

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie September/Oktober 2004 – 25. Jahrg.

## Übersicht

### Therapie der Osteomyelitis

Die Osteomyelitis ist definiert als ein inflammatorischer Prozess des Knochens, der mit einer Destruktion einhergeht und durch Infektionserreger verursacht ist. Diese Infektion kann auf einen umschriebenen Bereich des Knochens begrenzt sein oder unterschiedliche Teile des Knochens wie Knochenmark, Cortex, Periost und/oder das umgebende Weichteilgewebe befallen.

### Formen der Osteomyelitis

Vom praktischen, klinischen Standpunkt können drei unterschiedliche Osteomyelitis-Typen unterschieden werden.

Die sekundäre Osteomyelitis entsteht durch die lokale Ausbreitung von einem angrenzenden infektiösen Ausgangsherd, z.B. nach einem Trauma, nach einer Knochenoperation oder auch einem Gelenkersatz.

Eine weitere Osteomyelitisform ist die im Rahmen einer vaskulären Insuffizienz, die vorwiegend bei Diabetes-Patienten auftritt und sich zumeist sekundär aus einer Weichteilinfektion der Füße entwickelt.

Die dritte Form ist die hämatogene Osteomyelitis, die vorwiegend im jungen Kindesalter oder bei sehr alten Patienten gesehen wird und in der Regel aus einer Bakteriämie entsteht.

Es ist auch sinnvoll, eine akute Form der Osteomyelitis von der chronischen zu unterscheiden, wobei die Letztere durch einen mäßig ausgeprägten Inflammationsgrad mit persistierenden Erregern und dem Nachweis von Sequestern und/oder infizierten Fisteln charakterisiert ist.

### Pathogenese

Die Manifestation einer Osteomyelitis beruht auf mikrobiellen und Wirtsfaktoren. Unter den Erregern ist *S. aureus* bei weitem der Häufigste. Dieser Erreger produziert eine Reihe von extrazellulären und zellassozierten Faktoren, die für die besondere Virulenz dieses Erregers bei der Osteomyelitis verantwortlich sind. Neben der Expression von Adhäsionsmolekülen, die die schnelle und umfangreiche Kolonisation dieser Erreger fördern, werden Substanzen wie Protein A, Kapsel-Polysaccharide und andere gebildet, die zur Umgehung der Wirtsabwehr führen.

Weiterhin produziert *S. aureus* auch Exotoxine und zahlreiche Hydrolasen, die die Invasion und Matrixzerstörung bewirken. *S. aureus* und *S. epidermidis* können darüber hinaus auch so genannte Biofilme produzieren, die eine antibiotische Therapie besonders problematisch machen.

Bei Protheseninfektionen müssen neben *S. aureus* insbesondere Koagulase-negative Staphylokokken sowie gramnegative aerobe Bakterien Berücksichtigung finden, was ebenfalls auch für posttraumatische Infektionen gilt. Bei Osteomyelitiden ausgehend von diabetischen Fußinfektionen sind weiterhin Streptokokken, Enterokokken, gramnegative Enterobakterien, wie auch anaerobe Erreger zu berücksichtigen. Osteomyelitiden, die durch menschliche oder tierische Bisse verursacht werden, können häufig mit *Pasteurella multocida* oder *Eikenella corrodens* in Verbindung gebracht werden.

### Diagnostik

Führende Untersuchungsmethoden zur diagnostischen Sicherung sind die konventionelle Röntgenaufnahme des infizierten Bereiches sowie zumeist ein Computertomogramm. Ein zusätzliches MRT ist zumeist nicht erforderlich, allerdings gibt diese Methode bessere Information über die Beteiligung der Weichteile. Auch die Knochenszintigraphie mit unterschiedlichen Radioisotopen kann bei der Erstdiagnostik und im Verlauf eingesetzt werden.

Unter den Laborwerten ist insbesondere das C-reaktive Protein von Bedeutung. Vor der antibiotischen Therapie sollte unbedingt Material für die Mikrobiologie und die Histopathologie aus dem befallenen Knochen gewonnen werden.

Kulturell sollten aerobe und anaerobe Erreger aber auch Mykobakterien und Pilze angezüchtet werden.

## Inhalt

# 5/2004

### Übersicht

- Therapie der Osteomyelitis

Seite 33 – 36

### Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (5)

- *Streptococcus pneumoniae*

Seite 35

### Neueinführung

- Fosamprenavir

Seite 36 – 37

### Pneumonien

- Prognose bei Penicillinresistenz
- Ertapenem versus Ceftriaxon
- Telithromycin versus Clarithromycin

Seite 37 – 38

Seite 38

Seite 38

### Tonsillopharyngitis

- Therapiestrategien
- Telithromycin versus Standardtherapie

Seite 38 – 39

Seite 39

### Nebenwirkungen

- Erythromycin und Pylorusstenose
- Fettstoffwechselstörungen unter Proteasehemmern

Seite 39 – 40

Seite 40

## Therapie

Bei der zumeist sekundären Form der Osteomyelitis muß ein kombinierter antimikrobieller und chirurgischer Ansatz verfolgt werden. Bei der hämatogenen Osteomyelitis kann in der Regel auf eine Operation verzichtet werden und die antibiotische Therapie ist zumeist erfolgreich. Allerdings müssten die Infektionszeichen nach einer einwöchigen antibiotischen Therapie deutlich rückläufig oder verschwunden sein. Andernfalls muß mit Komplikationen gerechnet werden; möglich sind z.B. subkutane, subperiostale oder auch intramedulläre Abszesse sowie die Bildung von Sequestern. Bei der Mehrzahl dieser Befunde ist eine chirurgische Intervention sinnvoller als der Einsatz eines anderen Antibiotikaregimes, insbesondere wenn das primäre Antibiotikum gegen den nachgewiesenen Erreger aktiv war.

Der Einsatz von Antibiotika stellt eine adäquate Behandlung für die meisten akuten Osteomyelitis-Infektionen dar. Die hierfür in Frage kommenden Substanzen sind in der Tabelle dargestellt. Eine Monotherapie ist in der Regel adäquat für die Behandlung der Osteomyelitis mit Ausnahme der Infektionen an prothetischem Material und bei der chronischen Osteomyelitis; bei diesen Indikationen sollte zumeist eine Antibiotikakombination mit Einschluss von Rifampicin (RIFA u.a.) eingesetzt werden. Generell kann von einer zumeist parenteralen Therapie über eine Dauer von vier bis sechs Wochen ausgegangen werden. Allerdings kann bei dem Einsatz von Fluorchinolonen von der parenteralen Gabe relativ früh auf orale Einnahme umgewechselt werden.

Clindamycin (SOBELIN, CLINDAHEXAL u.a.) weist eine gute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe auf und penetriert gut ins Knochengewebe. Es wird bei sensiblen Erregern für eine lang dauernde orale Therapie emp-

fohlen, entweder alleine oder in Kombination. In den letzten Jahren haben sich insbesondere die Fluorchinolone wegen ihrer exzellenten Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe und auch wegen ihrer überzeugenden Ergebnisse in Infektionsmodellen bewährt.<sup>1</sup>

Die Behandlung von Osteomyelitiden verursacht durch *S. aureus* benötigt eine länger dauernde parenterale Gabe von semisynthetischen Penicillinen oder Vancomycin (VANCOMYCIN HEXAL u.a.). Diese Therapie beinhaltet jedoch nicht unerhebliche Risiken und Komplikationen, wie sie mit einem längeren Aufenthalt im Hospital verbunden sind, z.B. Katheterinfektionen und auch erhebliche Kosten des Hospitalaufenthaltes. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die orale Behandlung mit Rifampicin in Kombination mit Ciprofloxacin (CIPROBAY, CIPROHEXAL u.a.), Ofloxacin (TARIVID, OFLOHEXAL u.a.) oder Fusidinsäure (in Deutschland zur oralen Therapie nicht im Handel) sehr wirksam bei Staphylokokken-Infektionen der Knochen auch in Gegenwart von Implantaten oder prothetischem Material sind. Insbesondere die Kombination von Ciprofloxacin mit Rifampicin bei sensiblen Erregern hat sich durch die gute intrazelluläre Anreicherung und Aktivität gegenüber auch Biofilm-assoziierten Staphylokokken bewährt.<sup>2</sup>

Bei der hämatogenen Osteomyelitis des Kindes sollte eine kurze parenterale antibiotische Therapie gefolgt sein von einer oralen Antibiotikagabe über mehrere Wochen.

