

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie September/Oktober 2003 – 24. Jahrg.

## Übersicht

### Prophylaxe und Therapie der Influenza

„Wenn Sie die Grippe nicht haben, so rate ich Ihnen, den Göttern dafür aufs schönste zu danken.“

(H. Heine in einem Brief aus Paris, Februar 1837)

Die typische Symptomatik einer Influenza besteht in Fieber mit Schüttelfrost, Kopf- und Muskelschmerzen, unproduktivem Husten mit retrosternalen Schmerzen sowie einer unspezifischen Erkältungssymptomatik. Charakteristisch ist der plötzliche Beginn der Erkrankung. Die verantwortlichen Erreger, Influenza-Viren, gehören zu den Orthomyxoviren. Es können drei Typen (A, B und C) unterschieden werden. Influenza A verursacht am häufigsten Grippe-Epidemien, der Typ B ist seltener dafür verantwortlich. Typ C spielt medizinisch eine untergeordnete Rolle. Influenza-Viren sind relativ einfach aufgebaut: Das genetische Material der Erreger ist RNA, an ihrer Oberfläche gibt es zwei charakteristische Antigene, die in die Lipide der Zellmembran eingelagert sind:

1. Hämagglutinin, welches für das Anheften der Viren an die Zellen des Wirtorganismus notwendig ist, und
2. Neuraminidase, ein Protein mit enzymatischer Aktivität, welches für die Freisetzung von Viruspartikeln aus infizierten Zellen notwendig ist und für die Verbreitung der Viren in den Atemwegen sorgt.

Beide Proteine unterliegen einer kontinuierlichen Veränderung ihrer Struktur (antigen drift); größere Veränderungen (antigen shift) können zu einer Influenza-Pandemie führen. Die Zusammensetzung der Impfstoffe wird jährlich den aktuellen Entwicklungen angepasst. Entsprechende Empfehlungen für die Zusammensetzung des Impfstoffs werden von der WHO erarbeitet und bekannt gegeben.

### Influenza in Deutschland

Die Influenza-Aktivität in Deutschland war im vergangenen Winter vergleichsweise hoch. Die Summe der Exzesskonsultationen, d. h.

der Konsultationen, die den jahreszeitlichen Erwartungswert übersteigen, ging mit etwa 4,5 bis 5 Millionen deutlich über das Niveau der vergangenen zwei Erkrankungswellen hinaus. Während der letzten Grippewelle, die Ende Februar 2003 ihr Maximum erreichte, gab es in Deutschland etwa 1,5 bis 2 Millionen Fälle von Arbeitsunfähigkeit. Die Krankenhauseinweisungen waren vor allem für die Altersgruppe der über 60-Jährigen mit etwa 13.000 deutlich erhöht, insgesamt kann von bis zu 30.000 Krankenhauseinweisungen ausgegangen werden. Diese Angaben zu den Grippeerkrankungen der vergangenen Saison stützen

sich auf Daten aus 600 Sentinalpraxen, die wöchentlich Angaben zu den beobachteten akuten respiratorischen Erkrankungen machten. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der virologischen Untersuchung von Patientenproben und die nach dem Infektionsschutzgesetz an das Robert Koch Institut (RKI) übermittelten Influenzanaschweise herangezogen. Erstmals stand in der vergangenen Saison eine Internetseite der Arbeitsgemeinschaft Influenza ([www.influenza.rki.de/agi](http://www.influenza.rki.de/agi)) zur Verfügung, die den Zugang zu täglich bzw. wöchentlich aktualisierten Daten aus den genannten Quellen ermöglichte.<sup>1</sup>

## Inhalt

# 5/2003

### Übersicht

– Influenza: Prophylaxe und Therapie Seite 33 – 34

### Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (53)

– Perikarditis Seite 35

### Neueinführungen

– Adefovir Seite 35 – 36

### Pneumokokken-Vakzination

– Polysaccharidvakzine verbesserungswürdig Seite 36  
– Konjugierte Vakzine bei Kleinkindern erfolgreich Seite 36

### Linezolid

– Pulmonale Kinetik Seite 36 – 37  
– Verträglichkeit / Interaktionen

### Legionellen-Infektionen

– Therapie-Empfehlungen Seite 37 – 38

### Chinolone

– Gibt es ein Überangebot? Seite 38 – 39  
– Verträglichkeit im direkten Vergleich Seite 39

### Leserbrief

– Arzneimittelpreise im Visier Seite 39

### Mittel der Wahl

– Aciclovir Creme bei Herpes labialis? Seite 39 – 40

## Impfprophylaxe

Auch im kommenden Herbst und Winter werden sich niedergelassene und in der Klinik tätige Ärzte auf eine mehr oder weniger ausgeprägte Grippezeit einstellen müssen. Die wichtigste Maßnahme besteht in einer Impfprophylaxe, die jährlich im Herbst unter Verwendung eines Impfstoffs mit aktuell zusammengesetzter Antigenkombination durchgeführt werden sollte. Die Zielgruppen, bei denen die Impfung empfohlen wird, sind seit Jahren eindeutig definiert. Als Standardmaßnahme wird die Impfung bei allen Personen über 60 Jahre empfohlen, denn die Erkrankung führt gerade bei älteren Menschen häufig zu Komplikationen und Todesfällen. Die Prophylaxe soll ferner bei chronisch Kranken und Pflegeheimbewohnern durchgeführt werden. Schließlich ist sie auch bei Personen mit erhöhter Gefährdung aufgrund ihrer beruflichen Tätigkeit, wie zum Beispiel bei medizinischem Personal oder bei Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr, angezeigt. Wiederholt wurde in der „Zeitschrift für Chemotherapie“ darauf hingewiesen, dass etwa im Vergleich zu den USA die Impfquote in Deutschland deutlich niedriger ist. Dort besteht zum Beispiel bei etwa 60% der 65-Jährigen nicht nur ein Impfschutz gegen Grippe, sondern auch gegen Pneumokokken-Erkrankungen (vgl. ZCT 2003; 24: 6-7). Es ist unter vielen Aspekten sinnvoll, mindestens eine ähnlich hohe Impfquote in Deutschland anzustreben.

## Prophylaxe und Therapie mit Neuraminidase-Inhibitoren

Als Ergänzung zu den Möglichkeiten der Impfprophylaxe stehen seit kurzem die zwei Neuraminidase-Inhibitoren Zanamivir (RELENZA) und Oseltamivir (TAMIFLU) zur Therapie der Influenza zur Verfügung (siehe [www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen](http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen)). Oseltamivir kann auch prophylaktisch angewandt werden, entsprechende Studien liegen für Zanamivir nicht vor. Die Tabelle gibt einen Überblick über die Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten der beiden Medikamente.

Beide Neuraminidase-Inhibitoren stellen gegenüber dem früher üblichen Amantadin

(diverse Handelsnamen) einen deutlichen Fortschritt dar, weil sie ein breiteres antivirales Spektrum aufweisen und nicht nur Influenza A-, sondern auch Influenza B-Viren erfassen. In umfangreichen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass beide im Vergleich zu Placebo die Erkrankungsdauer um etwa ein bis zwei Tage reduzieren können. Zwingende Voraussetzung für diesen therapeutischen Erfolg ist allerdings der frühzeitige Behandlungsbeginn, da sich die Viren unmittelbar vor und kurz nach Beginn der Symptomatik am stärksten vermehren. Die Studien zeigen, dass die Wirksamkeit umso besser ist, je früher die Therapie beginnt – maximal dürfen 48 Stunden zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und dem Behandlungsbeginn liegen. Es muss betont werden, dass die Neuraminidase-Inhibitoren nur bei Influenza-Erkrankungen wirksam sind, nicht jedoch bei den sog. „grippalen Infekten“, die durch andere Viren hervorgerufen werden.<sup>2</sup>

Angesichts der Notwendigkeit und der möglichen Schwierigkeiten einer raschen, sicheren Diagnose-Stellung einer Influenza-Infektion wird die Therapie mit diesen Virustatika nur empfohlen, wenn

- in der Region eine Influenza-Epidemie aufgetreten und virologisch bestätigt ist,
- eine typische Symptomatik mit Fieber besteht,
- andere schwere Infektionen ausgeschlossen sind und
- die Behandlung innerhalb von 48 Stunden begonnen werden kann.

