufwand weniger sensitiv als der Hauttest.

### Tabelle 1: Fragen zur Abschätzung der Penicillinallergie

- In welchem Alter trat die Reaktion auf?
- Erinnern Sie sich selbst daran, wer berichtete Ihnen davon?
- Wie lange nach der Einnahme von Penicillin trat die Reaktion auf?
- Welche Beschwerden traten auf?
- Welche Darreichungsform?
- Welche Indikation?
- Welche Begleitmedikation wurde wann eingenommen, warum?
- Was geschah nach Beendigung der Penicillingabe?
- Haben Sie Penicillin – ähnliche Medikamente (z.B. Amoxicillin, Ampicillin, Cephalosporine) vor oder nach dem Ereignis eingenommen? Mit welchen Folgen?

### Desensibilisierung

Ziel der Desensibilisierung ist es, eine Therapie mit Penicillinen bei Patienten mit gesicherter Typ-I Allergie zu ermöglichen. Bei einer Reihe von Infektionen existieren keine zufriedenstellenden therapeutischen Alternativen, so dass auch bei allergischen Patienten eine Therapie mit Penicillinen erforderlich ist (Tabelle 2).

Bei der Desensibilisierung wird durch Applikation von exponentiell steigenden Mengen des indizierten Penicillins – ausgehend von 1/100.000 der therapeutischen Dosis – eine Toleranz erzeugt. Der zugrunde liegende Mechanismus ist nicht geklärt, es wird sowohl die Neutralisierung des spezifischen IgE als auch die kontrollierte und subklinische Degranulation von Mastzellen diskutiert.

### Tabelle 2: Infektionen, bei denen eine Desensibilisierung erwogen werden sollte

- Syphilis in der Schwangerschaft
- Neurosyphilis
- Bakterielle Meningitis
- Hirnabszess
- Listerien – Infektionen
- Subakute Endokarditis durch Enterokokken
- Osteomyelitis oder Sepsis durch Staphylokokken oder Pseudomonas

Da das Risiko kritischer systemischer Reaktionen nach oraler Gabe deutlich geringer als nach parenteraler Applikation ist, sollte der oralen Desensibilisierung gegenüber der intravenösen nach Möglichkeit der Vorrang gegeben werden. Während der oralen Desensibilisierung entwickeln etwa 5% der Patienten allergische Reaktionen, die meist geringgradig und selbstlimitierend sind. In diesen Fällen sollte die entsprechende Dosis wiederholt werden, bis sie ohne Reaktion

vertragen wird. Da jedoch auch schwerwiegende Reaktionen auftreten können, sollte eine Desensibilisierung grundsätzlich nur stationär von erfahrenen Ärzten durchgeführt werden.

Der desensibilisierende Effekt dieser Prozedur ist passager. Daher muss unmittelbar nach der erfolgreichen Desensibilisierung mit der Therapie begonnen werden, diese darf zudem nicht unterbrochen werden. Ein exemplarisches Schema zur oralen Desensibilisierung ist in Tabelle 3 wiedergegeben.

### Tabelle 3: Schema zur oralen Desensibilisierung<sup>1</sup>

| Schritt <sup>a</sup> | Konzentration [mg/ml] | Volumen [ml] | Dosis <sup>b</sup> [mg] |
|----------------------|-----------------------|--------------|-------------------------|
| 1                    | 0,25                  | 0,1          | 0,025                   |
| 2                    | 0,25                  | 0,2          | 0,05                    |
| 3                    | 0,25                  | 0,4          | 0,1                     |
| 4                    | 0,25                  | 0,8          | 0,2                     |
| 5                    | 0,5                   | 1            | 0,5                     |
| 6                    | 0,5                   | 2            | 1,0                     |
| 7                    | 0,5                   | 4            | 2,0                     |
| 8                    | 0,5                   | 8            | 4,0                     |
| 9                    | 5                     | 1            | 5,0                     |
| 10                   | 5                     | 2            | 10                      |
| 11                   | 5                     | 4            | 20                      |
| 12                   | 5                     | 8            | 40                      |
| 13                   | 50                    | 1            | 50                      |
| 14                   | 50                    | 2            | 100                     |
| 15                   | 50                    | 4            | 200                     |
| 16                   | 50                    | 8            | 400                     |

a: Nach jeder Gabe sollte der Patient 15 Minuten beobachtet werden, 30 Minuten nach der letzten Gabe sollte 1g des Antibiotikums gegeben werden

b: Jede Dosis sollte in 25ml Wasser verdünnt gegeben werden

### Kreuzreaktivität mit anderen $\beta$ -Laktamen

Die Häufigkeit einer Kreuzallergie mit Cephalosporinen ist nicht genau bekannt; bei Patienten mit anamnestischem Hinweis auf eine Penicillinallergie und positivem Hauttest liegt sie um 6%. Frühere Studien schätzten das Risiko höher ein. Das hängt möglicherweise mit einer Kontamination früherer Cephalosporine mit Penicillinen zusammen. Insgesamt verträgt der ganz überwiegende Teil der Patienten mit Penicillinallergie Cephalosporine problemlos. Lediglich bei anamnestischer Typ I Reaktion auf Penicillin und gleichzeitig positivem Hauttest ist Vorsicht bei der Cephalosporingabe geboten.

Von den Carbapenemen bzw. Monobaktamen kann Aztreonam (AZACTAM) bei Penicillinallergie offenbar ohne Risiko gegeben werden. Imipenem (ZIENAM) ist dem gegenüber mit höherem Risiko verbunden.

### Cephalosporinallergie

Allergische Reaktionen gegen Cephalosporine treten seltener auf als gegen Penicilline, sie betreffen etwa 1% der Patienten. Es überwiegen Hautreaktionen; auch anaphylakti-

sche Reaktionen wurden beschrieben, jedoch gibt es keine verlässlichen Daten, um ihre Häufigkeit abzuschätzen. Hauttests zur Testung auf Cephalosporinallergie sind nicht verfügbar und auch zur Desensibilisierung gibt es keine erprobten Richtlinien.<sup>3</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG: Viele Patienten, die sich an eine Unverträglichkeitsreaktion gegen Penicilline erinnern, werden vorschnell als „allergisch“ eingestuft. Eine präzise Anamneseerhebung zu diesem Ereignis erlaubt es häufig zu klären, ob es sich tatsächlich um eine Allergie vom Soforttyp handelte. Von allen Patienten, die eine Penicillinallergie angeben, reagieren 80-90% nicht positiv im Hauttest und vertragen somit Penicilline. Wenn bei Patienten mit anamnestischer Penicillinallergie keine überzeugenden Alternativen zu einer Penicillinbehandlung existieren (z.B. Syphilis während der Schwangerschaft), sollte ein Hauttest zur Abschätzung des Risikos einer Penicillinbehandlung durchgeführt werden, ggf. gefolgt von einer Desensibilisierung.**

1. SALKIND, A.R. et al. JAMA 2001; 285: 2498-2505

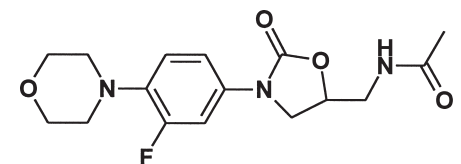
2. SULLIVAN, T. in: Allergy: Principles and Practice 4<sup>th</sup> Ed. 1993, Mosby Boston: p. 1738

3. KELKAR, P.S. & LI, J.T.C. N. Engl. J. Med. 2001; 345:804-809

## Neueinführungen

### Linezolid – erstes Antinfektivum aus der Klasse der Oxazolidinone

Oxazolidinone sind eine neue Klasse synthetischer Wirkstoffe zur Therapie bakterieller Infektionen. Das erste in der Humanmedizin verwendbare Oxazolidinon ist Linezolid, das im April 2000 in den USA zugelassen wurde und das nun auch in Europa unter dem Namen ZYVOXID zur Verfügung steht.