Bei der chronischen Osteomyelitis des Erwachsenen muss häufig über lange Zeit, bis zu 24 Wochen, behandelt werden. Wobei sowohl Cotrimoxazol (EUSAPRIM, COTRIMHEXAL u.a.) oder Fluorchinolone eingesetzt werden.

Aus Kostengründen hat sich in den letzten Jahren auch bei der Behandlung mit parenteralen Antibiotika die ambulante Therapie durchgesetzt. Ceftriaxon (ROCEPHIN, CEF-

TRIAxon HEXAL u.a.) verfügt über eine etwa 10–20%ige Diffusion vom Serum in den Knochen, so dass zumeist die notwendigen aktiven antibakteriellen Konzentrationen erreicht werden. Die lange Halbwertszeit erlaubt eine einmal tägliche Gabe, allerdings ist es bei einer *S. aureus*-Knocheninfektion nicht die optimale Substanz. Nosokomiale Infektionen mit Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) oder auch resistenten gramnegativen Erregern erfordern häufig eine langzeitige intravenöse Therapie mit Glykopeptiden oder Breitspektrumantibiotika. Bei MRSA-Infektionen haben sich auch kontinuierliche Infusionen von Vancomycin in der ambulanten parenteralen Therapie bewährt. Linezolid (ZYVOXID) ist ein neues wirksames Oxazolidinonderivat mit hoher Aktivität gegen MRSA, die bisherige Datenlage bei der Therapie der Osteomyelitis ist allerdings noch limitiert (s. S. 36).

## Operative Maßnahmen

Eine chronische Osteomyelitis kann im Allgemeinen ohne einen chirurgischen Eingriff nicht erfolgreich behandelt werden. Die Entfernung von Sequestern und die Resektion von infizierten Knochen- und Weichteilbereichen sind das primäre Ziel, wobei eine Rekonstruktion der Knochen- und Weichteildefekte häufig notwendig wird.

Bei diabetischen Fußinfektionen sollte bei entsprechender Konstellation die Besserung der Vaskularisation des Gewebes im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen stehen.

Bei Infektionen von prothetischem Material oder Gelenken hat sich ein zweizeitiges Vorgehen bewährt. Zunächst sollte chirurgisch das gesamte Fremdmaterial entfernt werden und eine Ruhigstellung des Knochens und des angrenzenden Weichteilgebietes erfolgen. Danach sollte über vier bis sechs Wochen parenteral antibiotisch behandelt werden, wor-

### Erreger und Antibiotika-Auswahl zur Behandlung der Osteomyelitis bei Erwachsenen

Bakterien	Therapie- und Dosisempfehlungen	Alternativen
Penicillin-sensitiver <i>Staphylococcus aureus</i>	Benzylpenicillin <sup>1</sup> (12–20 Mio. E/d)	Cefazolin <sup>2</sup> (4 x 1 g/d) <b>oder</b> Clindamycin <sup>3</sup> (4 x 600 mg/d) <b>oder</b> Vancomycin <sup>4</sup> (2 x 1 g/d)
Penicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>	Flucloxacillin <sup>5</sup> (3 x 1 g/d) Cefazolin <sup>2</sup> (3 x 2 g/d)	Cephalosporine der Gruppe 2 (z.B. Cefuroxim) Clindamycin <sup>3</sup> (4 x 600 mg/d) <b>oder</b> Vancomycin <sup>4</sup> (2 x 1 g/d) <b>oder</b> Ciprofloxacin <sup>6</sup> (2 x 750 mg/d per os) <b>oder</b> Levofloxacin <sup>7</sup> (2 x 500 mg/d) plus Rifampicin <sup>8</sup> (1 x 600 mg/d)
Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> *	Vancomycin <sup>4</sup> (2 x 1 g/d)	Teicoplanin <sup>9</sup> (initial 2 x 400 mg, dann 1 x 400 mg/d)
Verschiedene Streptokokken (Gruppe A und B, Pneumokokken)	Benzylpenicillin <sup>1</sup> (12–20 Mio. E/d)	Clindamycin <sup>3</sup> (4 x 600 mg/d) <b>oder</b> Erythromycin <sup>10</sup> (4 x 500 mg/d) <b>oder</b> Vancomycin <sup>4</sup> (2 x 1 g/d)
Gramnegative Enterobakterien	Fluorchinolone (z.B. Ciprofloxacin <sup>6</sup> , 2 x 400–750 mg/d mit früher Umstellung auf orale Gabe)	Cephalosporine der Gruppe 3 (z.B. Ceftriaxon <sup>11</sup> 1 x 2 g/d; Cefepim <sup>12</sup> (2 x 2 g/d)
<i>Serratia</i> spp.; <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacillin <sup>13**</sup> (6 x 2–4 g/d) <b>und</b> Aminoglykosid	Cefepim <sup>12</sup> (2 x 2 g/d) <b>oder</b> Fluorchinolon <b>und</b> Aminoglykosid
Anaerobier	Clindamycin <sup>3</sup> (4 x 600 mg/d)	Ampicillin/Sulbactam <sup>14</sup> (3 x 2 g/d); bei gramnegativen Anaerobiern: Metronidazol <sup>15</sup> (3 x 500 mg/d)
Aerobe und anaerobe Mischinfektionen	Ampicillin/Sulbactam <sup>14</sup> (3–4 x 2–3 g/d)***	Imipenem <sup>16</sup> (4 x 500 mg/d)****

Bei renaler oder hepatischer Funktionsbeeinträchtigung müssen die angegebenen Dosierungen entsprechend angepasst werden. Die Applikation der Antibiotika erfolgt ausschließlich intravenös, es sei denn, es wurde speziell anders angegeben.

\* die meisten Koagulase-negativen Staphylokokken sind Methicillin-resistent;

\*\* in Abhängigkeit von der Sensitivität auch Cephalosporine der Gruppe 4 (Cefepim), Piperacillin/Tazobactam, Meropenem oder Imipenem;

\*\*\* in Europa auch Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN; AMOCLAV u.a.; 3–4 x 1,2–2,2 g/d);

\*\*\*\* bei Resistenz von gramnegativen Erregern gegenüber Aminopenicillinen.

#### Warenzeichen:

1) PENICILLIN G u.a., 2) ELZOGRAM, CEFAZOLIN HEXAL, 3) SOBELIN, CLINDAHEXAL, 4) VANCOMYCIN HEXAL u.a., 5) STAPHYLEX u.a., 6) CIPROBAY, CIPROHEXAL u.a., 7) TAVANIC u.a., 8) RIFA u.a., 9) TARGOCID, 10) ERYTHROCIN, ERYHEXAL u.a., 11) ROCEPHIN, CEFTRIAxonHEXAL u.a., 12) MAXIPIME, 13) PIPRIL, PIPERACILLIN HEXAL u.a., 14) UNACID, 15) FLAGYL, METRONT, 16) ZIENAM

## Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (5)

### Streptococcus pneumoniae

**Morphologie und Kultur:** Die Art *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) sind grampositive, rund-oval bis lanzettförmige Kokken mit einer Größe von 0,5–1,25 µm, die, wie es die frühere Bezeichnung „*Diplococcus pneumoniae*“ zum Ausdruck bringt, meist paarweise gelagert sind. Die aneinander liegenden Zellen sind von einer Polysaccharidkapsel umgeben. Aufgrund der chemischen Struktur können die Kapselpolysaccharide in serologische Typen (Serovars) unterschieden werden.

Pneumokokken benötigen ein komplexes Medium zur Vermehrung. Das Medium der Wahl sind Blutagar-Platten. Auf diesen entwickeln sich in aerober Atmosphäre schleimige Kolonien, die durch die Lichtreflexion bedingt hell glänzend erscheinen. Oft bildet sich um die Kolonien ein vergrünender Hof ( $\alpha$ -Hämolyse). Ein Zusatz von CO<sub>2</sub> zur Atmosphäre begünstigt die Anzucht der meisten Stämme.

**Pathogenese und Krankheitsbilder:** Die entscheidende Rolle für die Pathogenität besitzt die Polysaccharidkapsel. Die Kapselpolysaccharide werden während der Vermehrung in die Umgebung abgegeben, wodurch Antikörper neutralisiert werden und die für die Phagozytose notwendige Opsonierung der Erreger unterbleibt. Allerdings bestehen große Unterschiede in der Virulenz einzelner Kapseltypen. Unbekapselte Stämme sind avirulent. Mögliche weitere Virulenzfaktoren sind Pneumolysin, ein sauerstofflabiles hämolysierendes Enzym, sowie eine IgA<sub>1</sub>-Protease.