Obwohl bisher keine Erfahrungen mit dem Einsatz von Neuraminidase-Inhibitoren bei immunsupprimierten Patienten vorliegen, lässt sich theoretisch ableiten, dass bei diesen Patienten der therapeutische Nutzen größer ist als bei Patienten mit intaktem Immunsystem. Da die virale Replikation bei diesen Patienten stärker ausgeprägt ist und länger anhält, könnte bei Patienten mit Immunsuppression auch ein Behandlungsbeginn jenseits der 48-Stunden-Grenze sinnvoll sein.

## Resistenz und Verträglichkeit

Ein wesentlicher Nachteil des jahrzehntlang bei Influenza eingesetzten Amantadins ist die

rasche Resistenzentwicklung der Erreger. Etwa 30% der Viren, die von Patienten während einer Behandlung mit Amantadin verbreitet werden, waren resistent. Demgegenüber ist bisher nur ein einziger Fall von viraler Resistenz gegen Zanamivir bekannt geworden. Die Häufigkeit von Viren mit Resistenz gegen Oseltamivir lag in klinischen Studien bei 0,3% (Erwachsene) bzw. 4,5% (Kinder). Klinische Daten zur möglichen Kreuzresistenz zwischen Zanamivir und Oseltamivir liegen nicht vor. Sicherlich ist die Frage der Resistenzentwicklung ein wesentlicher Aspekt bei der Anwendung dieser neuen Virustatika, der internationale Beachtung findet.

Neuraminidase-Inhibitoren sind auch unter Verträglichkeitsaspekten dem Amantadin überlegen. Zanamivir liegt in Pulverform vor, das mit Hilfe eines speziellen Gerätes (Diskhaler) inhaliert wird. Dies setzt eine gewisse Kooperationsbereitschaft des Patienten voraus. In den klinischen Studien war die Verträglichkeit ähnlich wie die von Placebo. In einigen Fällen sind jedoch akute Bronchospasmen mit reduzierter Lungenfunktion im Zusammenhang mit der inhalativen Anwendung berichtet worden. Patienten mit COPD sollten vor Anwendung des Präparates bronchodilatierende Sprays einsetzen, bei schwerer COPD oder Asthma sollte Zanamivir nicht verordnet werden. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Oseltamivir betreffen dagegen den Gastrointestinaltrakt. Übelkeit kann bei bis zu 10% der Patienten auftreten, Erbrechen war bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen. Es muss bei einer Beurteilung der Verträglichkeit berücksichtigt werden, dass gastrointestinale Symptome vor allem bei Kindern zum Krankheitsbild einer Influenza gehören. Mit reversiblen Beschwerden von Seiten des Magen-Darm-Traktes ist vor allem an den beiden ersten Therapietagen zu rechnen.

**ZUSAMMENFASSUNG: Die wichtigste Maßnahme zur Prophylaxe der Influenza ist die Schutzimpfung aller Personen ab 60 Jahren in den Herbstmonaten; darüber hinaus sollen generell chronisch Kranke und medizinisches Personal jährlich gegen Grippe geimpft werden. Als Ergänzung stehen mit Zanamivir (RELENZA) und Oseltamivir (TAMIFLU) zwei Neuraminidase-Inhibitoren zur Verfügung, die bei Influenza A und B wirksam sind. Zanamivir wird per Inhalation lokal zur Behandlung der Grippe angewandt, Oseltamivir liegt in Kapselform zur oralen, systemischen Therapie vor. Beide Präparate müssen innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Symptomatik angewandt werden. Bei späterem Behandlungsbeginn ist nicht mehr mit einem Therapieerfolg zu rechnen.**

- N. N. Epidem Bull (RKI) 2003; 24: 185-186
- UHNOO, I. et al. Scand J Infect Dis 2003; 35: 3-11
- WUTZLER, P. et al. Chemother J 2003; 12: 1-3

## Anwendung von Neuraminidase-Inhibitoren

Substanz Handelsname Spektrum Applikation	Zanamivir RELENZA Influenza A und B per Inhalation	Oseltamivir TAMIFLU Influenza A und B oral
--	---	---

## Therapie der Influenza A und B:

Dosierung (Erwachsene)	2 x tgl. 10 mg	2 x tgl. 75 mg
Dosierung (Kinder; ab 1 Jahr)	nicht zugelassen	2 x tgl. 2 mg/kg

## Prophylaxe der Influenza A und B:

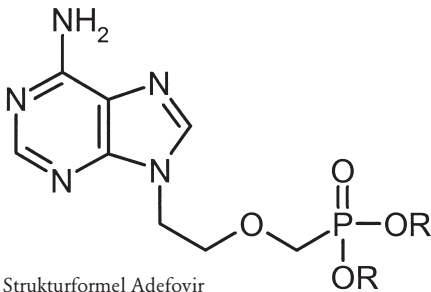
Dosierung (Erwachsene, Jugendliche)	nicht zugelassen	1 x tgl. 75 mg
-------------------------------------	------------------	----------------

## Neueinführungen

### Adefovir – ein Nukleotid zur Behandlung der Hepatitis B

Adefovir (HEPSERA) ist ein azyklisches Nukleotidphosphonat-Analogon; das Molekül besitzt strukturelle Gemeinsamkeiten mit dem physiologischen Nukleotid Adenosinmonophosphat. Neben Cidofovir (VISTIDE) zur Therapie von Infektionen durch Cytomegalie-Viren und Tenofovir (VIREAD) zur antiretroviralen Therapie ist Adefovir das dritte therapeutisch verfügbare Virustatikum, das zu den Nukleotid-Analoga gehört. Es ist zur Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen und erweitert damit die bisherigen Möglichkeiten, die vor allem in der Therapie mit Lamivudin (EFFIX) oder Interferon alpha (INTRON, ROFERON) bestehen.<sup>1</sup>

#### Antivirale Aktivität



Strukturformel Adefovir

Adefovir ist in vitro aktiv gegen Hepadnaviren (= Hepatitis assoziierte DNA-Viren), einschließlich Lamivudin-resistenter Hepatitis-B-Viren. In Säugetierzellen wird es durch Wirtsenzyme zunächst zweifach phosphoryliert und entspricht dann dem biologisch aktiven Desoxyadenosintriphosphat. In dieser Form hemmt es die viralen Polymerasen durch Bindungskonkurrenz mit dem natürlichen Substrat und verursacht nach Einbau in die Virus-DNA einen Kettenabbruch. Die intrazelluläre Halbwertszeit von Adefovirdiphosphat beträgt in Lymphozyten 12 bis 36 Stunden.<sup>2</sup>

#### Pharmakokinetische Eigenschaften

Adefovir liegt als Ester-Prodrug (Adefovirdipivoxil) vor, aus dem bei oraler Gabe der Wirkstoff freigesetzt wird. Nach Gabe von 10 mg Adefovirdipivoxil liegt die Bioverfügbarkeit von Adefovir bei etwa 60%. Die maximale Serumkonzentration schwankt zwischen Werten von etwa 10 und 30 ng/ml. Die Resorption wird durch Nahrung nicht wesentlich beeinflusst. Adefovir wird über die Niere mit einer Halbwertszeit von etwa sieben Stunden durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden.<sup>2</sup>

#### Therapeutische Wirksamkeit

In zwei Doppelblindstudien wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Adefovir in zwei Dosierungen (10 oder 30 mg täglich) im Vergleich zu Placebo bei HBeAg-positiven

## Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (53)

### Perikarditis

**Kasuistik:** Ein 27 Jahre alter Patient erscheint in der ambulanten Praxis und berichtet über seit drei Wochen zunehmenden Leistungsabfall, Nachtschweiß, Herzklopfen, Schlafstörungen und Belastungsluftnot. Darüber hinaus sei ihm in den letzten Tagen eine hohe Pulsfrequenz aufgefallen. Vor etwa drei Wochen sei ein heftiger Atemwegsinfekt abgelaufen, der mit trockenem Reizhusten und retrosternalen Brustschmerzen einhergegangen sei.