Linezolid

### Antibakterielle Aktivität

Linezolid entfaltet seine antibakterielle Wirkung durch Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese.<sup>1</sup> Es bindet – ähnlich wie Chloramphenicol – an die 50S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen, verhindert die Bildung eines funktionstüchtigen Initiationskomplexes und interferiert so offenbar mit einem frühen Schritt der Proteinbiosynthese. Im Gegensatz zu Chloramphenicol wirken Oxazolidinone offenbar nicht durch Hemmung der Peptidyltransferase.

Die therapeutisch relevante Aktivität von Linezolid beschränkt sich auf grampositive Erreger. Die meisten Streptokokken, Staphylokokken und Enterokokken werden durch Konzentrationen von  $<4\text{ mg/l}$  erfasst. Die antibakterielle Aktivität war unabhängig davon, ob die geprüften Stämme resistent gegen Penicillin (diverse Warenzeichen), Oxacillin (STAPENOR u. a.) oder Vancomycin (VANCOMYCIN CP) sind. *H. influenzae*, ein bedeutsamer gramnegativer Erreger von Infektionen der Atemwege, wird erst bei Konzentrationen von  $4 - 16\text{ mg/l}$  gehemmt und muss daher als überwiegend resistent eingestuft werden. Enterobacteriaceae und Pseudomonaden weisen eine natürliche Resistenz auf (MHK  $> 64\text{ mg/l}$ ).<sup>2</sup>

### Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Linezolid vollständig resorbiert. Etwa 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme werden Spitzenkonzentrationen gemessen, die nach mehrfacher Gabe von  $600\text{ mg}$  (alle 12 Stunden) zwischen  $6$  und  $21\text{ mg/l}$  (Tal- und Spitzenkonzentrationen) liegen.<sup>3</sup> Die Resorption wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht relevant beeinflusst. Die Plasmaproteinbindung von Linezolid liegt bei  $30\%$ , das Verteilungsvolumen der Substanz wurde mit etwa  $0,6$  bis  $0,7\text{ l/kg}$  berechnet. Linezolid wird überwiegend durch oxidative Öffnung des Morpholinrings zu zwei Hauptmetaboliten abgebaut, die dann neben der unveränderten Substanz im Urin eliminiert werden (ca.  $30\%$  unverändert, ca.  $50\%$  in Form der Hauptmetaboliten). Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen  $5$  und  $7$  Stunden. Cytochrom-P450-abhängige Monoxygenasen werden offenbar weder gehemmt noch induziert.<sup>2,4</sup>

Über das pharmakokinetische Verhalten von Linezolid bei Kindern liegen bisher nur begrenzte Informationen vor. Bei geriatrischen Patienten wurde keine Veränderung der Kinetik gesehen; auch bei Patienten mit renaler Insuffizienz kommt es nicht zum Anstieg der Arzneimittelkonzentrationen im Blut. Allerdings ist noch unklar, ob sich Risiken durch eine Kumulation der Hauptmetaboliten bei Patienten mit ausgeprägter Niereninsuffizienz ergeben könnten.<sup>2,4</sup>

### Klinische Wirksamkeit

Anwendungsgebiete für Linezolid sind sowohl die ambulant als auch die im Krankenhaus erworbene Pneumonie durch grampositive Erreger, darunter multi-resistente Keime,<sup>5</sup> sowie schwere Hautinfektionen durch Staphylokokken oder Streptokokken. Die Indikation für eine Behandlung mit dem Oxazolidinon sollte streng gestellt werden, da – wie bei allen Antibiotika – befürchtet werden muss, dass eine breite Anwendung zu einer raschen Ausbreitung resistenter Stämme führt.<sup>4</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Während der klinischen Prüfung war die Verträglichkeit von Linezolid insgesamt

## Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (42)

### Schwangerschafts-pyelonephritis

**Kasuistik:** Eine 23 Jahre alte Patientin ist im fünften Monat schwanger und kommt in die Praxis wegen seit mehreren Tagen zunehmendem rechtsseitigen Flankenschmerz, Dysurie, Abgeschlagenheit, Inappetenz und subfebrilen Temperaturen. Aus der Anamnese der Patientin sind keine Harnwegs- oder Niereninfektionen bekannt, besondere Reise- oder sonstige Infektionsauffälligkeiten bestehen ebenfalls nicht.

**Diagnostik:** Die körperliche Untersuchung bestätigt zunächst eine erhöhte Körpertemperatur mit  $38^\circ\text{C}$  axillär gemessen. Weiterhin ist eine deutliche Klopf- und Druckempfindlichkeit des rechten Nierenlagers nachweisbar. Die Herz- Kreislaufverhältnisse sind unauffällig; die Sonographie der Nieren ergibt keinen Hinweis auf eine Stauung in beiden Nierenbecken.

Die Untersuchung des Urinsediments ergibt eine deutliche Leukozyturie und Bakteriurie. Im Mittelstrahlurin können  $10^4$  E. coli pro ml Urin nachgewiesen werden. Die mikrobiologische Bestimmung ergibt keine Resistenzen gegenüber allen üblicherweise wirksamen Chemotherapeutika.

**Pathogenese:** Die anatomischen, funktionellen und immunologischen Veränderungen im Harntrakt bei Schwangerschaft disponieren relativ häufig zu Infektionen der oberen und unteren Harnwege. Nicht selten löst auch eine Gravidität den akuten Schub einer schon länger bestehenden, bisher aber unbemerkt chronischen Pyelonephritis aus. Die Keimzahl von  $10^4$  /ml eines typischen Infektionserregers wird heute als signifikant akzeptiert.

**Therapie:** Die Behandlung einer Harnwegsinfektion in der Schwangerschaft unterscheidet sich prinzipiell nicht von der Therapie einer akuten Pyelonephritis. Sie wird allerdings dadurch erschwert, dass einige antimikrobielle Substanzen auch aus Verträglichkeitsgründen in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden können (Aminoglykoside, Doxycyclin, Co-trimoxazol, Nitrofurantoin, Fluorchinolone, Sulfonamide). Die Therapie stützt sich daher während der Schwangerschaft auf Aminobenzylpenicilline mit oder ohne Betalaktamaseinhibitoren und Oralcephalosporine. Bei der hier dargestellten Patientin wurde eine acht tägige Therapie mit zweimal  $750\text{ mg}$  Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) vorgenommen.