Antikörper gegen die Kapselpolysaccharide verleihen ein hohes Maß an typenspezifischer Immunität. Nach der dänischen Nomenklatur können derzeit 90 verschiedene Serotypen unterschieden werden. Davon sind 10–20 für den überwiegenden Anteil der Infektionen beim Menschen verantwortlich. Bei einigen Pneumokokkenerkrankungen (z.B. Sepsis und Meningitis) treten bestimmte Serotypen besonders häufig auf. Ebenso bestehen Unterschiede in der Serotypenverteilung zwischen Kindern und Erwachsenen. Darüber hinaus sind geographische Unterschiede festzustellen, wobei sich die Serotypenverteilung über die Zeit ändern kann.

Pneumokokken besiedeln die Schleimhäute des oberen Respirationstraktes. Die Trägerrate bei gesunden Erwachsenen variiert zwischen 40% und 70%. Die Infektionen erfolgen zumeist endogen. Die wichtigste Pneumokokken-Erkrankung ist die Pneumonie, wobei die Lobärpneumonie heute nicht mehr so häufig vorkommt wie früher. Die Lobärpneumonie tritt meist bei Patienten mit lokaler oder allgemeiner Abwehrschwäche auf (z.B. Influenza). Risikofaktoren für Pneumokokkeninfektionen sind hohes Lebensalter, kardiopulmonale Grunderkrankungen sowie Alkoholabusus. Bei stark infektgefährdeten Patienten (z.B. granulozytopenische Patienten, Patienten mit Milzextirpation) hat die Pneumokokkenpneumonie eine besonders schlechte Prognose. Schwere Pneumokokkeninfektionen verlaufen zumeist bakteriämisch und führen häufig zu weiteren Komplikationen (Meningitis, Peritonitis).

Häufiger als die Lobärpneumonie ist heute die Bronchopneumonie. Weitere Erkrankungen, die häufig von Pneumokokken verursacht werden, sind die akute Exazerbation der chronisch obstruktiven Bronchitis, Sinusitis, Otitis media sowie Meningitis.

**Diagnostik:** Die mikrobiologische Diagnostik erfolgt mikroskopisch und kulturell. Pneumokokken lassen sich gut auf Blutagar-Platten bzw. in bluthaltigen Flüssignährmedien anzüchten. Allerdings sollte der Zeitraum zwischen Probengewinnung und Verarbeitung möglichst kurz sein, da das autolytische Enzymsystem der Pneumokokken zum raschen Absterben der Erreger führen kann.

Bei der Bestimmung der Antibiotikaempfindlichkeit ist der Nachweis von Pneumokokken mit verminderter Penicillinempfindlichkeit (MHK  $\geq 0,1$  mg/l) von Bedeutung. Die verminderte Penicillinempfindlichkeit wird durch Veränderungen in den Penicillin-bindenden Proteinen (PBPs) erreicht. Gleichzeitig ist auch die Affinität von Cephalosporinen und Carbapenemen zu den PBPs reduziert. Die Resistenz ist chromosomal bedingt und entsteht durch Mutation. Die Resistenzgene können sowohl von Stamm zu Stamm als auch von Streptokokken der Viridans-Gruppe auf Pneumokokken übertragen werden. Der Anteil von Stämmen mit niedriggradiger Penicillinresistenz (MHK 0,1–1 mg/l) liegt in Deutschland bei 5–10%. Hochgradig penicillinresistente Stämme (MHK  $\geq 2$  mg/l) sind hierzulande nach wie vor sehr selten (<1%).

Im Gegensatz hierzu nahm nach den Angaben des Nationalen Referenzzentrums für Streptokokken die Prävalenz der Makrolidresistenz bei den invasiven Pneumokokken in dem Zeitraum von 1992 bis 2000 von 3,0% auf 15,3% zu. Unter den Isolaten von pädiatrischen Patienten fanden sich im Mittel sogar fast 30% resistente Stämme. Bei einem Großteil der Makrolid-resistenten Stämme findet sich eine Kreuzresistenz mit Clindamycin (SOBELIN u.a.) und darüber hinaus eine Resistenz gegen Chloramphenicol (PARAXIN u.a.), Cotrimoxazol (EUSAPRIM u.a.) und Tetracycline.

**Therapie:** Antibiotikum der ersten Wahl bei Pneumokokkeninfektionen ist nach wie vor Penicillin (diverse Handelsnamen). Bei adäquater Dosierung können auch Infektionen durch Stämme mit niedriggradiger Penicillinresistenz erfolgreich mit Penicillin behandelt werden. Bei der Pneumokokken-Meningitis führt aber auch die niedriggradige Penicillinresistenz zu Therapieversagen, weil die zur Abtötung der Pneumokokken notwendigen Wirkstoffkonzentrationen im Liquor nicht erreicht werden. Bei einem Teil der Patienten mit Meningitis durch hochgradig penicillinresistente Pneumokokken sind auch Cefotaxim (CLAFORAN u.a.) und Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) unwirksam.

Penicillinresistente Stämme sind stets sensibel gegenüber Rifampicin (RIFA u.a.) und Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.). Imipenem (ZIENAM) und Meropenem (MERONEM) sind in vitro ebenfalls noch wirksam. Das Wirkungsspektrum von Telithromycin (KETEK) erfasst auch Makrolid-resistente Pneumokokken. Telithromycin ist der erste Vertreter der Ketolide, die sich chemisch von den Makroliden ableiten. Die älteren Fluorchinolone Ciprofloxacin (CIPRO-BAY u.a.) und Ofloxacin (TARIVID u.a.) sind keine wirksamen Substanzen zur Therapie von Pneumokokkeninfektionen. Dagegen besitzen die neueren Fluorchinolone Levofloxacin (TAVANIC u.a.) und Moxifloxacin (AVALOX u.a.) auch eine Zulassung für die Therapie der Pneumokokkenpneumonie. Eine Resistenz gegenüber neueren Fluorchinolonen ist in Deutschland bisher nur in Einzelfällen nachgewiesen worden.

auf dann die endgültige Rekonstruktion erfolgen kann. Der einzeitige Austausch des prothetischen Gelenkes wird in der Regel immer mit einem Antibiotika-haltigen Knochenzement vorgenommen, wobei dennoch ein nicht unerhebliches Risiko eines Infektionsrezidivs weiterbesteht. Diese Prozedur wird allerdings fast ausschließlich nur für Gelenkoperationen eingesetzt.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Trotz besserer perioperativer Prophylaxe und moderner diagnostischer Methoden, ist ei-

ne wesentliche Verminderung der Häufigkeit von Infektionen des Knochens und der Gelenke nicht zu beobachten. Bei großen rekonstruktiven Eingriffen in der Orthopädie mit prothetischen Materialien lässt sich letztlich die Infektionsrate nicht unter 0,5% senken. Eine sorgfältige Diagnostik mit Gewinnung des auslösenden Erregers, Bestimmung dessen Resistenz und einer wirksamen, häufig lang dauernden, parenteralen und/oder oralen antibiotischen Therapie ist notwendig. Bei vielen Oste-

omyelitis-Infektionen, insbesondere der chronischen Form, sind zusätzliche chirurgische sanierende Eingriffe notwendig.