**Diagnostik:** Bei der körperlichen Untersuchung fällt eine Tachykardie um 110 Herzschläge pro Minute mit wenig ausgeprägter Arrhythmie und einzelnen Extrasystolen auf. Darüber hinaus lässt sich ein dritter Herzton nachweisen mit einem leisen, holosystolischen Geräusch über der Herzspitze. Die Körpertemperatur wird mit 37,8 °C gemessen, der Blutdruck liegt bei 110/70 mmHg, Leber und Milz sind nicht vergrößert palpabel, der physikalische Lungenbefund ist ebenfalls unauffällig. Im EKG werden eine deutliche Sinusarrhythmie und vermehrte supraventrikuläre Extrasystolen sowie auch angedeutete ST-Hebungen, insbesondere in den linksventrikulären Ableitungen, registriert. Routine-Blutuntersuchungen zeigen eine mäßige BSG-Erhöhung auf 20 mm n.W. in der ersten Stunde, eine geringe Leukozytose mit 12.000/µl verbunden mit einem unauffälligen Differentialblutbild, die CRP ist mit 7 mg/dl geringfügig erhöht. Herzspezifische Enzyme sind im Normalbereich. In der nachfolgenden echokardiographischen Untersuchung des kardiologischen Facharztes wird ein deutlicher Perikarderguss von etwa 200 ml nachgewiesen mit geringer Dilatation des linken Ventrikels und geringgradiger relativer Mitralsuffizienz. Wesentliche Wandbewegungsstörungen werden nicht registriert.

**Pathogenese:** Bei der so genannten idiopathischen Perikarditis sind Enteroviren wie Coxsackie- und Echoviren die überwiegenden Erreger. Allerdings können bei schweren Verläufen auch bakterielle Erreger wie Pneumokokken, Staphylococcus aureus oder Streptococcus pyogenes beteiligt sein, sie werden in etwa der Hälfte der bakteriellen Perikarditiden nachgewiesen. Andere Erreger wie E. coli, Proteus Spezies, Pseudomonas aeruginosa, Salmonellen und Shigellen, Neisseria meningitidis, Chlamydien, Mykoplasmen und Borrelia burgdorferi können ebenfalls in seltenen Fällen als Erreger gesichert werden. Bei Patienten mit florider Tuberkulose muss eine spezifische Perikarditis bedacht werden, die auch bei immungestörten Patienten (z.B. AIDS) differentialdiagnostisch zu berücksichtigen ist.

**Therapie:** Bei dem eher wenig ausgeprägten perikarditischen Krankheitsbild mit offensichtlich viraler Ätiologie (diese sollte serologisch gesichert werden) existiert keine kausale Therapie. Eine Punktion des Perikardergusses erscheint aus diagnostischen und hämodynamischen Gründen im ambulanten Bereich nicht indiziert. Es sollte Bettruhe verordnet werden sowie Vermeidung von Anstrengungen in den nächsten vier Wochen. Kortikosteroide haben in kontrollierten Studien keinen therapeutischen Nutzen gezeigt; Angiotensin-Converting-Inhibitoren und Kalziumkanalblocker waren im Experiment bei Myokarditis effektiv, überzeugende klinische Daten für diese Substanzen gibt es nicht. Die Prognose der viralen Perikarditis ist recht günstig; problematische Symptome hinsichtlich der Prognose sind persistierende Arrhythmien, Kardiomegalie und Entwicklung einer Herzinsuffizienz.

oder HBeAg-negativen Patienten mit chronischer Hepatitis B und kompensierter Lebererkrankung untersucht.<sup>3,4</sup> Nach etwa einem Jahr war eine histologisch nachgewiesene Besserung im Vergleich zum Ausgangswert bei fast doppelt so vielen Patienten unter Adefovir (bis zu 64%) wie unter Placebo zu beobachten. Ein deutlicher Vorteil der Therapie war auch anhand der Laborparameter HBV-DNA, HBeAg-Verlust und Transaminasen-Normalisierung feststellbar. Günstige Ergebnisse zeigten sich unter der Therapie mit Adefovir auch bei Patienten, die mit Lamivudin-resistenten Hepatitis-B-Viren infiziert waren.<sup>3,4</sup>

#### Unerwünschte Wirkungen

Nephrotoxische Reaktionen waren bereits während der toxikologischen Untersuchung der Substanz beobachtet worden. Auch beim Menschen kann die Behandlung mit Adefovir zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen. Bei Patienten mit bestehender Nierenfunktionsstörung oder bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen potenziell

nephrotoxischen Arzneimitteln muss dieses Risiko besonders berücksichtigt werden. Da bei Gabe der höheren Dosierung (30 mg) während der klinischen Prüfung vermehrt Unverträglichkeitsreaktionen auftraten, dürfen mehr als 10 mg Adefovir pro Tag nicht eingenommen werden. Unter diesen Bedingungen war die Therapie mit Adefovir gut verträglich, ein leichter Anstieg des Serumkreatinins wurde nur selten registriert. Die häufigsten Unverträglichkeitsreaktionen waren gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Diarrhö) und Kopfschmerzen.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Adefovir (HEPSERA) eignet sich zur Therapie der chronischen Hepatitis B. Auch bei Patienten, deren Erreger gegen Lamivudin (EFFIX) resistent waren, wurden günstige Therapieergebnisse erzielt. In der empfohlenen niedrigen Dosierung war die Verträglichkeit von Adefovir während der klinischen Prüfung gut. Weitere Erfahrungen mit dem Medikament sind notwendig, um die Therapie der Hepatitis B – zum Beispiel durch den Ein-

## satz geeigneter Kombinationstherapien – weiter zu optimieren.

1. KARAYIANNIS, P.  
J Antimicrob Chemother 2003; 51: 761-785
2. Fachinfo (SPC) Hepsera®, Gilead, Cambridge (UK), März 2003  
(erhältlich über www.fachinfo.de)
3. MARCELLIN, P. et al.  
N Engl J Med 2003; 348: 808-816
4. HASDZIYANNIS, S.J. et al.  
N Engl J Med 2003; 348: 800-807

Diesen und andere Artikel aus der ZCT können Sie über unsere Seite im Internet unter [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) abrufen.

# Pneumokokken-Vakzination

## Polysaccharidvakzine gegen Pneumokokken verbesserungsbedürftig

Ohne Zweifel ist die Verhinderung von Pneumokokkeninfektionen im Zeitalter der vermehrten polyresistenten Pneumokokken ein ganz wichtiger Ansatz, mit derartigen Problemen langfristig erfolgreich umzugehen. Im Vergleich zu der außerordentlich wirksamen neuen konjugierten Pneumokokkenvakzine (PREVENAR) bestehen bei der 23-valenten Polysaccharid-Vakzine für ältere Kinder und Erwachsene beträchtliche Bedenken bezüglich der Effektivität. In einer retrospektiven Beobachtungsstudie aus Washington in den USA wurde erneut bestätigt, dass diese Vakzine zwar gegen invasive Pneumokokkenpneumonien schützt, jedoch nicht gegenüber nicht-invasiven Infektionen. Über einen Zeitraum von drei Jahren wurden 47.365 Patienten im Lebensalter über 65 Jahre hinsichtlich ihrer Vakzinationssituation und der Anzahl von ambulant erworbenen Pneumonien sowie bakteriämischen Pneumokokkeninfektionen analysiert. Zu Grunde gelegt wurden dabei die Versicherungsunterlagen bezüglich Krankenhausbehandlungen, aber auch der ambulanten ärztlichen Versorgung. Insgesamt 1.428 ambulant erworbene Pneumonien wurden beobachtet und 61 Patienten mit einer Pneumokokkenbakteriämie. In einer Multivarianzanalyse unter Kontrolle von Grunderkrankungen, Rauchergewohnheiten und einer gleichzeitigen Influenza-Vakzination konnte eindeutig demonstriert werden, dass die Polysaccharidvakzine protektiv gegenüber einer invasiven bakteriämischen Pneumokokkenpneumonie war. Ein Schutz durch diese Impfung gegenüber einer normalen ambulant erworbenen Pneumonie oder auch einer schwerer verlaufenden Pneumonie mit der Notwendigkeit zur Krankenhauseinweisung konnte allerdings nicht bewiesen werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Auch wenn diese retrospektive Analyse keine sicheren Hinweise für die spezifische Ätiologie der Pneumonie berücksichtigen konnte, ergab sich dennoch eine 50%ige

Verminderung von invasiven mit Bakteriämie einhergehenden Pneumokokkenpneumonien bei den geimpften Senioren. Allerdings ist die mangelnde Protektion gegen andere Formen der Pneumonien ein deutlicher Hinweis an die forschende Industrie, dass ein Bedarf für wirksamere Pneumokokkenvakzine für Erwachsene besteht.