ähnlich wie die der vergleichend untersuchten Antibiotika. Gastrointestinale Störungen und leichte ZNS-Symptome standen im Vordergrund. Erbrechen trat unter Linezolid bei  $3,7\%$  der Patienten auf, in der Vergleichsgruppe dagegen nur bei  $2,0\%$  der Behandelten (etwa  $2000$  Patienten pro Gruppe); in  $1,2\%$  bzw.  $0,4\%$  wurde dies als Arzneimittel-assoziiert beurteilt. Tierexperimentell wurden reversible hämatologische Veränderungen beobachtet (Reduktion der Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahl im peripheren Blut). Bei längerer Behandlungsdauer ( $>2$  Wochen) wurden mit Linezolid auch beim Menschen Blutbildveränderungen gesehen.<sup>6</sup> Bei Patienten mit einer vorbestehenden Thrombozytopenie oder bei Gabe anderer Medikamente, die eine Thrombozytopenie verursachen können, sollten daher während der Behandlung mit Linezolid Blutbildkontrollen durchgeführt werden; eine wöchentliche Blutbildkontrolle ist generell angezeigt.

### Interaktionen

Linezolid ist ein Hemmstoff der Monoaminoxidase. Entsprechende Interaktionen mit gleichzeitig gegebenen adrenerg oder serotonerg wirksamen Medikamenten können daher auftreten. Bei einer gleichzeitigen Einnahme von „Erkältungsmedikamenten“,

die zum Beispiel Pseudoephedrin enthalten können, ist deshalb der Blutdruck zu kontrollieren, da die Kombination mit Linezolid zum Blutdruckanstieg führt. Die Patienten sollten auch darauf hingewiesen werden, dass während der Behandlung übermäßige Mengen von Nahrungsmitteln oder Getränken mit hohem Gehalt an Tyramin (z. B. Käse, Rotwein etc.) vermieden werden müssen.<sup>4,7</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG:** Linezolid (ZYVOXID) ist das erste antibakteriell wirksame Chemotherapeutikum aus der Klasse der Oxazolidinone. Es weist eine gute Wirksamkeit gegen grampositive Erreger auf. Von besonderer Bedeutung ist die Aktivität gegen Erreger, die gegen andere Antibiotika resistent sind. Insgesamt erwies sich die Substanz hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit als gut vergleichbar mit länger bekannten Antibiotika. Als Vorteil – etwa im Vergleich zu Vancomycin (VANCOMYCIN CP) – kann die orale Verfügbarkeit von Linezolid angesehen werden. Vor allem bei längerer Anwendung können Blutbildveränderungen auftreten. Aufgrund der MAO-inhibitorischen Wirkung der Substanz können Interaktionen mit Sympathomimetika und anderen Arzneimitteln vorkommen.

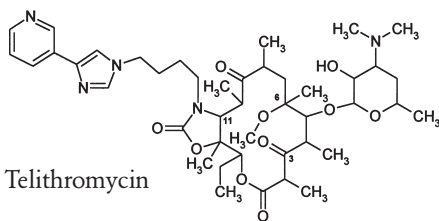
1. DIEKEMA, D.J., JONES, R.N.  
Drugs 2000; 59: 7-16
2. CLEMETT, D., MARKHAM, A.  
Drugs 2000; 59: 815-828
3. GEE, T. et al.  
Antimicrob. Agents Chemother. 2001; 45:1843-1846
4. Fachinformation ZYVOXID, Pharmacia GmbH,  
Oktober 2001
5. RUBINSTEIN, E. et al.  
Clin. Infect. Dis. 2001; 32:402-412
6. GREEN, S. L. et al.  
JAMA 2001; 285:1291
7. HUMPHREY, S.J. et al.  
J. Infect. Dis. 2001; 37:548-563

## Telithromycin - ein neues Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen der Atemwege

Ketolide sind neue Antibiotika, die Ähnlichkeiten mit den Makroliden besitzen, aber teilweise deutlich verbesserte Eigenschaften aufweisen. Telithromycin (KETEK) ist das erste Ketolid, das zur antibakteriellen Therapie angeboten wird; weitere Derivate sind in der klinischen Entwicklung.<sup>1</sup>

### Chemische Struktur

Telithromycin unterscheidet sich von Erythromycin (ERYTHROCIN u.a.) unter anderem dadurch, dass es an Position 3 des Lactonrings nicht den Zucker Cladinose enthält, sondern eine Keto-Gruppe. Diese Gruppe verleiht dem Molekül eine hohe Säurestabilität, trägt zur verbesserten antibakteriellen Wirkung bei und stand auch Pate bei der Namensgebung für die neue Arzneimittelklasse.



### Antibakterielle Wirkung, Spektrum

Ähnlich wie die Makrolide, Lincosamide und Streptogramin Typ B (Abkürzung: MLS<sub>B</sub>) hemmen die Ketolide die bakterielle Proteinsynthese infolge der Bindung an die 50S-Untereinheit der Ribosomen. Ketolide interferieren mit der 23S-RNA dieser Untereinheit durch Bindung an zwei Stellen: den Domänen II und V. Darüber hinaus besteht eine direkte Wirkung auf die Bildung der 50S- und 30S-Untereinheiten der Ribosomen. Es ist von therapeutischer Bedeutung, dass Ketolide auch gegen Makrolid-resistente Stämme mit einer induzierbaren MLS<sub>B</sub>-Resistenz wirken. Außerdem sind sie gegen Stämme wirksam, die durch einen Effluxmechanismus resistent geworden sind.

Telithromycin wirkt konzentrationsabhängig bakterizid gegen Pneumokokken.

Ein postantibiotischer Effekt ist nachweisbar. Im Vergleich zu den Makroliden zeigt das Ketolid insbesondere gegen grampositive Erreger (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*) eine verbesserte Wirkung. Telithromycin ist auch gegen Erythromycin- und Penicillin-resistente Pneumokokken-Stämme gut wirksam. Es wirkt schließlich auch gegen Staphylokokken, die eine induzierbare MLS<sub>B</sub>-Resistenz aufweisen, nicht jedoch gegen Staphylokokken mit konstitutiver MLS<sub>B</sub>-Resistenz.<sup>1,2</sup>

Unter den gramnegativen Erregern ist vor allem die Aktivität von Telithromycin gegen *Haemophilus influenzae* von Interesse: sie entspricht der von Azithromycin, Telithromycin ist damit deutlich wirksamer als Clarithromycin (KLACID u.a.) oder Erythromycin gegen *Haemophilus*. Gegen einen weiteren gramnegativen Erreger von Atemwegsinfektionen, *M. catarrhalis*, weisen Ketolide und Makrolide eine vergleichbare Aktivität auf. Auch Chlamydien, Mykoplasmen und Legionellen werden erfasst.<sup>1,3</sup>

### Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe einer Dosis von 800mg Telithromycin werden maximale Plasmakonzentrationen von etwa 2 bis 3,5mg/l erreicht. Die Bioverfügbarkeit wird mit 57% angegeben, die Resorption ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 10 bis 14 h. Zwischen jungen und älteren Probanden wurden geringe Unterschiede im pharmakokinetischen Verhalten der Substanz gesehen – die Spitzenkonzentrationen im Plasma waren bei älteren Patienten (mittleres Alter 74 Jahre) höher und die Halbwertszeit länger als bei jungen Probanden. Telithromycin wird zu mehreren Metaboliten abgebaut, die in erster Linie mit den Fäzes eliminiert werden. Im Urin wurden weniger als 20% der Substanz wiedergefunden.<sup>1</sup>