1. LEW, D.P., WALDVOGEL, F.A. Lancet 2004; 364: 369-379
2. LEW, D.P., WALDVOGEL, F.A. Drugs 1999; 58 (Suppl 2): 85-91
3. WIDMER, A.F. et al. Clin Infect Dis 1992; 14: 1251-1253
4. RAYNER, C.R. et al. Infection 2004; 32: 8-14

## Linezolid-Therapie der Osteomyelitis

Die Osteomyelitis ist auch heute noch eine bedeutsame Infektion, die häufig durch grampositive Erreger hervorgerufen wird. *S. aureus* ist unverändert der am häufigsten nachzuweisende Keim und die zunehmende Prävalenz von MRSA ist bei derartigen Infektionen von besonderer Bedeutung. Die bisher übliche Therapie von MRSA-Infektionen bestand vorwiegend aus Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.) oder auch Quinu-*pristin*/Dalfopristin (SYNERCID), wobei beide Substanzen nur parenteral zu verabreichen sind. Linezolid (ZYVOXID) verfügt über eine 100%ige Bioverfügbarkeit sowie auch eine adäquate Penetration in den Knochen, so dass mit dieser Substanz eine attraktive alternative Therapie zur Verfügung steht. In der vorliegenden Studie wurde der Einsatz von Linezolid im so genannten „Compassionate-use-Programm“ bei 89 Patienten analysiert. 55 Patienten wiesen die Einschlusskriterien einer Osteomyelitis auf, davon Infektionen der langen Knochen in 53%, diabetische Fußinfektionen in 18%, Sternalwunden in 14,5% und Rippenosteomyelitiden in 15%. In der Kurzzeitanalyse nach drei Wochen konnten 38 von 55 Patienten (69,1%) in der „Intention-to-treat“-Beurteilung als geheilt beurteilt werden, bei der Langzeitanalyse mit einer mittleren Nachbeobachtungsphase von 195 Tagen nach Beendigung der Therapie wiesen dann von 22 Patienten 18 (81,8%) unverändert einen Therapieerfolg auf. Führende Erreger in dieser Studie waren zu 45,5% MRSA und in 30,9% VRE. Bei der Beurteilung der Verträglichkeit wurden sämtliche 89 Patienten eingeschlossen, von denen 16 die Therapie wegen Unverträglichkeitsreaktionen abbrechen. Hierbei standen im Vordergrund gastrointestinale Unverträglichkeiten sowie Hautreaktionen. 15 Patienten wiesen Veränderungen des Blutbildes mit Abfall des Hämoglobins bzw. der Thrombozyten auf, was bei der Hälfte der Patienten zum Abbruch der Therapie führte.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser Langzeitstudie mit Linezolid (ZYVOXID) bei der Osteomyelitis wurden über 76% der Patienten länger als 28 Tage behandelt, was zu einer befriedigenden bis guten Heilungsrate bei diesen oft subakut bis chronischen Infektionszuständen führte. Regelmäßige Blutbildkontrollen sind notwendig, um die nicht ganz seltenen Anämien und Thrombozytopenien frühzeitig zu erfassen.**

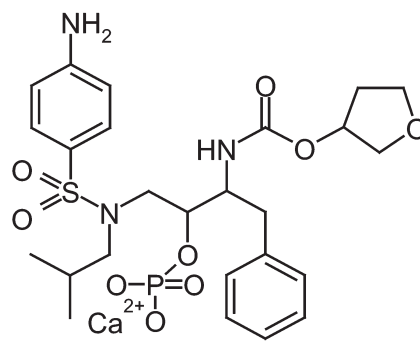
RAYNER, C.R. et al.  
Infection 2004; 32: 8-14

## Neueinführung

### Fosamprenavir

Die richtige Balance zwischen „Lipophilie“ und „Hydrophilie“ ist eine wichtige Voraus-

setzung für die Resorption eines Arzneistoffs aus dem Magen-Darm-Trakt. In vielen Fällen sind Arzneistoffe zu hydrophil – die Fettlöslichkeit und damit die Resorption kann dann zum Beispiel durch Veresterung mit einem Alkohol erhöht werden. Bei dem Proteaseinhibitor Amprenavir (AGENERASE) besteht ein anderes Problem: der Wirkstoff ist sehr lipophil und die Resorption wird durch die hohe Fettlöslichkeit limitiert (vgl. „Amprenavir“ in [www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen](http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen)). Durch Veresterung mit einer Säure ist es gelungen, das Molekül besser wasserlöslich zu machen und damit die Bioverfügbarkeit deutlich zu verbessern. Dieses neue Derivat ist seit kurzem in Europa unter der Bezeichnung Fosamprenavir (TELZIR) im Handel.<sup>1</sup> Nach oraler Gabe wird es im Organismus rasch durch Phosphatasen zu Amprenavir umgewandelt.



Fosamprenavir

### Antivirale Aktivität

Der Ausgangsstoff, Fosamprenavir, ist unwirksam. Amprenavir hemmt die HIV-1-Protease und verhindert damit die Synthese virusspezifischer Proteine aus den entsprechenden Proteinvorstufen. Die 50%ige Hemmkonzentration ( $IC_{50}$ ) liegt bei chronisch infizierten Zellen bei 0,4  $\mu$ M (= 0,2 mg/l), in akut infizierten Zellen sind bereits niedrigere Konzentrationen (<0,1  $\mu$ M) wirksam.<sup>1</sup>

### Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Fosamprenavir während der Resorption durch das Darmepithel rasch und beinahe vollständig zu Amprenavir und anorganischem Phosphat hydrolysiert. Fosamprenavir wird zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir als „Booster“ verabreicht, um durch Hemmung der Cytochrom-abhängigen Monooxygenasen eine Verbesserung der Pharmakokinetik zu erreichen. Die Plasmakonzentrationen von Amprenavir lagen nach mehrfacher, zweimal täglicher Gabe von 700 mg Fosamprenavir plus 100 mg Ritonavir zwischen 6 mg/l ( $C_{max}$ ) und 2 mg/l ( $C_{min}$ ). Als AUC („area under the curve“) wurde im Mittel ein Wert von 40 mg/l x h berechnet. Da durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme das pharmakokinetische Verhalten nicht beeinflusst wurde, kann das Arzneimittel unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Amprenavir besitzt ein hohes Verteilungsvolumen

(ca. 6 l/kg), es wird zu etwa 90% an Plasmaproteine gebunden und durch CYP3A4 in der Leber metabolisiert. Bei gleichzeitiger Gabe des Cytochrom-Inhibitors Ritonavir verlängert sich die Eliminationshalbwertszeit von etwa 7 Stunden auf mehr als das Doppelte.

### Dosierung, Klinische Studien

Die empfohlene Dosierung für Fosamprenavir beträgt zweimal täglich 700 mg (= 1 Filmtablette) zusammen mit zweimal täglich 100 mg Ritonavir. Die Anzahl der Tabletten ist damit im Vergleich zur Amprenavir-Therapie reduziert, denn Amprenavir liegt nur in Form von Kapseln mit 150 mg Wirkstoff vor, von denen zweimal täglich 4 Kapseln genommen werden müssen. Im Rahmen der klinischen Entwicklung wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit des neuen Proteaseinhibitors in drei umfangreichen klinischen Studien geprüft. Die Studien sind mit den Akronymen „Neat“, „Solo“ und „Context“ bezeichnet worden, wobei die erst genannten Studien ein ähnliches Design aufweisen. In die Solo-Studie wurden 660 zuvor nicht antiretroviral behandelte HIV-positive Patienten eingeschlossen.<sup>2</sup> Sie erhielten entweder einmal täglich Fosamprenavir/Ritonavir oder zweimal täglich Nelfinavir (VIRACEPT). Zusätzlich wurden beide Gruppen mit den Nukleosid-Analoga Abacavir (ZIAGEN) und Lamivudin (EPIVIR) behandelt. Das Therapieergebnis war nach 48 Wochen in beiden Gruppen ähnlich, wenn die Anzahl der CD4-Zellen oder die virale RNA als Parameter herangezogen wurden. Mangelhaftes Ansprechen („virologisches Versagen“) lag allerdings bei 17% der Nelfinavir-behandelten Patienten vor, während dies nur bei 7% der Patienten zutraf, die mit Fosamprenavir behandelt worden waren. In der „Context“-Studie wurde das Präparat mit Lopinavir/Ritonavir (KALETRA) bei Patienten verglichen, die bereits mit anderen Proteaseinhibitoren vorbehandelt worden waren. In diesem Vergleich gab es bei Betrachtung der Rate an „virologischem Versagen“ eine Tendenz zu günstigeren Ergebnissen mit Lopinavir/Ritonavir.

### Unerwünschte Wirkungen, Interaktionen

Die Verträglichkeitsdaten von Fosamprenavir stammen aus den klinischen Studien, in denen das Medikament zusammen mit Ritonavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen verabreicht wurde. Danach treten die folgenden unerwünschten Wirkungen häufig auf: Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag. Diarrhöen sind in diesen Studien sogar sehr häufig (<10%) aufgetreten. Die Exantheme bilden sich in der Regel spontan zurück, ohne dass eine Unterbrechung der Behandlung notwendig ist. Lebensbedrohliche Hautreaktionen, etwa mit systemischen Symptomen oder einer Beteiligung der Schleimhäute, wurden bei weniger als 1% der Patienten beobachtet. In diesen Fällen

muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Ähnlich wie andere Protease-Inhibitoren ist auch Amprenavir ein potenter Inhibitor des Cytochroms CYP3A4. Die inhibierende Wirkung ist bei Ritonavir noch stärker ausgeprägt, Ritonavir hemmt darüber hinaus auch CYP2D6 und induziert die Cytochrome CYP1A2, CYP2C9 sowie die Glucuronosyl-Transferase. Daraus ergeben sich zahlreiche, zum Teil komplexe und in ihrer individuellen Ausprägung sehr variable Interaktionsmöglichkeiten mit anderen Arzneistoffen. Vor Beginn der Therapie sollten daher die entsprechenden Informationen für Fosamprenavir und Ritonavir eingeholt werden (z.B. aus den Fachinfos).