JACKSON, L.A. et al.  
N Engl J Med 2003; 348: 1747-1755

## Konjugierte Pneumokokkenvakzine sehr erfolgreich bei Kleinkindern

Seit zwei Jahren ist in Deutschland die sieben-valente konjugierte Pneumokokkenvakzine (PREVENAR) für die routinemäßige Immunisation von Kleinkindern verfügbar (s. ZCT 2001; 22: 27-28 oder [www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen](http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen)). Zwei Studien aus den USA untersuchten die Effektivität dieser Vakzine sowohl in einer multizentrischen Studie wie auch in einer unizentrischen Analyse in einem großen Kinderkrankenhaus.

In der ersten Studie<sup>1</sup> wurden Daten aus sieben nordamerikanischen Staaten mit mehr als 16 Millionen Einwohnern in den Jahren 1998 bis 2001 analysiert. Es zeigte sich, dass die Gesamtzahl von invasiven Pneumokokkeninfektionen von 24,3 Erkrankungen pro 100.000 Personen im Jahre 1998 bis 1999 (Ausgangsperiode) auf 17,3 Fälle im Jahr 2001 zurückging. Bei Kindern mit einem Lebensalter unter zwei Jahren fiel die Erkrankungsrate von 188 auf 59 pro 100.000 ab, was eine Reduktion von 69% bedeutete. In dieser Altersgruppe verminderten sich die invasiven Pneumokokkeninfektionen um 78% für die in der Vakzine enthaltenen Serotypen sowie um 50% für die Serotypen, die in Relation zu den Vakzine-Serotypen standen. Die Infektionen mit nicht in der Vakzine enthaltenen Serotypen stiegen hingegen geringfügig an. Die bedeutsamste Reduktion der Erkrankungen trat in den letzten zwei Jahren der Erfassung auf und von besonderer Bedeutung war, dass auch unter den Erwachsenen (Lebensalter 20 Jahre und älter) ebenfalls die Zahl der invasiven Pneumokokkeninfektionen zurückging.

In einer zweiten Studie<sup>2</sup> aus einem großen Kinderhospital in Pittsburgh mit 235 Betten wurde eine ähnliche Analyse von 1997 bis 2002 vorgenommen. Alle Kinder im Lebensalter zwischen drei und 36 Monaten mit positiven Pneumokokken-Kulturen im Blut oder im cerebrospinalen Liquor wurden in die Studie aufgenommen. Die Rate der invasiven Pneumokokkeninfektionen fiel zunächst mäßig bis zum Jahr 2000 ab, danach wurde ein deutlicher Rückgang bis zum Jahr 2002 registriert; die entsprechenden Zahlen waren 57 Erkrankungen in der ersten Beobachtungsphase und nur neun in den Jahren 2001 bis 2002. In den ersten drei Jahren der Studie wurden vorwiegend Serotypen aus der Vakzine isoliert, während in den letzten beiden Jahren die nicht in der Vakzine enthaltenen Serotypen dominierten.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Auch

wenn es sich bei beiden Studien nicht um einen Placebo-kontrollierten Vergleich gehandelt hat, deuten die Ergebnisse auf eine überzeugende Effektivität der konjugierten Pneumokokkenvakzine (PREVENAR) hin. Besonders bemerkenswert ist, dass offensichtlich eine so genannte Herdimmunität erzeugt wird, die eine Verminderung der invasiven Pneumokokkeninfektionen auch bei Erwachsenen induziert.

1. WHITNEY, C.G. et al.  
N Engl J Med 2003; 348: 1737-1746
2. LIN, P.L. et al.  
Pediatrics 2003; 111: 896-899

# Linezolid

## Intrapulmonale Konzentrationen von Linezolid

Linezolid (ZYVOXID) ist bekanntlich das erste Derivat von der neuen Antibiotikagruppe der Oxazolidinone (siehe ZCT 2002; 23: 25-27 oder [www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen](http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen)) mit hoher Aktivität gegen Penicillin- und Makrolid-resistente Pneumokokken. Gegenüber Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.) besteht offensichtlich eine verbesserte Aktivität bei Infektionen der tiefen Atemwege durch Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA). Diese überlegene Wirksamkeit könnte durch eine bessere Diffusion in die unterschiedlichen pulmonalen Kompartimente zu erklären sein, was in der vorliegenden Studie untersucht wurde. Zehn erwachsene Patienten erhielten über drei Tage zweimal 600 mg Linezolid oral, bevor sie bronchoskopiert wurden. Eine flexible Bronchoskopie wurde zwei bzw. acht Stunden nach der letzten Linezolid-Einnahme durchgeführt. Alle Patienten erhielten bronchiale Biopsien und eine bronchoalveoläre Lavage sowie Simultanbestimmungen der Blutkonzentrationen mittels HPLC. Die Konzentrationen des Linezolid im Serum betrug  $13,4 \pm 3,9$  mg/l zum mittleren Zeitpunkt von 5,1 Stunden; die entsprechenden pulmonalen Konzentrationen lagen in den Makrophagen bei  $8,10$  mg/l  $\pm 6,9$  mg/l, in der epithelialen Oberflächenflüssigkeit der Alveolen bei  $25,1 \pm 14,6$  mg/l und in der bronchialen Mukosabiopsie bei  $10,7 \pm 4,2$  mg/kg. Die mittleren Quotienten zwischen den Alveolarmakrophagen und dem Serum lagen bei 0,71, zwischen dem alveolären Oberflächenfilm und dem Serum bei 8,4 im Mittel und für die bronchiale Biopsie bei 0,79.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Diese Resultate bestätigen die günstige Penetration des Linezolid (ZYVOXID) in die unterschiedlichen pulmonalen Kompartimente. Die im Mittel erreichbaren Konzentrationen liegen sowohl in den Makrophagen wie auch der bronchialen Mukosa und insbesondere in dem alveolären Oberflächenfilm (ELF) deutlich über den MHK90-Werten ( $\leq 4$  mg/l) von Linezolid

## gegenüber Staphylokokken und Pneumokokken.

HONEYBOURNE, D. et al.