Das Antibiotikum reichert sich in der Bronchialschleimhaut, im Alveolarfilm der Lunge („epithelial lining fluid; ELF“), sowie in Alveolarmakrophagen an – damit ist auch eine wichtige Voraussetzung für die Wirkung gegen intrazellulär lokalisierte Erreger gegeben.<sup>4</sup>

### Klinische Wirksamkeit

Nach den bisherigen Ergebnissen der Studien, in denen die Wirksamkeit von Telithromycin nach mikrobiologischen und klinischen Kriterien ausgewertet wurde, kommt das Ketolid vor allem für die Therapie von leichten bis mittelschweren Atemwegsinfektionen in Frage. Bei akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis, akuter Sinusitis sowie der Tonsillitis/Pharyngitis ist eine Therapie über 5 Tage, bei ambulant erworbener Pneumonie über 7 - 10 Tage ausreichend. Zum Vergleich wurden Standardantibiotika, wie Clarithromycin oder Amoxicillin

(CLAMOXYL u.a.), eingesetzt. In allen Studien zeigte sich eine gleich gute oder geringfügig bessere Wirksamkeit.

So wurde zum Beispiel in einer Doppelblindstudie die Wirksamkeit von Telithromycin (1 x 800 mg) mit der von Amoxicillin (3 x täglich 1000mg) bei 404 Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie verglichen. Die nach klinischen Kriterien beurteilte Erfolgsrate war mit 95% in der Telithromycin-Gruppe tendenziell besser als in der Amoxicillin-Gruppe mit 90%, bei einer Nachuntersuchung nach etwa fünf Wochen unterschieden sich die Erfolgsraten signifikant (81,4% vs 72,7%).

### Unerwünschte Wirkungen, Interaktionen

Telithromycin erwies sich in den klinischen Studien als insgesamt gut verträglich. Die Nebenwirkungen betrafen überwiegend den Gastrointestinaltrakt, dabei waren Diarrhöen und Übelkeit am häufigsten. Die Abbruchrate in den Zulassungsstudien lag bei 3,7%.

Telithromycin ist ein Hemmstoff der Cytochrom-abhängigen Monooxygenasen CYP3A4 und CYP2D6. Die Substanz darf daher nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewandt werden, die über diese Enzyme verstoffwechselt werden. Die Spiegel von Simvastatin (ZOCOR u.a.) steigen zum Beispiel um ein Vielfaches an, wenn Telithromycin gleichzeitig gegeben wird. Während der Behandlung mit Telithromycin müssen daher die Statine vorübergehend abgesetzt werden. Ähnliche Interaktionen können mit Benzodiazepinen oder Immunsuppressiva, wie Ciclosporin (SANDIMMUN u.a.), auftreten. Auch die Plasmaspiegel von Digoxin (LANICOR u.a.) waren bei gleichzeitiger Gabe erhöht. Ähnliches gilt für Levonorgestrel; die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva wird jedoch nicht beeinträchtigt. Klinisch relevante Interaktionen mit Theophyllin in retardierter Form (BRONCHORETARD u.a.) wurden nicht beobachtet.

**ZUSAMMENFASSUNG: Telithromycin (KETEK) ist die erste Substanz aus der neuen Antibiotikaklasse der Ketolide. Das Antibiotikum wirkt gegen die wichtigsten bakteriellen Erreger von Infektionen der Atemwege. Von klinischer Bedeutung ist die Tatsache, dass auch solche Pneumokokken-Stämme erfasst werden, die gegen Makrolide und  $\beta$ -Laktamantibiotika resistent sind. Telithromycin wird unabhängig von der Nahrungsaufnahme resorbiert und penetriert gut in die relevanten Gewebe. Die Halbwertszeit von ca. 10 Stunden erlaubt eine einmal tägliche Gabe. Die Daten der klinischen Studien lassen auf eine gute Wirksamkeit bei bakteriellen Atemwegsinfektionen schließen. Die Verträglichkeit war insgesamt gut, am häufigsten traten Reaktionen des Gastrointestinaltraktes auf. Bei einer Verordnung des**

**Präparates muss beachtet werden, dass es mit anderen Arzneimitteln, die über hepatische Monoxygenasen verstoffwechselt werden, zu Interaktionen kommt.**

1. BALFOUR, J.A. und FIGGITT, D.P.  
Drugs 2001; 61:815-829

2. JALAVA, J. et al.  
Antimicrob. Agents Chemother. 2001; 45:789-793

3. HAMMERSCHLAG, M.R. et al.  
J. Antimicrob. Chemother. 2001; 48 (Suppl B):25-31

4. KHAIR, O.A. et al.  
J. Antimicrob. Chemother. 2001; 47:837-840

Diesen und andere „Neueinführungsartikel“ der ZCT können Sie auch über unsere Seite im Internet unter [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) abrufen. Sie können dort auch direkte Verbindungen zu den meisten der von uns zitierten Originalarbeiten herstellen.

### Telithromycin-Aktivität gegen Chlamydia pneumoniae

Chlamydia pneumoniae wird in etwa acht bis 17% als Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie nachgewiesen. Neuere antimikrobielle Substanzen für die empirische Therapie von Infektionen der unteren Atemwege sollten daher eine hohe Aktivität gegen diesen Erreger aufweisen. Das neue Ketolid-Antibiotikum Telithromycin (KETEK) wurde in dieser japanischen Studie bei 20 Stämmen von Chlamydia pneumoniae in vitro mit Roxithromycin (RULID), Azithromycin (ZITHROMAX), Clarithromycin (KLACID) und Erythromycin A (ERYTHROCIN u.a.) verglichen. Die untersuchten Chlamydien-Stämme setzten sich aus 15 Wildtypisolaten von Patienten mit akuten respiratorischen Infektionen und fünf international anerkannten Kontrollstämmen zusammen. Als Messmethode wurde eine Zellkultur mit HEP-Zellen eingesetzt. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK 90) lagen bei 0,125 mg/l für Telithromycin; Erythromycin A, Roxithromycin und Azithromycin wiesen eine etwas höhere Hemmstufe auf (0,25 mg/l), Clarithromycin lag mit 0,063 mg/l eine Verdünnungsstufe günstiger. Die minimalen Bakterizidie-Konzentrationen der untersuchten Substanzen bewegten sich in der gleichen Größenordnung. Der Schwankungsbereich der MHK-Werte erstreckte sich zwischen 0,031 bis 0,25 mg/l für alle untersuchten Substanzen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Das neue Ketolid-Antibiotikum Telithromycin (KETEK) erwies sich im Vergleich zu Roxithromycin (RULID), Azithromycin (ZITHROMAX) und Erythromycin (ERYTHROCIN u.a.) als wirksamer im in vitro Zellkulturtest; Clarithromycin (KLACID) war eine Verdünnungsstufe aktiver als Telithromycin. Insgesamt