**ZUSAMMENFASSUNG: Fosamprenavir (TELZIR) ist ein Prodrug des bereits seit einigen Jahren bekannten Proteaseinhibitors Amprenavir (AGENERASE). Das neu entwickelte Derivat wird nach oraler Gabe besser resorbiert, weshalb die Anzahl der einzunehmenden Tabletten reduziert werden konnte. Beide Mittel sollen zur Verbesserung des pharmakokinetischen Verhaltens mit Ritonavir in niedriger Dosierung kombiniert werden („Boosterung“). In den bisher publizierten Informationen zur klinischen Wirksamkeit weist Fosamprenavir/Ritonavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen eine Nutzen-Risiko-Relation auf, die mit der von anderen Protease-Inhibitoren vergleichbar ist. Vorteilhaft erscheint die geringere Anzahl der Tabletten, die eingenommen werden muss.**

1. FACHINFO TELZIR, GlaxoSmithKline, München, Juli 2004
2. GATHE, J.C. et al. AIDS 2004; 18: 1529-1537

### HIV-Transmissionsprophylaxe intrapartum mit Nevirapin

Das Risiko der HIV-Übertragung von einer infizierten Schwangeren auf das Neugeborene konnte durch die Zidovudin (RETROVIR) Therapie im letzten Trimester der Schwangerschaft deutlich gesenkt werden. Da jedoch immer noch Kinder verbleiben, die infiziert werden, wurde untersucht, ob die Gabe einer zweiten antiretroviralen Substanz das Risiko einer Infektionsübertragung weiter senken kann. In Thailand wurde eine Doppelblindstudie bei 1.844 HIV-infizierten Schwangeren durchgeführt. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit einer Einmaldosis von Nevirapin (VIRAMUNE) bei Schwangeren, appliziert zum Geburtsbeginn, sowie bei Säuglingen kurz nach der Geburt. Schwangere HIV-positive Frauen konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie ab der 28. Schwangerschaftswoche eine Zidovudin-Prophylaxe (2 x 300 mg täglich) begonnen hatten, sich bereit erklärten, nach der Geburt ihren Säugling nicht zu stillen, und die klinischen, laborchemischen und virologischen Untersuchungen bei Studienein-

schluss keine Indikation zum Beginn einer antiretroviralen Kombinationstherapie (HAART) ergaben. Bis zur Geburt wurden die Schwangeren wöchentlich untersucht und postpartum erfolgte die letzte Visite nach 4 Monaten. Die Säuglinge wurden bis zum 12. Monat beobachtet. Unter der Geburt erhielten alle Mütter 3-stündlich 300 mg Zidovudin. Alle Säuglinge wurden 6-stündlich mit 2 mg/kg KG Zidovudin oral über 1 Woche behandelt.

Die Randomisierung erfolgte in 3 Gruppen. In der Nevirapin-Nevirapin-Gruppe erhielten die Mütter bei Geburtsbeginn 200 mg Nevirapin per os und die Säuglinge erhielten eine orale Suspension (6 mg Nevirapin in 0,6 ml) 48 bis 72 Stunden nach der Geburt. In der Placebo-Placebo-Gruppe erhielten weder Mutter noch Säugling Nevirapin und in der Nevirapin-Placebo-Gruppe erhielt nur die Mutter Nevirapin.

Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Ausgangswerte nicht. Die Zahl der CD4-positiven Zellen lag bei 372/mm<sup>3</sup> und die Viruslast bei 4,0 log<sub>10</sub> Kopien/ml. Die Zeit zwischen Einnahme der Studienmedikation und der Geburt betrug durchschnittlich 6,5 Stunden. 80 % der Frauen hatten eine Spontangeburt, 20 % wurden durch Kaiserschnitt entbunden.

Nach der ersten Zwischenauswertung wurde der Einschluss in die Placebo-Placebo-Gruppe aufgrund der Überlegenheit der anderen Therapiearme beendet. Die Übertragungsraten betragen 1,1% in der Nevirapin-Nevirapin-Gruppe und 6,3% in der Placebo-Placebo-Gruppe (p<0,001). Die Endauswertung „per Protokoll“ ergab letztlich eine Mutter-Kind-HIV-Übertragungsrate von 1,9% in der Nevirapin-Nevirapin-Gruppe und von 2,8% in der Nevirapin-Placebo-Gruppe, welche sich statistisch nicht signifikant voneinander unterschieden. Allerdings war das Nevirapin-Nevirapin-Regime bei der Auswertung von Untergruppen mit bekannten Risikofaktoren für eine erhöhte HIV-Transmissionsrate (hohe Viruslast, niedrige CD4-Zellzahl, Zidovudin-Prophylaxe von <8,5 Wochen) dem Nevirapin-Placebo-Regime überlegen. Die Verträglichkeit von Nevirapin war gut. Schwere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Erweiterung der Prophylaxe mit Zidovudin (RETROVIR) bei HIV-positiven schwangeren Frauen mit einer Einmaldosis Nevirapine (VIRAMUNE) intrapartum mit oder ohne zusätzliche Dosis für den Säugling, zeigt eine höhere Wirksamkeit als die alleinige Zidovudin-Prophylaxe bezüglich der Senkung der HIV-Transmissionsrate intrapartum. Allerdings scheint die Nevirapin-Prophylaxe mit einer nicht unerheblichen Resistenzentwicklung vergesellschaftet zu sein. Somit stellt sich die Frage nach möglichen Konsequenzen für eine künftige antiretrovirale Therapie der Mutter bei klarem Nutzen für die Kinder.**

- LALLEMENT, M. et al. NEJM 2004; 351: 217-228

## Pneumonien

### Prognose von Pneumonien durch Penicillin-resistente Pneumokokken

In den südeuropäischen Ländern ist die zunehmende Penicillinresistenz von Pneumokokken ein beträchtliches Problem; mehrere Studien der letzten Jahre zeigen, dass in Frankreich und Spanien Pneumokokken mit intermediärer Empfindlichkeit oder resisten-tem Verhalten bis zu 50% der Isolate ausmachen. Gleichfalls ist auch die zunehmende Makrolid-Resistenz unter diesen Erregern eine therapeutische Herausforderung. In einer multizentrischen Studie wurde in Spanien bei 638 Patienten mit einer ambulanten erworbenen Pneumonie und einer Einweisung in das Krankenhaus versucht, dieses Problem zu analysieren. Das mittlere Lebensalter dieser Patienten war knapp 62 Jahre, das männliche Geschlecht überwog mit 64,7%, 59% der Patienten waren Raucher und unter den Grunderkrankungen dominierten chronische Lungenerkrankungen mit 40%, Diabetes mellitus mit 18% und kardiologische Erkrankungen mit 16%. Bezüglich des Schweregrades waren am häufigsten die höchsten Kategorien nach Fine mit 36,7% für die Klasse IV und 23% für die Klasse V. Etwa zwei Drittel der Pneumokokken waren sensibel (MHK ≤0,06 µg/ml), 25,5% waren intermediär sensibel (0,12–1 µg/ml) und 10,2% waren resistent (MHK ≥2 µg/ml); drei von 65 dieser resistenten Isolate hatten einen MHK-Wert von 4 µg/ml. Fast 25% der Pneumokokken waren Erythromycin (ERYHEXAL u.a.)-resistent und multiresistent waren 22,2%. Zu betonen ist, dass 60,2% der insgesamt 638 isolierten Pneumokokken aus Blutkulturen oder aus der Pleuraflüssigkeit gewonnen wurden. Unter den weiteren analysierten Antibiotika erwies sich Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.) mit nur 2,4% resistenten Keimen sowie Cefotaxim (CLAFORAN) mit 0,3% resistenten Stämmen als am Wirksamsten. Allerdings waren auch Fluorchinolone wie z.B. Levofloxacin (TAVANIC) mit 0,6% resistenten Stämmen sehr wirksam. Mittels logistischer Regression konnte gezeigt werden, dass als Risikofaktoren für eine verminderte Penicillinempfindlichkeit chronische pulmonale Erkrankungen, eine HIV-Infektion, klinisch vermutete Aspiration sowie ein vorangegangener Krankenhausaufenthalt signifikant häufiger vorlagen. Von Bedeutung war, dass die Gesamletalität 14,4% betrug; 12,2% der 409 Patienten mit einer Infektion durch sensible Keime verstarben, im Vergleich zu 18,3% der 164 Patienten mit intermediär sensiblen und 18,5% der 65 Patienten mit resistenten Pneumokokken. Die Unterschiede waren gerade nicht signifikant. Unter den Serotypen mit vermehrter Resistenz dominierte ganz eindeutig Serotyp 19, der auch mit einer höheren Letalität (28%) verbunden war. Komplikationen der Pneumonie wie Empyeme, disseminierte intravaskuläre Gerinnung und Bakteriämien