J Antimicrob Chemother 2003; 51: 1431-1434

## Linezolid-Verträglichkeitsanalyse von sieben Vergleichsstudien mit 2.000 Patienten

Linezolid (ZYVOXID) ist inzwischen weltweit in 50 Ländern zur Therapie von resistenten grampositiven Bakterien zugelassen worden. Eine gewisse Unsicherheit bestand in der Anfangsphase des Einsatzes dieses neuartigen Antibiotikums insbesondere bezüglich der hämatologischen Unverträglichkeitsreaktionen. So wurden nach längerer Anwendung über zwei Wochen vermehrt Thrombozytopenien und Anämien beschrieben. In diesem Review wurden insgesamt 4.047 Patienten aus sieben Vergleichsstudien von Linezolid in der Phase III analysiert; 2.046 Patienten wurden mit Linezolid behandelt, 2.001 erhielten als Vergleichssubstanzen zumeist Vancomycin (VANCOMYCIN CP), Cefpodoxim (PDOMEXEF), Ceftriaxon (ROCEPHIN), Oxacillin (STAPENOR) oder Clarithromycin (KLACID). Bei 839 Patienten wurde eine Sequentialtherapie mit Linezolid durchgeführt, 822 Patienten erhielten ausschließlich eine orale Applikation und 385 Patienten wurden nur intravenös behandelt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug für Linezolid  $11,6 \pm 4,9$  Tage, der exakt gleiche Zeitraum traf auch für die Vergleichssubstanzen zu. Die intravenöse Therapie wurde im Mittel über  $5,8 \pm 4,1$  Tage mit Linezolid durchgeführt im Vergleich zu  $6,7 \pm 4,9$  Tage für die Vergleichssubstanzen. Insgesamt 75% der Linezolid-Patienten erhielten die Therapie für weniger als 14 Tage. Die behandelten Infektionen der einzelnen Studien bezogen sich auf nosokomiale und ambulant erworbene Pneumonien, Haut- und Hautanhangsinfektionen sowie unterschiedliche Infektionen durch Methicillin-resistente Staphylokokken. Die häufigsten Unverträglichkeitsreaktionen waren Diarrhöen (4,3% Linezolid, 3,2% Vergleichssubstanzen), Übelkeit (3,4 versus 2,3%) und Kopfschmerzen (2,2 versus 1,3%). Die Behandlungsabbrüche wegen Medikamenten-bedingter Unverträglichkeiten waren mit 2,4 und 1,9% nicht signifikant unterschiedlich, gleichfalls wurden keine Differenzen bezüglich schwerer Nebenwirkungsreaktionen (11,4 versus 10,6%) und tödlicher Verläufe (4,8 versus 4,9%) beobachtet. Bei den Laborparametern wurden keine klinisch signifikanten Medikamenten-bedingten hämatologischen Unverträglichkeitsreaktionen berichtet und die laborchemischen Sicherheitsparameter waren absolut vergleichbar. Bezüglich der hämatologischen Parameter Hämoglobin, Anzahl der Granulozyten oder Thrombozyten ergaben sich keine Unterschiede gegenüber den Vergleichssubstanzen in den ersten zwei Wochen der Therapie; bei längerer Therapiedauer wurde ein geringfügig erhöhtes Risiko für verminderte Thrombozyten-Zahlen bei den Linezolid-behandelten Patienten beobachtet (2,4% für

Linezolid versus 1,5% für die Vergleichssubstanzen). Eine spezielle Analyse von länger dauernden Therapieperioden mit Linezolid konnte in dem Compassionate-use-Programm vorgenommen werden. Insgesamt 796 Patienten wurden 828 Behandlungen mit Linezolid unterzogen. Bei 272 Behandlungen lag die mittlere Dauer bei 54 Tagen. Insgesamt ergab sich bei den 828 Behandlungen in 7,2% eine Thrombozytopenie, in 4,2% ein Abfall des Hämoglobins, in 2,2% eine Leukopenie und in 0,24% eine Panzytopenie. Diese hämatologischen Unverträglichkeitsreaktionen waren nur mäßig ausgeprägt, in der Regel transient, korrelierten zur Behandlungsdauer und waren reversibel nach Therapieende.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Bei einer Therapiedauer von bis zu 14 Tagen zeigte Linezolid (ZYVOXID) gegenüber üblichen Vergleichssubstanzen keine besonderen Verträglichkeitsprobleme. Bei längerer Therapiedauer, insbesondere über vier Wochen hinaus, sollten häufiger hämatologische Laborkontrollen erfolgen, um die seltenen und reversiblen Thrombozytopenien und/oder Anämien frühzeitig zu erkennen.

RUBINSTEIN, E. et al.

Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1824-1831

## Interaktionen: Linezolid und Antidepressiva

Linezolid (ZYVOXID) ist ein schwacher Hemmstoff der Monoaminoxidase. In den Dosierungen, die zur antibakteriellen Therapie eingesetzt werden, wirkt es nicht antidepressiv, es können aber Interaktionen mit gleichzeitig gegebenen adrenerg oder serotonerg wirksamen Medikamenten auftreten. Der Einsatz bei Patienten, die mit anderen MAO-Hemmern wie Moclobemid (AUORIX) oder Selegilin (MOVERGAN u.a.) behandelt werden oder in den letzten zwei Wochen behandelt wurden, ist kontraindiziert. Ähnliche Einschränkungen gelten für Patienten, die mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva, Triptanen oder Sympathomimetika behandelt werden.

Bei gleichzeitiger Therapie können MAO-Hemmstoffe in Kombination mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern ein „Serotonin-Syndrom“ auslösen, das unter anderem durch Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Delirium, Tremor und Unruhe charakterisiert ist<sup>1</sup>. Dieser Warnhinweis gilt auch für Linezolid, obwohl die MAO-Hemmung schwach ist und diese Interaktion nicht bei allen entsprechend behandelten Patienten auftritt, wie die bisherigen Erfahrungen zeigen. So waren zum Beispiel unter den Patienten, die in den Phase-III-Studien mit Linezolid behandelt wurden, auch einige, die Antidepressiva bekamen<sup>2</sup>. Eindeutige und klinisch relevante Interaktionen traten jedoch nicht auf. Andererseits wird in einigen Fallberichten über ein Serotoninsyndrom bei Linezolid-behandelten Patienten

berichtet. Derartige Interaktionen scheinen also durchaus möglich zu sein. Die entsprechenden Symptome traten sogar bei einer Patientin auf, die drei Tage vor der Linezolid-behandlung bereits Paroxetin abgesetzt hatte. Bei einer gleichzeitigen Einnahme von Linezolid und „Erkältungsmedikamenten“, die zum Beispiel Pseudoephedrin enthalten können, ist der Blutdruck zu kontrollieren, da die Kombination mit Linezolid zum Blutdruckanstieg führt. Zusätzlich sollten die Patienten 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.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Obwohl Linezolid (ZYVOXID) nur eine schwache inhibitorische Wirkung auf die Monoaminoxidase besitzt, kann es bei gleichzeitiger Gabe von Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffen zu unerwünschten Wirkungen („Serotonin-Syndrom“) kommen.

1. WIGEN, C.L. und GOETZ, M.B.

Clin Inf Dis 2002; 34: 1651-1652

2. RUBINSTEIN, E. et al.

Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1824-1831

# Legionellen-Infektionen

## Therapie der Legionellose

Legionella Spezies werden als Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie bei hospitalisierten Patienten zwischen drei und neun Prozent nachgewiesen. In der Ätiologie der nosokomialen Pneumonie werden Inzidenzen zwischen fünf und 15% berichtet. Gegenwärtig wird von 48 unterschiedlichen Legionella Spezies mit über 70 Serogruppen ausgegangen. Allerdings ist bekannt, dass Legionella pneumophila über 90% aller Isolate umfasst und hiervon wiederum in über 84% die Serogruppe 1 dominiert. Viele Fälle einer Legionellen-Pneumonie können einer Exposition mit kontaminiertem Wasser zugerechnet werden. Sowohl die Aspiration von kolonisiertem Wasser wie aber auch die Inhalation von Aerosolen sind pathogenetisch relevant. Risikofaktoren mit einer erhöhten Disposition für Legionellen-Infektionen sind höheres Lebensalter, Alkoholkrankheit, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Nikotinabusus, Kortikosteroid-Therapie oder andere Formen einer immunsuppressiven Behandlung. Auch Transplantations-Patienten sind besonders empfindlich gegenüber diesem Infektionserreger. Das klinische Bild einer Legionellen-Infektion kann von einer milden respiratorischen Erkrankung bis zu einer schweren fulminanten Pneumonie reichen. Es gibt keine spezifischen klinischen, radiologischen oder laborchemischen Befunde, die eine Legionellen-Infektion von einer anderen Ätiologie