**dürften die nachgewiesenen minimalen Hemmkonzentrationen therapeutisch überzeugend erreichbar sein.**

MIYASHITA, N. et al.  
J. Antimicrob. Chemother. 2001; 48: 403-405

## Mittel der Wahl

### Amphotericin B oder Itraconazol bei fiebernden neutropenischen Patienten?

Eine empirische antibiotische Behandlung von Fieber ungeklärter Herkunft bei neutropenischen Patienten ist heute Standard geworden, wenn diese Patienten nicht auf eine antibakterielle Breitspektrum-Therapie ansprechen. Amphotericin B (AMPHOTERICIN) verursacht bekanntlich beträchtliche Unverträglichkeitsreaktionen, die auch durch neuere liposomale Präparationen nicht wesentlich vermindert werden. In einer offenen, randomisierten, internationalen, vom Hersteller gesponsorten Studie erhielten 360 neutropenische Patienten mit hämatologischen Tumorerkrankungen und persistierendem Fieber entweder Amphotericin B intravenös in einer Dosierung von 0,7 bis 1,0 mg/kg täglich über einen Zeitraum von 28 Tagen oder intravenös Itraconazol (SEMPERA) in einer Dosis von 200 mg alle zwölf Stunden in den ersten beiden Tagen, danach 200 mg täglich über zwölf Tage, gefolgt von einer oralen Itraconazol-Gabe von 400 mg täglich. Eine Intention-to-treat Analyse wurde bei allen Patienten vorgenommen, die zumindest drei Tage behandelt wurden. Die klinische Erfolgsrate (gemessen an den Parametern Überleben, Entfieberung, reversibler Neutropenie und mangelndem Nachweis einer manifesten Pilzinfektion) betrug 47% in der Itraconazol- und 38% in der Amphotericin-Gruppe. Diese Ergebnisse wurden nicht substantiell verändert unter Berücksichtigung der Dauer der Neutropenie. Misserfolge waren ebenfalls gleichmäßig in beiden Behandlungsgruppen vertreten. Unverträglichkeitsreaktionen waren deutlich seltener in der Itraconazol-Gruppe.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Wirksamkeitsbeurteilung einer empirischen Therapie bei fiebernden neutropenischen Patienten ist schwierig, insbesondere bei nicht gesicherten Infektionen. Unter Berücksichtigung dieser Situation ist es besonders bedeutsam, Behandlungsformen zu entwickeln, die gleich wirksam wie die bisherigen Standardtherapien sind und darüber hinaus eine geringere Toxizität, niedrigere Kosten und auch eine erhöhte Lebensqualität beinhalten. Die Daten der vorliegenden Studie zeigen, dass Itraconazol (SEMPERA) diesen Anforderungen gerecht wird.

BOOGAERTS, M. et al.  
Ann. Intern. Med. 2001; 135: 412-422

### Therapie der Kryptokokkose bei nicht-HIV-Patienten

Im Rahmen der HIV-Epidemie wurden deutlich vermehrte Kryptokokken-Infektionen registriert. In einer retrospektiven Studie wurden 306 HIV-negative Patienten aus 15 nordamerikanischen Zentren analysiert, die an einer Kryptokokken-Infektion der Lunge (36%) oder des ZNS (51%) litten. Deutlich mehr Patienten mit pulmonalen Infektionen (25%) als ZNS-Manifestationen (8%) wiesen keine typischen Symptome oder Befunde auf. Das Kryptokokken-Antigen im Serum war positiv bei 87% der ZNS-Infektionen, jedoch nur in 56% bei den pulmonalen Manifestationen. 89% der Liquor-Kulturen waren positiv. Die Mehrzahl der pulmonalen Infektionen wurden behandelt, davon 68% erfolgreich (22% der Patienten konnten nicht abschliessend evaluiert werden). Von den 92 pulmonalen Infektionen wurden 58 mit Fluconazol (DIFLUCAN) behandelt, was in 83% zum Erfolg führte. 28 Patienten erhielten Amphotericin B (AMPHOTERICIN B), neun Patienten zusätzlich 5-Flucytosin (ANCOTIL), was in 75% der Behandlungen erfolgreich war; 68% der ZNS-Infektionen wurden mit Amphotericin B plus 5-Flucytosin behandelt. Die Behandlung anderer Infektionslokalisationen variierte erheblich und war in 63% der Therapien erfolgreich. Nur vier Prozent der Patienten erlitten ein Rezidiv. Die Letalität, verursacht durch eine Kryptokokken-Infektion, betrug 12%, im Mittel davon 16% bei ZNS-Infektionen, 5% bei pulmonalen Infektionen und 24% bei anderen Lokalisationen. In der Multivarianz-Analyse wurde deutlich, dass hämatologische Grunderkrankungen, männliches Geschlecht, eine veränderte und gestörte Hirnfunktion, ein Alter über 60 Jahre sowie auch ein Organversagen das Risiko eines tödlichen Verlaufs erhöhten.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Kryptokokken-Infektionen können auch bei HIV-negativen Patienten auftreten, d.h. auch bei Patienten ohne nachweisbare Immunsuppression. Pulmonale Infektionen können zumeist erfolgreich mit Fluconazol (DIFLUCAN) alleine behandelt werden. Amphotericin B (AMPHOTERICIN B) plus 5-Flucytosin (ANCOTIL) wurden mit gutem Erfolg insbesondere bei ZNS-Infektionen eingesetzt. Die optimale Dosierung und die Dauer der Therapie sind allerdings bisher nicht gut definiert, eine langdauernde Behandlung zur Rezidivprophylaxe wie bei AIDS-Patienten erscheint jedoch nur selten notwendig.

PAPPAS, P. G. et al.  
Clin. Infect. Dis. 2001; 33: 690-699

### Topisches Cidofovir zur Behandlung genitaler Warzen

Genitale Warzen werden durch das Humane Pappiloma-Virus (HPV) verursacht und sind schwierig zu behandeln. Chirurgische

Maßnahmen werden häufig eingesetzt, diese sind jedoch recht schmerzhaft, verursachen lokale Destruktionen und Rezidive sind nicht ausgeschlossen. Bisher existierte keine direkte, gegen HPV gerichtete, antivirale Therapie. Topisches Cidofovir (VISTIDE) mit einer Wirkung auf DNA-Viren könnte diese ungünstige Situation neuerdings verbessern.