waren erstaunlicherweise signifikant häufiger bei den Patienten mit Penicillin-sensiblen Pneumokokkeninfektionen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In dieser spanischen, umfangreichen multizentrischen Studie wiesen mehr als ein Drittel der Patienten mäßig sensible bzw. resistente Pneumokokken gegenüber Penicillin (diverse Warenzeichen) als Ätiologie ihrer Pneumonie auf. Dennoch standen mit hoch dosiertem Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.), Cefotaxim (CLAFORAN) oder modernen Fluorchinolonen ausreichend aktive Substanzen zur Verfügung, so dass die Morbidität und Letalität dieser Pneumonie-Patienten mit weniger Penicillin-empfindlichen Pneumokokken nicht höher war als bei den Patienten mit Infektionen durch Penicillin-sensible Erreger.

ASPA, J. et al.

Clin Infect Dis 2004; 38: 787-796

### Ertapenem versus Ceftriaxon bei ambulant erworbener Pneumonie

Ertapenem (INVANZ) ist ein Carbapenem mit einem breiten Erregerspektrum insbesondere gegen aerobe und anaerobe respiratorische Infektionserreger. Pseudomonas aeruginosa oder Enterokokken gehören nicht in das Spektrum von Ertapenem. In einer kombinierten Analyse von zwei Doppelblindstudien wurde 1 g Ertapenem versus 1 g Ceftriaxon (ROCEPHIN) bei 866 hospitalisierten Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie beurteilt. 483 Patienten erhielten Ertapenem und 383 Patienten Ceftriaxon jeweils 1,0 g täglich intravenös. Am Ende der Studie waren 364 Patienten im Ertapenem-Arm auswertbar, im Vergleichsarm waren es 294 Patienten. Die demographischen Parameter zeigten keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen, etwa 40% der Patienten waren älter als 65 Jahre alt und mehr als 25% hatten eine schwere Infektion (Fine-Kategorie 4 oder 5). 88% der Patienten in beiden Armen wurden nach im Mittel vier Tagen oral weiter behandelt, zumeist mit Co-amoxiclav (AUGMENTAN, AMOCLAV u.a.). Die Gesamttherapiedauer betrug in beiden Armen im Mittel zwölf Tage. Die häufigsten Infektionserreger waren Pneumokokken, gefolgt von Haemophilus influenzae und Moraxella catarrhalis. Am Ende der Therapie lagen die klinischen Erfolgsraten bei 91,2% im Ertapenem-Arm und bei 92,0% im Ceftriaxon-Therapiearm. Von 23 Patienten unter Ertapenem-Therapie mit einer Bakteriämie wurden 20 (87%) erfolgreich behandelt, die entsprechenden Zahlen für Ceftriaxon lagen bei 23 von 26 (88,5). Unverträglichkeitsreaktionen wurden bei 90 Patienten (18,8%) in der Ertapenem-Behandlungsgruppe berichtet, die Vergleichszahlen betragen 86 (22,7%) unter Ceftriaxon. Die häufigsten Unverträglichkeitsreaktionen waren Diarrhöen gefolgt von Übelkeit und oraler Candidiasis. In 8,2% bzw. 7,0% wurden transiente Anstiege der Leberenzyme beobachtet.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In dieser Vergleichsstudie erwies sich ein Gramm Ertapenem (INVANZ) als zumindest gleich wirksam wie ein Gramm Ceftriaxon (ROCEPHIN) täglich in der Behandlung der mittelschweren bis schweren ambulant erworbenen Pneumonie bei hospitalisierten Patienten. Die Anzahl der Unverträglichkeiten war niedrig und betraf beide Substanzen im gleichen Umfang.

ORTIZ-RUIZ, G. et al.

J Antimicrob Chemother 2004; 53 (Suppl. S2): 59-66

### Telithromycin im Doppelblindvergleich mit Clarithromycin bei Patienten mit Pneumonie.

Der zunehmende Anteil Penicillin-resistenter oder intermediär empfindlicher Pneumokokken stellt in zahlreichen Ländern der Welt bereits heute ein ernstes Problem dar. In der Regel weisen diese Stämme auch Resistenzen gegen Tetrazykline und Makrolide auf, und die Möglichkeiten der ambulanten Therapie entsprechender Infektionen sind damit sehr limitiert. Eine relativ neue Option besteht in der Therapie mit Telithromycin (KETEK), dem ersten zugelassenen Antibiotikum aus der Gruppe der Ketolide (vgl. „Telithromycin“ auf unserer Seite im Internet unter [www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen](http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen)). Ketolide stellen eine Weiterentwicklung der Makrolide dar. Sie weisen ein ähnliches Spektrum, wie zum Beispiel Clarithromycin (KLACID u.a.) auf, erfassen aber zusätzlich resistente Pneumokokken. Eine umfangreiche Doppelblindstudie wurde vor einigen Monaten veröffentlicht, in der die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Telithromycin (1 x tgl. 800 mg) mit der von Clarithromycin (2 x tgl. 500 mg) verglichen wurde. Die Studie wurde in Nordamerika (USA, Kanada) und Südamerika (Argentinien, Chile) durchgeführt. Pro Gruppe wurden die Daten von mehr als 200 Patienten ausgewertet, die 10 Tage lang mit dem jeweiligen Antibiotikum behandelt wurden.

Die nach klinischen Kriterien beurteilten „Heilungsraten“ lagen in beiden Gruppen bei 88% der Patienten. Da nur bei einem geringen Anteil der Patienten zusätzlich auch eine detaillierte Auswertung des Therapieerfolgs nach bakteriologischen Kriterien erfolgen konnte, liegen entsprechende Daten nur in sehr limitierter Form vor. Telithromycin führte zur Eradikation der Erreger bei 28 von 32 Patienten, in der Clarithromycin-Gruppe gelang dies bei 29 von 30 Patienten. Nur bei einigen wenigen Patienten wurden Penicillin- und/oder Erythromycin-resistente Pneumokokken isoliert. So wurde zum Beispiel bei insgesamt drei Patienten ein Penicillin-resistenter Pneumokokken-Stamm mit einem MHK-Wert von 2 mg/l isoliert (zweimal in der Telithromycin-Gruppe, einmal in der Clarithromycin-Gruppe). In allen Fällen gelang die Beseitigung des Erregers.

Die Verträglichkeit der beiden Medikamente war sehr ähnlich. Im Vordergrund standen gastrointestinale Symptome, wie Übelkeit oder Erbrechen, und leichte ZNS-Störungen wie Schwindel und Kopfschmerzen. Diarrhöen traten unter dem Ketolid bei 12,7% und in der Clarithromycin-Gruppe bei 7,2% der Patienten auf. Geschmacksveränderungen waren dagegen bei den Makrolid-behandelten Patienten häufiger als bei Behandlung mit Telithromycin (7,2% vs. 3,6%). Aufgrund von unerwünschten Wirkungen wurde die Behandlung bei 3,6% (Telithromycin) und 2,7% (Clarithromycin) der Patienten abgebrochen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Im direkten Vergleich erwies sich Telithromycin (KETEK) als ebenso wirksam und ähnlich gut verträglich wie Clarithromycin (KLACID u.a.) bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie. Der Anteil an resistenten Pneumokokken war in dieser Studie, die in Nord- und Südamerika durchgeführt wurde, relativ niedrig. Erst bei einem weiter zunehmenden Anteil resistenter Pneumokokken dürfte die gegen diese Erreger vorhandene Aktivität des Telithromycins von therapeutischer Relevanz sein.

DUNBAR, L.M. et al.