unterscheiden. Die nicht erfolgreiche Therapie einer ambulant erworbenen Pneumonie mit einem  $\beta$ -Laktam-Antibiotikum sollte neben einer Mykoplasmen-Pneumonie auch an eine Legionellen-Ätiologie denken lassen. **Diagnostisch** gibt es in den letzten Jahren deutliche Fortschritte durch die Einführung von Urin-Antigenbestimmungen für *L. pneumophila*-Serogruppe 1, die hoch sensibel und spezifisch sind. Darüber hinaus können auch durch moderne PCR-Methoden die Erreger in Serum, Urin und respiratorischen Sekreten nachgewiesen werden. **Therapeutisch** werden Makrolide und Fluorchinolone empfohlen. Allerdings ist hierbei darauf hinzuweisen, dass diese Empfehlungen sich vorwiegend aus in-vitro-Daten, Tierexperimenten und nur kleinen klinischen Behandlungsserien ableiten. Für hospitalisierte Patienten werden Azithromycin (ZITHROMAX) in einer Dosis von 500 mg täglich, Clarithromycin (KLACID) in einer Dosis von 500 mg alle zwölf Stunden, Levofloxacin (TAVANIC) in einer Dosis von 500 mg täglich, Moxifloxacin (AVALOX) in einer Dosis von 400 mg täglich sowie Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) in einer Dosis von 500–750 mg alle zwölf Stunden oral empfohlen. Bei sehr schweren Verläufen und immungestörten Patienten (z.B. Transplantationspatienten) wird heute auch durchaus die Kombination von Makroliden mit Fluorchinolonen diskutiert. Diese Kombination erscheint auf der Basis von in-vitro-Daten und auch wegen der zusätzlichen immunmodulatorischen Effekte der älteren Kombination von Makroliden mit Rifampicin (RIFA u.a.) überlegen.

Die Dauer der Therapie sollte abhängig gemacht werden vom Immunstatus, von der Schwere des klinischen Krankheitsbildes, von extrapulmonalen Komplikationen, von der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der eingesetzten Antibiotika und von dem Ansprechen der initialen Therapie. Bei milden bis mäßig schweren Erkrankungen, bei immunkompetenten Patienten und gutem Ansprechen auf die Therapie erscheint eine zehntägige Dauer der Behandlung ausreichend. Bei allen anderen Manifestationen und Verläufen wird eine dreiwöchige Therapiedauer empfohlen, um auch das Risiko für Rezidive zu vermindern.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Legionellen-Ätiologie bei der ambulant erworbenen und der nosokomialen Pneumonie wird häufig nicht erkannt; neuere diagnostische Verfahren wie die Bestimmung des Urin-Antigens für *Legionella pneumophila* SG I können jedoch diagnostisch schnell und präzise die Diagnose sichern. In der empirischen Therapie oder nach Sicherung der Diagnose sollten Makrolide wie Azithromycin (ZITHROMAX) oder Clarithromycin (KLACID) bzw. Fluorchinolone wie Levofloxacin (TAVANIC), Moxifloxacin (AVALOX) oder Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) eingesetzt werden. Die Therapiedauer sollte bei leichten bis mittelschweren Manifestationen zehn bis**

## 14 Tage und sonst drei Wochen betragen.

ROIG, J., RELLO, J.

J Antimicrob Chemother 2003; 51: 1119-1129

# Chinolone

## Chinolone – gibt es ein Überangebot?

Die Entwicklung der Chinolone verlief im vergangenen Jahrzehnt nicht immer „gradlinig“: Es gab eine ungewöhnlich große Zahl von „Neuentwicklungen“, andererseits mussten mehrere Präparate kurz nach der Einführung wieder vom Markt genommen werden, weil sie schwerwiegende, wenn auch selten auftretende unerwünschte Wirkungen verursacht hatten. Die Entwicklung einiger anderer Chinolone wurde bereits während der präklinischen oder klinischen Prüfung abgebrochen, da sie trotz viel versprechender antibakterieller Aktivität Nachteile aufwiesen, die sie zur Therapie ungeeignet erschienen ließen. Die intensive pharmazeutische Forschung und die anhaltenden Bemühungen, Chinolone auch für Atemwegsinfektionen mit akzeptablem Nutzen-Risiko-Verhältnis zu entwickeln, führten schließlich aber zu einem überschaubaren und sinnvollen Angebot dieser Substanzen. Bei einer kritischen Würdigung aller Eigenschaften der zurzeit verfügbaren Präparate sind nur die vier in der Tabelle aufgelisteten Chinolone als sinnvoll anzusehen. Andere Chinolone, die darüber hinaus erhältlich sind, besitzen ein ungünstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis und sollten daher nicht in die engere Wahl gezogen werden. Hierzu zählen zum Beispiel Norfloxacin (BARAZAN u.a.), Enoxacin (ENOXOR u.a.), Ofloxacin (TARIVID u.a.) oder Fleroxacin (QUINODIS). Damit besteht ein überschaubares Angebot und jede der vier Substanzen weist ein spezielles Wirkprofil mit unterschiedlichen Indikationen auf.

## Wandel der Indikationen

Am Anfang der Chinolon-Entwicklung stand die Nalidixinsäure, die seit langem nicht mehr therapeutisch verwandt wird. Die Substanz eignete sich nur zur Therapie von Harnwegsinfektionen. Trotz deutlicher Aktivitätssteigerung blieben Infektionen der Harnwege auch eine wichtige primäre Indikation für die später entwickelten fluorierten Derivate wie Ofloxacin und Ciprofloxacin, denn ihre Aktivität gegen Pneumokokken ist zu gering, um bei entsprechenden Infektio-

nen der Atemwege Anwendung zu finden. Ihr Wirkungsschwerpunkt liegt im gramnegativen Bereich des Spektrums und Atemwegsinfektionen wie Sinusitis, purulente Bronchitis oder ambulant erworbene Pneumonie, bei denen die grampositiven Pneumokokken vorherrschende Erreger sind, gehören nicht zu den üblichen Anwendungsbereichen dieser Chinolone. Ciprofloxacin ist nach wie vor das Chinolon mit der höchsten Aktivität gegen *P. aeruginosa* und daher durchaus zur Therapie geeignet, wenn diese oder andere gramnegative Bakterien als Erreger einer Infektion der Atemwege nachgewiesen wurden. **Eine generelle Anwendung bei bakteriellen Atemwegsinfektionen ist aber falsch.**

## Einteilung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG)

Nach der Entwicklung und Zulassung von Chinolonen, die auch hohe Aktivität im grampositiven Bereich einschließlich Pneumokokken aufweisen, wurden die Chinolone von einer Arbeitsgruppe der PEG in vier Gruppen eingeteilt, um der wachsenden Heterogenität dieser Arzneimittelgruppe Rechnung zu tragen und dem verordnenden Arzt die Orientierung zu erleichtern. Chinolone der Gruppen I und II sind nicht bei Pneumokokken-Infektionen indiziert, die Vertreter der Gruppen III und IV können bei derartigen Infektionen eingesetzt werden. Bei der Pneumokokkenaktivität der einzelnen Derivate gibt es bemerkenswerte Unterschiede. In der aktuellen Situation lässt sich feststellen, dass Moxifloxacin die höchste Aktivität aufweist. Da es als Voraussetzung für einen Therapieerfolg vor allem auf das Verhältnis der Konzentration im Organismus zu den in vitro ermittelten Hemmkonzentrationen ankommt, ist es sinnvoll, einen Quotienten aus den beiden Werten zu bilden. Wie aus der Tabelle ersichtlich wird, ist dieser Wert bei Moxifloxacin höher als bei anderen Chinolonen. Der Quotient sollte mindestens einen Wert von 5 bis 10 erreichen und so wird auch aus dieser Berechnung deutlich, dass Ciprofloxacin für eine kalkulierte Therapie von Atemwegsinfektionen völlig ungeeignet und klinisch nicht wirksam ist.