30 Patienten in Belgien mit anogenitalen Warzen erhielten randomisiert und doppelblind entweder fünf Tage topisch Cidofovir oder Placebo, einmal täglich appliziert über jeweils sechs Zyklen mit einer einwöchigen Therapie und einer einwöchigen Pause. Die Randomisierung erfolgte in einer 2:1 Ratio zugunsten der behandelten Patienten und berücksichtigte auch die Größe der jeweiligen Läsionen (über oder unter 50mm<sup>2</sup>). HIV-positive Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen. Ein kompletter Heilungserfolg trat bei 47% der Patienten unter einer Cidofovir-Therapie auf und bei keinem Patienten in der Placebo-Gruppe. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Cidofovir-Gruppe gegenüber Placebo wurden auch hinsichtlich des Anteils der Patienten beobachtet, bei denen die Erkrankung sich verschlechterte (0% versus 45%), nur teilweise auf die Therapie ansprach (37% versus 18%) oder ohne sichtbare Veränderung blieb (16% versus 36%). Die Unterschiede in den beiden Studienarmen waren unabhängig von der Größe der Läsionen. Einer der neun Patienten mit einem kompletten Heilungserfolg unter Cidofovir hatte ein Rezidiv (die mediane Nachbeobachtungsphase betrug 168 Tage). Unverträglichkeitsreaktionen, wie Schmerzen und Hautekzantheme an der Behandlungsstelle unterschieden sich nicht zwischen Cidofovir und Placebo.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Topisches Cidofovir (VISTIDE) könnte eine Option in der Behandlung von anogenitalen Warzen darstellen. Allerdings sind grössere Studien notwendig und es muss bedacht werden, dass die Wirksamkeit dieser Therapie bei HIV-positiven oder anderen immunologisch gestörten Patienten nicht untersucht wurde.

SNOECK, R. et al.  
Clin. Infect. Dis. 2001; 33: 597-602

### Verbesserte Vancomycin-Therapie bei schweren Staphylokokken-Infektionen

Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) sind häufige Erreger von schweren Infektionen bei Intensivpatienten. Vancomycin (VANCOMYCIN CP) ist bei diesen Infektionen Mittel der Wahl und wird in der Regel alle zwölf Stunden als 1000mg Dosis über 60 Minuten infundiert. In einer prospektiven französischen Multizenterstudie wurde diese Standarddosierungsform mit einer kontinuierlichen Infusionstherapie bei 119 Patienten mit

einer gesicherten schweren Staphylokokken-Infektion verglichen. 58 Patienten erhielten 15mg/kg Vancomycin über 60 Minuten alle zwölf Stunden, 61 Patienten erhielten die gleiche Anfangsdosis gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion mit 30mg/kg für die nächsten 24 Stunden. Ziel der Dosierung war eine Tal-Konzentration von zehn bis 15mg/l für Vancomycin in der intermittierend behandelten Patienten-Gruppe, mit der kontinuierlichen Infusion wurde eine Plateau-Serum-Konzentration von 20-25mg/l angestrebt. Nosokomiale Pneumonien und Katheter-Infektionen waren die dominierenden Infektionen, 44% dieser Infektionen verliefen bakteriämisch. Ein Behandlungserfolg wurde bei 95 Patienten (80%) registriert. Die 24 Misserfolge waren gleichmäßig zwischen den beiden Behandlungsgruppen verteilt. Die Dauer der Behandlung, der Gebrauch von zusätzlichen Antibiotika und geringe Anstiege von Serum-Kreatinin-Konzentrationen traten ebenfalls gleichmäßig in beiden Gruppen auf. Eine Nephrotoxizität wurde bei 21 Patienten (20%) beobachtet und betraf beide Gruppen. Die berechneten Flächen unter den Serumkonzentrations-Kurven (AUC) über 24 Stunden fielen zwar in den beiden Gruppen gleich aus, die Variabilität war jedoch deutlich geringer in der Gruppe mit kontinuierlicher Infusion. Auch die Gesamtkosten für die im Mittel zehntägige Behandlung lag in dieser Gruppe um 23% niedriger.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Von pharmakodynamischen Untersuchungen und auch aus den vorliegenden Ergebnissen wird deutlich, dass die Vancomycin (VANCOMYCIN CP)- Wirksamkeit nicht konzentrationsabhängig ist. Eine kontinuierliche Infusionstherapie mit langanhaltenden Konzentrationen oberhalb der minimalen Hemmkonzentrationen könnte deshalb erfolgreicher sein. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass bei kritisch-kranken Intensivpatienten mit Staphylokokken-Infektionen eine kontinuierliche Vancomycin-Infusion gleich wirksam, weniger kostenintensiv und gleich verträglich wie der übliche Standard, die intermittierende Behandlung war.

WYSOCKI, M. et al.  
Antimicrob. Agents Chemother. 2001; 45: 2460-2467

## Lungeninfektionen

### Antibiotische Kombinationstherapie der bakteriämischen Pneumokokken-Pneumonie sinnvoll?

In den letzten 30 Jahren hat sich die Letalität der bakteriämisch verlaufenden Pneumokokken-Pneumonie wenig verändert - trotz der Einführung sehr wirksamer Antibiotika. Alle derzeit veröffentlichten Richtlinien zur empirischen Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie empfehlen

ein Antibiotikum mit hoher Pneumokokken-Wirksamkeit. Wegen der zunehmenden Resistenz von Pneumokokken und der Notwendigkeit, auch atypische Erreger zu erfassen, wird in den letzten Jahren vermehrt eine antibiotische Kombinationstherapie eingesetzt. In einer retrospektiven Analyse mit Einschluss von 255 erwachsenen Patienten wurden in Tennessee/USA bakteriämisch verlaufende ambulant erworbene Pneumokokken-Pneumonien bei hospitalisierten Patienten zwischen Januar 1996 und Juli 2000 begutachtet. 99 Patienten erhielten eine Monotherapie und 102 eine Kombination aus mindestens zwei Substanzen. 24 Patienten mit multipler Antibiotikagabe waren deutlich schwerer erkrankt als die zuvor genannten Patienten und wurden von der abschliessenden Analyse ausgeschlossen. Die vorwiegend als Monotherapie eingesetzten Antibiotika waren Fluorchinolone [70.4%, Levofloxacin (TAVANIC)] und Cephalosporine wie Cefotaxim (CLAFORAN) oder Ceftriaxon (ROCEPHIN). In der Kombination wurden Cephalosporine üblicherweise kombiniert mit Makroliden oder Fluorchinolonen. 29 Patienten (12.9%) verstarben. Die Letalität in der Monotherapie-Gruppe war signifikant höher als in der Kombinations-Gruppe. Mittels logistischer Regressionsanalyse (die justiert war hinsichtlich der vorhersagbaren Letalität) ergab sich ein deutlich erhöhter Risikofaktor von 6,4 für einen tödlichen Verlauf mit der Monotherapie im Vergleich zur Kombinationsbehandlung.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Diese retrospektive Analyse bestätigt Ergebnisse einer prospektiven Studie über 20 Jahre von 1978 bis 1997 (Mufson et al., Am. J. Medicine 1999), in der ebenfalls eine Zweifachtherapie bakteriämisch verlaufender Pneumokokken-Pneumonien mit einem günstigeren Ergebnis verbunden war. Eine endgültige Beurteilung ist jedoch nur auf der Basis einer prospektiven randomisierten Doppelblindstudie möglich.