Clin. Ther. 2004; 26: 48-62

## Tonsillopharyngitis

### Verschiedene Therapiestrategien zur Behandlung der Streptokokkenpharyngitis im Vergleich

Argumente für eine antibakterielle Therapie der akuten Pharyngitis durch Streptokokken der Gruppe A umfassen die Linderung der akuten Symptomatik, Prävention von rheumatischem Fieber mit seinen Folgekomplikationen sowie die Hemmung der weiteren Erregerausbreitung. Da das klinische Bild unspezifisch ist und ein unnötiger Antibiotikaeinsatz bei Pharyngitiden anderer Genese verhindert werden soll, wird die mikrobiologische Diagnosesicherung empfohlen. Die Richtlinien der verschiedenen Fachgesellschaften variieren und reichen bis zur Anfertigung von Kulturen oder Antigenschnelltesten aus Rachenabstrichen aller Patienten mit Halsschmerzen unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik. Die folgende Studie wurde in einer kanadischen Ambulanz bei 787 Kindern und Erwachsenen (mittleres Alter: 16 Jahre; Bereich 3–69) mit Halsschmerzen und einem modifizierten Centor Score  $\geq 2$  durchgeführt (siehe Tabelle). Es wurde bei jedem Patient ein Rachenabstrich gewonnen, um eine Kultur anzulegen und einen Antigenschnelltest (ELISA) durchzuführen. Die folgenden 6 Behandlungsstrategien wurden bezüglich Sensitivität und Spezifität der Diagnosestellung einer Streptokokkenpharyngitis evaluiert. Zusätzlich wurde die daraus resultierende Antibiotikaverschrei-

bung und der sich ergebene unnötige Antibiotikaeinsatz ermittelt.

1. Gewinnung einer Kultur bei allen Patienten. Behandlung aller Patienten mit kulturellem Erregernachweis. (Goldstandard)
2. Durchführung eines Antigenschnelltests bei allen Patienten. Behandlung der Kinder mit positiven Antigentest und Gewinnung einer Kultur bei negativem Antigentest. Behandlung der Erwachsenen mit positivem Antigenschnelltest (keine Kulturen bei Erwachsenen).
3. Behandlung der Kinder wie in Strategie 2. Bei Erwachsenen mit einem Centor Score von 2 oder 3 Durchführung des Antigenschnelltests und Behandlung der Testpositiven. Empirische Behandlung aller Erwachsenen mit einem Score von 4.
4. Behandlung der Kinder wie in Strategie 2. Empirische Behandlung aller Erwachsenen mit einem Centor Score von  $\geq 3$ .
5. Gewinnung einer Kultur bei allen Patienten mit einem Centor Score von 2 oder 3 und Behandlung aller Patienten mit kulturellem Nachweis. Empirische Behandlung aller Patienten mit einem Score  $\geq 4$ .
6. Durchführung eines Antigenschnelltests bei allen Patienten. Behandlung der Patienten nur bei Vorliegen eines positiven Testergebnisses.

Modifizierter Centor Score	
Kriterium	Punktwert
Temperatur > 38°C	1
Fehlen von Husten	1
Schwellung und Empfindlichkeit der vorderen Halslymphknoten	1
Tonsillenschwellung oder Exsudation	1
Alter (in Jahren)	
● 3–14	1
● 15–44	0
● $\geq 45$	-1

Die Prävalenz einer positiven Rachenkultur betrug 29% (Kinder: 34%, Erwachsene: 22%). Bis auf Strategie 6 konnte in allen Studienarmen eine Sensitivität von >90% und Spezifität >93% (außer 4) zum Nachweis einer Streptokokkenpharyngitis ermittelt werden. Strategie 6 hatte die geringste diagnostische Sensitivität (83%) mit der höchsten Rate an fehlender Diagnosestellung. Bei den Kindern kam es zu einem unnötigen Antibiotikaverbrauch nur zwischen 0,7% bis 6,4% (Strategie 5). Bei Erwachsenen rangierte der unnötige Antibiotikaeinsatz von 0,6% bei Strategie 2 bis 44% in Strategie 4.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Bei Erwachsenen ist Strategie 1 die wirksamste, jedoch auch aufwendigste Methode. Strategie 5 scheint sehr praktikabel zu sein und zeichnet sich bei guter Sensitivität und Spezifität durch einen relativ niedrigen unnötigen Antibiotikaverbrauch aus. Bei den Kindern zeigen alle Strategien eine hohe

**Sensitivität und Spezifität. Strategie 5 ist mit 6% am häufigsten mit einem unnötigen Antibiotikaeinsatz verbunden, welcher aber noch in einem akzeptablen Rahmen liegt.**

MC ISAAC, WJ. et al.  
JAMA 2004; 291: 1587-1595

### Telithromycin versus Standardtherapie bei bakterieller Tonsillopharyngitis

Die Mehrzahl der Infektionen des oberen Atemtraktes sind viraler Ätiologie und benötigen keine Antibiotika. In 15–20% der akuten Tonsillopharyngitiden werden allerdings Streptococcus pyogenes (Gruppe A beta-hämolysierende Streptokokken) nachgewiesen, welche die häufigsten bakteriellen Erreger dieser Infektion darstellen. Eine wirksame antibakterielle Therapie wird nicht nur zur schnellen Symptombeseitigung empfohlen, sondern auch um eine Dissemination der Infektion und auch in seltenen Fällen die Entwicklung eines akuten rheumatischen Fiebers zu vermeiden. Die Behandlung über zehn Tage mit oralem PenicillinV (diverse Präparate) ist immer noch die Therapie der Wahl, allerdings werden bei Penicillin-allergischen Patienten auch durchaus Makrolid-Antibiotika verabreicht. Gegenüber diesen Substanzen ist es in den letzten Jahren vermehrt zu einer Resistenzentwicklung gekommen. Darüber hinaus ist mit der Penicillin-Standardtherapie von bakteriologischen und klinischen Misserfolgen in einer Größenordnung von 30% auszugehen, so dass in den letzten Jahren vermehrt kurzzeitige Therapieformen untersucht worden sind.

Telithromycin (KETEK) ist ein neueres Derivat der antibiotischen Klasse der Ketolide mit sicherer Effektivität gegenüber Makrolid-resistenten grampositiven Erregern. Von Vorteil ist darüber hinaus die einmal tägliche Gabe von 800 mg, die durchaus Compliance-förderlich ist.

In einem Übersichtsartikel, der von der Herstellerfirma unterstützt wurde, werden zwei doppelblinde multizentrische prospektive Phase 3-Studien zusammengefasst, in denen Telithromycin in einer Dosis von 800 mg einmal täglich über fünf Tage gegen PenicillinV 500 mg dreimal täglich oder Clarithromycin (KLACID) 250 mg zweimal täglich über zehn Tage jeweils in der Behandlung der akuten Streptokokken-bedingten Tonsillopharyngitis vergleichend untersucht wurden. 430 Patienten erhielten Telithromycin, 197 Penicillin V und 231 Clarithromycin. Insgesamt 590 Isolate von S. pyogenes wurden zu Beginn der Behandlung isoliert und hinsichtlich ihrer In-vitro-Empfindlichkeit gegenüber den Studienmedikamenten geprüft. Telithromycin wies einen mittleren MHK90-Wert von 0,06 mg/l gegenüber einem MHK90 von 0,06 mg/l für Clarithromycin auf. 16 bis 23 Tage nach Beginn der Therapie wurde ein bakteriologisch positives Resultat in 88,3% unter Telithromycin und in 88,6% bei den Vergleichspatienten registriert. Die klinischen Erfolgsraten lagen zum gleichen Zeitpunkt

bei 93,6% für Telithromycin und bei 90,9% für die Vergleichssubstanzen. Interessanterweise wurde bei vier Patienten mit einem Erythromycin-resistenten S. pyogenes unter einer Clarithromycin-Therapie in allen Fällen eine bakterielle Eradikation beobachtet, hingegen war ein klinischer Erfolg nur bei zwei dieser Patienten zu verzeichnen. Neun Erythromycin-resistente Stämme wurden bei Patienten mit einer Penicillin-Behandlung beobachtet, in acht Fällen konnte sowohl bakteriologisch wie auch klinisch eine erfolgreiche Behandlung durchgeführt werden. Die Verträglichkeit in allen Behandlungsgruppen war günstig, Diarrhöen wurden bei allen eingesetzten Antibiotika am häufigsten beobachtet, allerdings führten sie nur in weniger als 1% zum Abbruch der Behandlung. Gastrointestinale Symptome insgesamt wie Durchfälle, Übelkeit, Brechreiz oder abdominale Schmerzen traten in 27% der Patienten unter Telithromycin auf, hingegen nur in 5,6% unter PenicillinV und in 11,4% unter Clarithromycin; allerdings waren die Symptome und Beschwerden durchweg nur mäßig ausgeprägt und führten in 5% bei Telithromycin sowie in 4% bei den Vergleichssubstanzen zum Abbruch der Medikamenteneinnahme.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Telithromycin (KETEK) erwies sich mit einer einmal täglichen Dosierung über fünf Tage als gleich wirksam wie die Standardtherapie der akuten Streptokokken-induzierten Tonsillopharyngitis mit zehntägiger Einnahme von PenicillinV (PENHEXAL u.a.) oder Clarithromycin (KLACID u.a.). Bei Zunahme der Makrolid-Resistenz von Streptokokken könnte diese Therapie in Zukunft eine Alternative zur derzeitigen Standardbehandlung darstellen.