Es muss als sehr beunruhigend angesehen werden, dass in den vergangenen Monaten der Einsatz von niedrig dosiertem (!) Ciprofloxacin im ambulanten Bereich zur Therapie von Atemwegsinfektionen deutlich angestiegen ist (s. ZCT 2003; 24: 22). Entsprechende Anwendungen besitzen ein hohes Risiko für

Chinolon; Gruppe (Handelsname)	Dosis (mg pro Tag)	Plasma-konzentration (Cmax; mg/l)	MHK ( <i>S. pneum.</i> ) (mg/l)	Cmax/MHK ( <i>S. pneum.</i> )	Elimination	Indikation
Ciprofloxacin; Gr. II (CIPROBAY u.a.)	2 x 500	3,5	2	< 2	renal, enteral	HWI u.a.
Levofloxacin; Gr. III (TAVANIC)	1–2 x 500	5,2	1	5	renal	HWI, AWI u.a.
Gatifloxacin; Gr. IV (BONOQ)	1 x 400	4,0	0,25	16	renal	HWI, AWI u.a.
Moxifloxacin; Gr. IV (AVALOX)	1 x 400	3,1	0,12	25	hepatisch	nur AWI

mod. nach Andersson & MacGowan, 2003

Therapieversagen und fördern außerdem die Ausbreitung von Pneumokokken mit Resistenz gegen alle Chinolone.

Ebenso irrational ist zum Beispiel die Verordnung von Moxifloxacin bei Harnwegsinfektionen! Auch über derartige Fehlverordnungen wurde berichtet. Moxifloxacin besitzt zwar antibakterielle Aktivität auch im gramnegativen Bereich, aber es wird nur in sehr geringen Mengen unverändert über die Niere ausgeschieden, sondern fast ausschließlich in der Leber metabolisiert. Die Urinkonzentrationen sind so gering, dass eine Behandlung von Harnwegsinfektionen nicht zum Indikationsbereich dieses Chinolons gehört.

Die beiden restlichen Substanzen der Tabelle, Levofloxacin und Gatifloxacin, werden nahezu vollständig und unverändert renal eliminiert. Beide sind bestens für die Therapie von Harnwegsinfektionen geeignet. Aufgrund der relativ langen Halbwertszeit müssen sie nur einmal täglich eingenommen werden, darin liegt ein gewisser Vorteil im Vergleich zu Ciprofloxacin. Im Gegensatz zu Ciprofloxacin besitzen sie aber auch eine ausreichende (Levofloxacin) bis gute (Gatifloxacin) Aktivität gegen Pneumokokken und sind daher auch zur kalkulierten Therapie von ambulant erworbenen Infektionen der Atemwege geeignet und zugelassen. Da die Pneumokokkenaktivität von Levofloxacin etwas geringer ist, soll dieses Chinolon aber bei Infektionen der Atemwege zweimal täglich gegeben werden, um ausreichende Spiegel zu gewährleisten.

Bei den beiden Chinolonen mit ausschließlicher renaler Elimination (Levofloxacin, Gatifloxacin) muss die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert werden, da es sonst zu erhöhten Plasmaspiegeln kommen kann und unerwünschte Wirkungen vermehrt auftreten. Entsprechende Vorsicht ist vor allem bei Patienten im höheren Lebensalter geboten. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen gehören leichte gastrointestinale Symptome und ZNS-Störungen, einschließlich Übelkeit, die bei einer Therapie mit Chinolonen relativ häufig sind. Über weitere unerwünschte Wirkungen und Risiken einer Chinolontherapie wurde in der „Zeitschrift für Chemotherapie“ wiederholt berichtet, auf diese Artikel sei hiermit verwiesen.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Trotz erheblicher Dynamik im Angebot der Chinolone zur antibakteriellen Therapie gibt es heute eine kleine Gruppe von gut bekannten und bewährten Substanzen dieser Gruppe, die unterschiedliche Indikationsbereiche aufweisen. Jede dieser Substanzen muss entsprechend des unterschiedlichen Wirkungsspektrums und der kinetischen Eigenschaften individuell ausgesucht und gezielt angewandt werden. Unter Abwägung von Wirksamkeit und Verträglichkeit kommen demnach Moxifloxacin (AVALOX), Gatifloxacin (BONOQ) und Levofloxacin (TAVANIC) zur kalkulierten Therapie von Infektionen der Atemwege in Frage. Nur die beiden zuletzt genannten sowie Cipro-

floxacin (CIPROBAY u.a.) sind auch zur Behandlung von Harnwegsinfektionen geeignet.

ANDERSON, M.I. & MAC GOWAN, A.P.  
J Antimicrob Chemother 2003; 51: 1-11

### Verträglichkeit von zwei Chinolonen im direkten Vergleich

Zuverlässige, vergleichende Daten über die Verträglichkeit von Arzneimitteln stammen idealerweise aus einer direkt vergleichenden Doppelblindstudie, die eine ausreichend große Zahl von Patienten erfasst. Solche Studien werden meist zwischen Substanzen aus verschiedenen Wirkstoffgruppen durchgeführt; so gibt es zum Beispiel mehrere Vergleichsstudien zwischen einem Chinolon und einem Makrolid oder  $\beta$ -Laktamantibiotikum, direkte Vergleiche zwischen zwei nah verwandten Antiinfektiva aus einer Wirkstoffgruppe sind eher selten. Daher sind die Ergebnisse einer umfangreichen Doppelblindstudie bei etwa 500 Patienten mit Sinusitis von Interesse, obwohl eins der geprüften Chinolone heute nicht mehr im Gebrauch ist. Der Vergleich fand zwischen Trovafloxacin (nicht mehr im Handel) und Moxifloxacin (AVALOX) statt. Beide Medikamente wurden oral in einer Dosierung von einmal täglich 200 mg (Trovafloxacin) oder 400 mg (Moxifloxacin) verabreicht, die Therapiedauer betrug 10 bzw. 7 Tage. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der klinisch oder mikrobiologisch beurteilten Wirksamkeit: Sie lag in beiden Gruppen bei etwa 95%.

Deutliche Unterschiede gab es aber bei der Verträglichkeit: Das Symptom Schwindel („dizziness“) als unerwünschte Wirkung der Behandlung trat nur bei 1,2% der Moxifloxacin-Patienten auf, war aber siebenmal häufiger unter Trovafloxacin (8,4%). Übelkeit und ausgeprägter Schwindel („vertigo“) waren jeweils etwa viermal häufiger unter Trovafloxacin, demgegenüber traten Diarrhöen unter Moxifloxacin häufiger auf (5,6 vs. 1,2%). Insgesamt wurde nach Einschätzung der Untersucher mindestens ein unerwünschtes Symptom in den beiden Gruppen bei jeweils 16,9% (Moxifloxacin) und 22,3% (Trovafloxacin) als „möglicherweise“ oder „wahrscheinlich“ Arzneimittel-verursacht angesehen. Aufgrund der schlechteren Verträglichkeit wurde die Therapie mit Trovafloxacin auch mehr als doppelt so häufig abgebrochen (4,8% vs. 2,0%). Alle in dieser Studie beobachteten unerwünschten Wirkungen der Chinolone waren leicht und vorübergehend. Bekanntlich haben schwerwiegende, wenn auch sehr seltene Fälle von Hepatotoxizität zur Anwendungsbeschränkung bzw. Rücknahme von Trovafloxacin geführt. Im Rahmen dieser Studie wurden derartige oder andere schwerwiegende Nebenwirkungen bei keinem Patienten beobachtet.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Im Rahmen einer Doppelblindstudie bei Patienten mit Sinusitis erwies sich Moxifloxacin (AVALOX) als gleich wirksam, aber signifikant

besser verträglich als Trovafloxacin (nicht mehr im Handel).

KLOSSEK, J. M. et al.  
J Laryngol Otol 2003; 117: 43-51

## Leserbrief

### Sehr geehrte Redaktion,

bei Arzneimittelpreisangaben in der „Zeitschrift für Chemotherapie“ und zahlreichen Veröffentlichungen in anderen Zeitschriften wird meist der Preis aus der „Lauer-Taxe“ genannt und damit der Eindruck erweckt, dass dieser Preis von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet wird. Tatsächlich werden den gesetzlichen Krankenversicherungen jedoch erhebliche Rabatte eingeräumt: Ab einem Verkaufspreis von 54,81 Euro gewährt die Apotheke zurzeit 10% Rabatt, der Pharmagroßhandel 3% (die er allerdings auf die Apotheken abwälzt) und der Hersteller bei patentgeschützten Originalpräparaten nochmals 6%.