WATERER, G. W. et al.  
Arch. Intern. Med. 2001; 161: 1837-1842

### Multiresistente Tuberkulose erfolgreich behandeln

Resistente M. tuberculosis-Stämme sind zu einem weltweiten Problem geworden. Insbesondere im Gebiet der früheren Sowjetunion hat sich diesbezüglich eine katastrophale Entwicklung eingestellt. Lungenspezialisten in Istanbul berichteten kürzlich über ihre eindrucksvollen Therapie-Ergebnisse bei derartigen Infektionen. Von 1992 bis 1999 behandelten diese Ärzte 158 konsekutive unausgewählte Patienten mit einer multiresistenten Tuberkulose auf der Basis eines standardisierten Protokolls. Die Patienten in dieser Studie hatten zuvor im Mittel 5,7 (3 bis 10) unterschiedliche Medikamente erhalten und die Mykobakterien zeigten eine Resistenz gegen im Mittel 4,4

Substanzen (2 bis 9). Die Patienten wurden stationär mit im Mittel 5,5 unterschiedlichen Antituberkulotika intravenös behandelt; 36 Patienten wurden darüber hinaus operativ reseziert. Die Therapie wurde über mindestens 18 Monate nach der ersten negativen Kultur fortgeführt. Die Behandlung wurde bei 62 Patienten (39%) wegen Unverträglichkeitsreaktionen modifiziert. Die Kulturen von 150 Patienten (95%) wurden innerhalb von 1 bis 9 Monaten (im Mittel 1,9 Monaten) negativ. Die Behandlung war bei 121 Patienten (77%) erfolgreich, davon 78 (49%) mit einem definitiven Erfolg und bei 43 Patienten (27%) mit einem sehr wahrscheinlichen Heilungserfolg. Patienten mit einer nicht-erfolgreichen Behandlung waren signifikant älter und hatten häufiger zuvor Ofloxacin (TARIVID u.a.) erhalten.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Dieses sehr intensive Therapieprogramm mit einer Hospitalisierung und intravenösen Therapie über sechs Monate, intensiver Resistenzbestimmung und Übernahme der Kosten durch die türkische Regierung ist wahrscheinlich kaum auf andere Länder übertragbar. Dennoch konnte demonstriert werden, dass mit entsprechend sorgfältiger und intensiver antituberkulotischer Therapie in einem hohen Prozentsatz auch bei multi-resistenter Tuberkulose ein Heilungserfolg erreicht werden kann.

TABAOGLU, K. et al.  
N. Engl. J. Med. 2001; 345: 170-174

## Prophylaxe

### Was ist die optimale Malaria-Prophylaxe ?

Eine gut verträgliche und wirksame Chemoprophylaxe ist essentiell für Touristen in Malaria-endemischen Regionen. Die zunehmende Resistenz insbesondere von Plasmodium falciparum macht die

Einnahme auch von weniger gut verträglichen Substanzen notwendig. Mefloquin (LARIAM) verursacht Schlafstörungen und andere neurologische Unverträglichkeitsreaktionen. In einer prospektiven Studie über sechs Monate im Jahre 1999 erhielten 976 Reisende in 15 europäischen Reisekliniken entweder Mefloquin oder die Kombination Atovaquon-Proguanil (MALARONE) zur Prophylaxe. Die Reisenden sollten sich mindestens 28 Tage in den Malariagebieten aufhalten und wurden bei ihrer Rückkehr über Unverträglichkeitsreaktionen befragt. Ärzte mussten in Unkenntnis der Art der Prophylaxe entscheiden, welche der mitgeteilten Unverträglichkeitsreaktionen medikamentenbedingt waren. Die Reisenden mit einer Mefloquin-Prophylaxe hatten eine signifikant höhere Unverträglichkeitsrate (42%) im Vergleich zu einer Atovaquon-Proguanil – Prophylaxe (30%), wobei insbesondere neuropsychiatrische Unverträglichkeitsreaktionen im Vordergrund standen. Reisende mit Mefloquin brachen auch häufiger die Chemoprophylaxe wegen Nebenwirkungen ab, als die Vergleichsgruppe. Keiner der erfassten Reisenden entwickelte eine Malaria.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Atovaquon-Proguanil (MALARONE) wurde in der Kurzzeitprophylaxe deutlich besser vertragen als Mefloquin (LARIAM). Da Atovaquon-Proguanil auch gegen die Leberformen von P. falciparum aktiv ist, kann die Prophylaxe schon eine Woche nach der Reise beendet werden. Diese kürzere Einnahmezeit und auch die bessere Verträglichkeit dürften die Compliance der Patienten erhöhen und damit das Risiko einer Malaria-Manifestation reduzieren.

OVERBOSCH, D. et al.  
Clin. Infect. Dis. 2001; 33: 1015-1021

Eine ausführliche Beschreibung der Eigenschaften von Atovaquon in Kombination mit Proguanil ist auf unserer Seite im

Internet unter [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) abrufbar (s. Antibiotika-Kurzbeschreibungen).

## Interaktionen (12)

### Isoniazid – zahlreiche Interaktionen möglich

Isoniazid kann nicht nur mit zahlreichen anderen Arzneimitteln, sondern auch mit bestimmten Nahrungsmitteln zu unerwünschten Interaktionen führen, wie die Erfahrung bei Patienten in Sri Lanka bereits vor Jahrzehnten zeigte. Wenige Minuten nach dem Genuss einer Fischmahlzeit traten bei den Patienten die Symptome einer Histaminfreisetzung auf: Tachykardien, Hautrötung, Kopfschmerzen, Erbrechen und andere Symptome prägten das Beschwerdebild. Ursache war die Behandlung mit Isoniazid (ISOZID u.a.), denn das Antituberkulotikum wirkt als Hemmstoff der Histaminase, und bei bestimmten tropischen Fischarten mit hohem Histamingehalt kommt es durch die Interaktion zu den Histamin-verursachten Beschwerden. Ähnliche Symptome sind auch als Folge des Verzehrs von Käse beschrieben worden. Isoniazid besitzt chemische Verwandtschaft mit Monoaminoxidase-Inhibitoren, die als Antidepressiva eingesetzt werden und von denen diese Interaktionen gut bekannt sind. Es ist unklar, ob der gleiche Mechanismus für Isoniazid zutrifft, aber falls Isoniazid-behandelte Patienten über eine sogenannte „Flush-Symptomatik“ klagen, sollte ihnen vom Verzehr von Käse abgeraten werden.<sup>1</sup>

Unter den Arzneimittelinteraktionen sind die Wechselwirkungen mit den Antiepileptika Phenytoin (ZENTROPIL) und Carbamazepin (TEGRETAL u.a.) am besten bekannt. Ihr Metabolismus wird durch Isoniazid gehemmt und ZNS-Reaktionen durch erhöhte Plasmaspiegel der Antiepileptika können die Folge sein.<sup>1,2</sup> Andererseits ist Isoniazid aber nicht nur als ein