NORBY, S.R. et al.  
Clin Microbiol Infect 2004; 10: 615-623

## Nebenwirkungen

### Erythromycin während der Stillzeit: erhöhtes Risiko für eine Pylorusstenose?

Makrolide werden seit Jahrzehnten bei schwangeren und stillenden Frauen sowie bei Neugeborenen angewandt. Ob und unter welchen Bedingungen die Therapie mit Erythromycin (div. Handelsnamen) das Risiko für eine Pylorusstenose bei Neugeborenen erhöht, ist nach wie vor umstritten, obwohl mehrere Studien unter bestimmten Bedingungen einen Zusammenhang aufzeigen (vgl. ZCT 2003; 24: 30-31). Aufgrund der epidemiologischen Erhebungen erhöht die Erythromycin-Therapie bei einer Behandlung von Neugeborenen das Risiko, während eine Behandlung von Schwangeren während des letzten Trimenons nicht zu dieser kindlichen Komplikation führt. Da Erythromycin in erheblichen Konzentrationen auch in der Milch gemessen werden kann, liegt es nahe,

auch diese Exposition hinsichtlich des angesprochenen Risikos zu überprüfen. Epidemiologen aus Dänemark kamen zu dem Ergebnis, dass tatsächlich ein erhöhtes Risiko besteht. Sie werteten die Daten von etwa 1.200 Frauen aus, die innerhalb von drei Monaten nach der Entbindung Erythromycin erhalten hatten, und verglichen die Ergebnisse mit den Daten von 43.000 Mutter-Kind-Paaren, die als Kontrollen dienten. Die mathematische Auswertung ergab ein erhöhtes Risiko für eine Pylorushypertrophie beim Neugeborenen, wenn die Mutter nach der Entbindung Erythromycin erhalten hatte, jedoch zeigte sich eine deutliche Steigerung des Risikos nur für Mädchen und nicht für Jungen. Da die Berechnungen nur auf insgesamt drei Fällen von Kindern mit Pylorusstenose beruhen, sollten die Ergebnisse dieser Studie nicht überbewertet werden. Weitere, unabhängig durchgeführte Untersuchungen sind notwendig, um eine eindeutige Aussage zu den Risiken von Erythromycin bei Stillenden machen zu können. Bei einer Abschätzung der Situation sollte berücksichtigt werden, dass trotz hoher Konzentrationen in der Milch ein gestillter Säugling nur etwa 1% der Erythromycin-Dosis erhält, wie sie an Säuglinge oral direkt verabreicht werden, wenn eine entsprechende Indikation zur Behandlung besteht: Der gestillte Säugling erhält etwa 0,5 mg/kg am Tag, während die empfohlene Tagesdosis für Säuglinge 50 mg/kg am Tag beträgt.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Dänische Epidemiologen warnen vor einem erhöhten Risiko für eine Pylorushypertrophie bei gestillten Säuglingen, wenn die Mutter mit Makroliden behandelt wurde. Da das Ergebnis sich nur auf eine geringe Zahl von Fällen stützt, sollten jedoch weitere Studien abgewartet werden, bevor eine eindeutige Bewertung der Ergebnisse erfolgen kann.**

SORENSEN, T. et al.  
Scand J Infect Dis 2003; 35: 104-106

### Fettstoffwechselstörungen nach Protease-Inhibitoren

Fettstoffwechselstörungen gehören zu den wichtigsten Unverträglichkeitsreaktionen der antiretroviralen Kombinationstherapie. Es handelt sich sowohl um Lipodystrophie, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Insulinresistenz und andere Störungen, die vor allem im Zusammenhang mit der Gabe von Protease-Inhibitoren beobachtet wurden. Dabei sind extreme Triglyceridwerte im Plasma von >1.000 mg/dL beschrieben worden. Obwohl diese Nebenwirkungen nach allen Protease-Inhibitoren auftreten können, scheinen sie besonders häufig nach Ritonavir (NORVIR) oder Kombinationspräparaten, die Ritonavir enthalten, aufzutreten. Eine Kombination von Lopinavir und Ritonavir ist zum Beispiel unter dem Namen KALETRA im Handel (vgl. [www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen](http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen)). Der Ersatz eines Protease-In-

hibitoren durch Nevirapin (VIRAMUNE) oder Efavirenz (SUSTIVA) hat nicht generell zu einer Besserung der Symptomatik geführt. Die Datenlage zu dieser Fragestellung ist jedoch widersprüchlich und weitere Studien sind dringend notwendig.

Die Behandlung mit Protease-Inhibitoren könnte durch die Veränderungen im Fettstoffwechsel zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen führen – prospektive Studien zu dieser Problematik fehlen zwar, jedoch wurden einige Kasuistiken publiziert, die einen entsprechenden Zusammenhang nahe legen. Erhöhte körperliche Aktivität und veränderte Ernährungsgewohnheiten sind zur Behandlung der Hyperlipidämien in der Regel nicht ausreichend. Da auch die Umstellung der antiretroviralen Kombinationstherapie oft keine wesentliche Veränderung bewirkt und eigene Risiken beinhaltet, muss nicht selten eine gezielte Therapie zur Normalisierung der Fettstoffwechselstörung erfolgen. Die so genannten „Statine“ sind primär zur Behandlung der Hypercholesterinämie geeignet, doch muss beachtet werden, dass es zu klinisch relevanten Interaktionen bei gleichzeitiger Gabe von Protease-Inhibitoren kommen kann. Der Abbau von Simvastatin (ZOCOR u.a.) und anderer Statine erfolgt über CYP3A und damit über ein Enzymsystem, das durch Protease-Inhibitoren gehemmt wird. Bei gleichzeitiger Einnahme besteht ein erhöhtes Risiko für hepatotoxische Effekte und Myopathien. Das Interaktionsrisiko ist bei der Therapie mit

Pravastatin (PRAVASIN u.a.) am geringsten, da diese Substanz nicht über Monooxygenasen metabolisiert wird. Daher wird Pravastatin bevorzugt zur Senkung erhöhter Cholesterinspiegel bei HIV-Patienten eingesetzt. Die zweite große Gruppe von Medikamenten zur Beeinflussung einer Hyperlipidämie sind die Fibrate. Da sie über CYP4A abgebaut werden, wird ihr Metabolismus nicht durch Protease-Inhibitoren blockiert. Eine gleichzeitige Gabe von Statinen und Fibraten kann aber über andere Mechanismen zu einem erhöhten Risiko für Myopathien führen und sollte daher vermieden werden. In einer Studie an mehr als 100 HIV-Patienten wurden Pravastatin, Fluvastatin (LOCOL u.a.) sowie die Fibrate Bezafibrat (CEDUR u.a.), Gemfibrozil (GEVILON u.a.) und Fenofibrat (div. Handelsnamen) untersucht. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit dieser Arzneimittel, auch die Verträglichkeit war gut.<sup>1,2</sup>

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Weitere Studien sind dringend notwendig, um zu klären, welche Strategie am besten bei Fettstoffwechselstörungen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie angewandt werden sollte: Ersatz des Protease-Inhibitors oder zusätzliche Gabe eines Statins oder Fibrats zur Senkung erhöhter Lipidspiegel.**

1. CALZA, L. et al.  
AIDS 2003; 17: 851-859
2. CALZA, L. et al.  
J Antimicrob Chemother 2004; 53: 10-14

## 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, Frau Dr. A. Kuhnke, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Dr. M. Kresken, Bonn, Frau A. Spah-Zimmermann (Redaktionsassistentin).

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