Bis auf den Herstellerrabatt gelten die gleichen Abschläge, also insgesamt 13%, auch für Generika mit einem Verkaufspreis von über 54,81 Euro; bei preiswerteren Arzneimitteln beträgt er immerhin noch 9%. Damit vermitteln die Preise der „Lauer-Taxe“ ein völlig unrealistisches Bild vom Niveau der Arzneimittelpreise in Deutschland! Dies gilt zumindest für den GKV-Markt, aber um dessen Probleme geht es ja in der momentanen Debatte. Ein Beispiel soll die Situation verdeutlichen: Der Preis in der Lauer-Taxe für 10 Tabletten Avalox 400 beträgt 61,00 Euro, der tatsächliche GKV-Abgabepreis aber nur 48,52 Euro (nach Abzug der zuvor erwähnten Rabatte). Von Interesse ist in diesem Fall der Abgabepreis einer holländischen Versandapotheke (DocMorris) für dieses Präparat: Er beträgt nach der Angabe auf der Internetseite des Versandhändlers 58,99 Euro und liegt damit deutlich über dem GKV-Abgabepreis. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass die Preise der sog. „Internet-Apotheke“ nur 6% Mehrwertsteuer und nicht die in Deutschland üblichen 16% Mehrwertsteuer enthalten. Bekanntlich gilt nur in wenigen europäischen Ländern der volle Mehrwertsteuersatz auf Arzneimittel.

Die Rabatte, die Apotheken in Deutschland der GKV gewähren, werden in der derzeitigen Debatte offenbar in vielen Beiträgen bewusst unterschlagen und sind den wenigsten Ärzten bekannt. Ich würde mich freuen, wenn Sie Ihre Leser in dieser Hinsicht aufklären könnten und verbleibe mit freundlichen Grüßen

gez. Dr. Christian Förster, Markt Apotheke, Willich

## Mittel der Wahl

### Aciclovir Creme bei Herpes labialis?

In einer Analyse von zwei großen multizentrischen Studien zum Einsatz von lokal applizierter Aciclovir Creme (ZOVIRAX Creme

u.a.) wurde der Stellenwert dieses Vorgehens bei sonst gesunden Personen untersucht. In jeder dieser beiden Studien waren mehr als 700 Patienten eingeschlossen, die innerhalb von einer Stunde nach dem Auftreten der Symptome fünfmal täglich über vier Tage die Aciclovir Creme auftragen sollten. In der ersten Studie betrug die mittlere Dauer der Symptome 4,3 Tage in der Aciclovir-Gruppe und 4,8 Tage in der Placebo-Gruppe; dieser Befund war statistisch signifikant unterschiedlich. In der zweiten Studie betrug die entsprechenden Symptomperioden 4,6 versus 5,2 Tage, was ebenfalls signifikant unterschiedlich war. Auch die Schmerzdauer wurde in den beiden Studien im Mittel um 0,3 bzw. 0,4 Tage reduziert. Überraschenderweise war die Wirksamkeit nicht unterschiedlich, wenn die Behandlung sehr früh (Prodromal- oder Erythemstadium) oder in einem späteren Stadium (Ablösung oder vesikuläre Hautveränderung) begonnen wurde. Nebenwirkungen waren sehr selten und nur milde ausgeprägt. Ähnliche Ergebnisse wie mit Aciclovir sind auch in einer kürzlich veröffentlichten Studie mit Penciclovir (VECTAVIR Creme) erreicht worden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Beide Studien zeigen, dass die topische Anwendung der Aciclovir (ZOVIRAX) Creme einen formal signifikanten günstigen Effekt auf den Verlauf eines rezidivierenden Herpes labialis hat. Der Umfang dieses positiven Effektes mit maximal einem halben Tag kürzerer Symptombdauer rechtfertigt jedoch nicht den Einsatz dieses Medikamentes; der Effekt muss als trivial bezeichnet werden.

BARZA, M.

Infect Dis Clin Pract 2002; 11: 378

### Ambulante parenterale Antibiotikatherapie der Osteomyelitis

Eine hoch dosierte und lang dauernde, möglichst intravenöse antimikrobielle Therapie ist Standard bei der bakteriellen Osteomyelitis. In der Regel soll eine vierwöchige hoch dosierte intravenöse Antibiotikatherapie erfolgen, die sich bei der hämatogenen Osteomyelitis als wirksamer herausgestellt hat als kürzere Behandlungsregime. 454 Patienten mit einer bakteriologisch gesicherten Osteomyelitis wurden von Infektiologen in Washington in den letzten 20 Jahren ambulant antibiotisch behandelt. 90% der Patienten hatten eine Kontaktosteomyelitis mit einer assoziierten Wunde. 17% der Patienten wiesen einen Fremdkörper auf, der bei jedem dritten dieser Patienten (27) entfernt wurde. 54% der Patienten hatten als Erreger *S. aureus* sowie in 14% koagulase-negative Staphylokokken, 14% Streptokokken und 4% *Pseudomonas aeruginosa*, bei 14% wurden andere Erreger isoliert. Die Therapie bestand aus 4 x 2 g täglich eines Isoxazolyl-Penicillins über im Mittel 28 Tage oder 2 g Ceftriaxon (ROCEPHIN) täglich über im Mittel 25 Tage oder Cefazolin (GRAMAXIN) in einer Dosierung von 6 g täglich über im Mittel

## Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie  
Steinplatz 1, 10623 Berlin  
Telefon 030/31 2 50 59

26 Tage oder Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY) in einer Dosis von 1 g alle 12 oder 24 Stunden über im Mittel 28 Tage. 45% der Patienten (204) wurden kurzzeitig hospitalisiert, bevor die ambulante antibiotische Therapie eingeleitet wurde. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug bei diesen Patienten 28 Monate; 315 (69% der Patienten) waren bis zu sechs Monaten nach Abschluss der Therapie als geheilt einzustufen, 31% hatten ein Rezidiv. 78 (56%) dieser Rezidive traten in den ersten drei Monaten nach Behandlungsende auf. Diabetische Patienten entwickelten in 6% eine Reinfektion, die im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mit zwei Prozent deutlich höher lag. 13 Patienten verstarben und 27 Amputationen mussten während der Beobachtungszeit vorgenommen werden. Risikofaktoren für Rezidive waren Diabetes mellitus, eine periphere Gefäßerkrankung und die Kombination aus beiden Erkrankungen. Bei der Analyse der erfolgreichen anti-

biotischen Behandlungen ergab sich, dass keine Unterschiede bestanden zwischen den Penicillinase-festen Penicillinen und den Cephalosporinen; die Patienten mit einer Vancomycin-Therapie wiesen hingegen eine zweifach höhere Rezidivrate auf.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die ambulante parenterale Antibiotikatherapie der Osteomyelitis sollte mindestens vier Wochen mit Isoxazolyl-Penicillinen oder Cephalosporinen erfolgen. Risikofaktoren für ein Rezidiv sind Diabetes mellitus, eine periphere Gefäßerkrankung und die Antibiotikatherapie mit Vancomycin (VANCOMYCIN CP). *Staphylococcus aureus* ist bei weitem der häufigste Erreger; Amputationen können bei konsequenter Therapie weitgehend vermieden werden.

TICE, A.D. et al.

Am J Med 2003; 114: 723-728

## 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. Höfken, Dresden, Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Frau Dr. A. Lubasch, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Dr. M. Kresken, Bonn, Frau A. Spahi-Zimmermann (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugpreis für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen 33,- Euro, für Studenten und Pensionäre 23,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesen 62,- Euro.

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 irgendeiner 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.

## Bestellschein

Als Abonnent erhalten Sie sechs Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von 33,- Euro  
23,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre  
62,- Euro für Mehrfachleser  
42,- Euro für Sendungen ins Ausland

Vor- und Zuname \_\_\_\_\_

Anschrift \_\_\_\_\_

Datum und Unterschrift \_\_\_\_\_

Bitte senden Sie Ihre Bestellung an den Verlag ZCT, Steinplatz 1, D-10623 Berlin,  
per Fax an 030-312 47 42 oder per E-Mail an [redaktion@zct-berlin.de](mailto:redaktion@zct-berlin.de)

(schriftl. Widerruf innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!