### Interaktionen zwischen Isoniazid und anderen Medikamenten

| Isoniazid (A)* | Andere Arzneimittel (B)             | Interaktion bzw. Wirkung                                | Klinische Bedeutung |
|----------------|-------------------------------------|---|---------------------|
|                | Alkohol                             | ↑ Risiko für Hepatotoxizität                            | ++                  |
|                | Aminosalizylsäure                   | ↑ Spiegel von A (↓ Acetylierung)                        | +                   |
|                | Antazida (Al <sup>3+</sup> -haltig) | ↓ Resorption und Wirkung von A                          | +                   |
|                | Antikoagulantien (orale)            | ↑ Wirkung von B   | +                   |
|                | Benzodiazepine                      | ↓ Metabolismus und - Wirkung von B                      | +                   |
|                | Carbamazepin                        | ↑ Spiegel von B (ZNS-Toxizität)                         | ++                  |
|                | Enfluran                            | ↑ Metabolismus von B (Risiko für Nephrotoxizität von B) | +                   |
|                | Itraconazol                         | ↓ Spiegel und Wirkung von B                             | +                   |
|                | Ketoconazol                         | ↓ Spiegel und Wirkung von B                             | +                   |
|                | Paracetamol                         | ↑ Risiko für Hepatotoxizität                            | ++                  |
|                | Phenytoin                           | ↑ Spiegel von B (ZNS-Toxizität)                         | ++                  |
|                | Primidon                            | ↑ Spiegel von B (ZNS-Toxizität)                         | +                   |
|                | Protionamid                         | ↑ Spiegel von B   | +                   |
|                | Rifabutin                           | ↑ Risiko für Hepatotoxizität                            | +                   |
|                | Rifampicin                          | ↑ Risiko für Hepatotoxizität                            | +                   |

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

mod. nach Amsden, 2000; in: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5<sup>th</sup> ed., Churchill Livingstone

Hemmstoff hepatischer Enzyme bekannt, sondern es kann auch als Enzyminduktor wirken. Offenbar durch Induktion der Cytochrom-Isoform CYP2E1 kommt es bei gleichzeitiger Einnahme von Paracetamol (BENURON u.a.) zur vermehrten Bildung toxischer Metabolite, die bereits nach Einnahme von Paracetamol in normaler Dosierung zu hepatotoxischen Reaktionen führen können.<sup>3</sup> Die Gabe von Paracetamol zur analgetischen oder antipyretischen Behandlung sollte also während einer Tuberkulosetherapie vermieden werden.

1. KUCERS, A. et al.  
The Use of Antibiotics, 5. Auflage, Butterworth, Heinemann, 1997, S. 1193

2. SELF, T.H. et al.  
Am. J. Med. Sci. 1999; 317:304-311

3. CRIPPIN, J.S.  
Am. J. Gastroenterol. 1993; 88:590-592

Die obenstehende Interaktionstabelle und andere Informationen zur antimikrobiellen Chemotherapie sind auch über unsere Seite im Internet unter [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) abrufbar.

## Antiretrovirale Therapie

### Compliance bei antiretroviraler Therapie problematisch

Eine wirkungsvolle antiretrovirale Behandlung reduziert die HIV-Viruslast im Serum; eine suboptimale Compliance der betroffenen Patienten kann zur Medikamentenresistenz führen, die wegen der häufig bestehenden Kreuzresistenz zu beträchtlichen therapeutischen Problemen führen kann. Von Mai 1998 bis zum Juni 1999 wurden 261 Patienten in 22 holländischen Kliniken in eine prospektive Beobachtungsstudie bezüglich der Compliance-Probleme eingeschlossen. Serumkonzentrationen der einzelnen antiretroviralen Substanzen wurden in Routinevisiten bestimmt und die Patienten wurden gebeten, einen Fragebogen bezüglich der Medikamenten-Compliance auszufüllen. Es wurde in dieser Studie darauf geachtet, dass die Patienten keine weiteren intragierenden Medikamente einnahmen. Von den 224 Patienten, die innerhalb einer Woche nach den Konzentrationsbestimmungen die Fragebögen zurücksendten, berichteten fast 90%, dass sie alle Medikamente eingenommen hätten. Etwa 60% berichteten darüber hinaus, dass sie auch sämtliche Medikamente zu den festgesetzten Einnahmezeitpunkten zu sich nahmen. Mehr als die Hälfte der Patienten berücksichtigen bei den Medikamenteneinnahmen auch die notwendigen Nahrungsvorschriften. Bei der Bestimmung der Virustatikkonzentrationen wurde deutlich, dass diejenigen Patienten mit Abweichungen

### Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie  
Steinplatz 1, 10623 Berlin  
Tel. 030/312 50 59

von den vorgeschriebenen Einnahmezeitpunkten die niedrigsten Plasmakonzentrationen aufwiesen. Unter den 137 Patienten, die über mindestens sechs Monate eine wirksame antiretrovirale Medikation eingenommen hatten, lagen bei 20 von 72 Patienten (28%) ohne gute Compliance die Plasma-HIV-RNA-Spiegel oberhalb von 500 Kopien/ml. Nur bei zehn von 65 Patienten (15%) mit optimaler Compliance fanden sich diese ungünstigen HIV-RNA-Spiegel.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Nur gut die Hälfte der untersuchten und befragten AIDS-Patienten berichteten über eine optimale Medikamenteneinnahme unter Berücksichtigung von vorgeschriebenen Zeitpunkten und Nahrungsmittelzufuhr. Patienten mit einer mangelhaften Compliance wiesen unzureichende Wirkstoffkonzentrationen auf und ihr Plasma-HIV-RNA-Spiegel war aus diesem Grund nicht ausreichend erniedrigt. Eine strenge Befolgung der Einnahmerichtlinien bei der antiretroviralen Therapie sollte von Patienten und dem behandelnden Arzt sehr ernst genommen werden.**

NIEUWKERKH, P. T. et al.  
Arch. Intern. Med. 2001; 161: 1962-68

### Nevirapin – Toxizität verbietet prophylaktische Anwendung

Auf die teilweise schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen von Nevirapin (VIRAMUNE) hatten wir bereits bei der Beschreibung dieses HIV-Therapeutikums hingewiesen (vgl. ZCT 1998;19:19-20 oder [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)). Der Hemmstoff der

reversen Transkriptase weist eine gute und rasche antiretrovirale Aktivität auf und ist damit auch ein geeigneter Kandidat für die Postexpositionsprophylaxe, wie sie zum Beispiel bei berufsbedingter Exposition empfohlen wird. Da aber eine HIV-Infektion nur bei weniger als 0,5% derartiger Fälle erfolgt, kommt der Verträglichkeit der empfohlenen Präparate eine besondere Bedeutung zu. Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) erhielt nach der Zulassung des Präparates insgesamt 22 Meldungen über schwerwiegende unerwünschte Wirkungen von Nevirapin im Zusammenhang mit der prophylaktischen Anwendung. Schwere hepatotoxische Reaktionen wurden 12 mal gemeldet, bei einem Patienten war eine Lebertransplantation erforderlich. Darüber hinaus kam es in 14 Fällen zu schweren Hautreaktionen und einmal zur Rhabdomyolyse. Da keine zuverlässigen Angaben über die Anzahl der Personen existieren, bei denen eine HIV Prophylaxe zur Anwendung kam, lässt sich keine Angabe zur Inzidenz dieser unerwünschten Wirkungen machen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Zur Prophylaxe der HIV-Infektion bei beruflicher Exposition sollten Präparate mit einem hohem Risiko für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen, wie zum Beispiel Nevirapin (VIRAMUNE), nicht angewandt werden. Bei niedrigem Infektionsrisiko ist das Risiko für unerwünschte Wirkungen bei Einnahme dieses Virustatikums unakzeptabel hoch.**

NN  
MMWR 2001; 49:1153-1156

## 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.