

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

März/April 2005 – 26. Jahrg.

Übersicht

Therapie der Hepatitis B

Die Hepatitis B ist eine systemisch-infektiöse Erkrankung, die vornehmlich die Leber befällt und durch das Hepatitis B-Virus (HBV) hervorgerufen wird. Bei dem Erreger handelt es sich um ein DNS-Virus („Dane-Partikel“), das aus dem Hüllprotein (HBs-Ag), dem Core-Antigen (HBc-Ag) und dem preCore-Protein (HBe-Ag) zusammengesetzt ist. Das Virus ist nicht zytopathogen, die Leberzellzerstörung entsteht durch T-Zell-vermittelte Immunzytotoxizität. Weltweit sind etwa 300 Millionen Menschen chronisch infiziert; Westeuropa ist ein Gebiet mit niedriger Prävalenz, jedoch leiden auch hier etwa vier Millionen Menschen an einer chronischen Hepatitis B.

Klinische Symptomatik und Diagnose

Die Hepatitis B hat eine Inkubationszeit von etwa ein bis sechs Monaten (meist zwei bis drei Monate). Infektionsquellen sind menschliches Blut und Blutbestandteile sowie Sekrete und Exkremate – die Erkrankung ist parenteral, perinatal von der infizierten Mutter auf das Neugeborene sowie durch Geschlechtsverkehr übertragbar. Das Stadium der Organmanifestation kann anikterisch oder ikterisch verlaufen. Ein fulminantes Lebersagen tritt nur in <0,5% der Fälle auf. Die Leber ist meist, die Milz in 20-30% der Fälle vergrößert. Häufige extrahepatische Symptome sind Hautveränderungen (makulopapulöse Exantheme) und Arthralgien in bis zu 30% der Fälle. In etwa 90% tritt Heilung ein. Bis zu 10% der Hepatitis B-Erkrankungen gehen in eine chronische Form über.^{1,2}

Das Ausmaß der Leberschädigung wird durch Laboruntersuchungen ermittelt (Transaminasen, Lebersyntheseparameter), serologisch lassen sich diverse viruspezifische Antigene, wie HBs-Ag, HBe-Ag, anti-HBe und HBV-DNA nachweisen. HBs-Ag, HBe-Ag und HBV-DNA erlauben die Beurteilung der Infektiosität bzw. beschreiben die aktive Replikation des Virus. Der Nachweis von HBe-Ag ist ein Hinweis auf eine höhere Virusreplikation; nach einer Hepatitis B kann anti-HBc meist lebenslang nachgewiesen werden.

Inhalt

2/2005

Übersicht

- Therapie der Hepatitis B Seite 9–11
- Kombinationstherapie bei Hepatitis B? Seite 11–12

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (8)

- Streptococcus agalactiae Seite 11

Neueinführung

- Miltefosin bei Leishmaniasis Seite 12

Antibiotikagebrauch

- Europa Seite 12–13
- Deutschland Seite 13

Therapie-Optimierung

- Tobramycin bei zystischer Fibrose Seite 13
- Dauer der Endokarditis-Therapie Seite 13
- Bakterizid oder bakteriostatisch? Seite 13–14

Mittel der Wahl

- Pegyliertes oder Standardinterferon bei HIV/Hepatitis C? Seite 14
- Partnerbehandlung bei sexuell übertragbaren Infektionen Seite 14
- Antibiotika bei ischämischen Herzerkrankungen? Seite 14–15

Sepsis

- Empirische Anfangstherapie entscheidend Seite 15

Unverträglichkeitsreaktionen

- Infliximab und Tuberkulose Seite 15
- Linezolid und Serotonin-Aufnahmehemmer Seite 15

Infektionsepidemiologie

- Infektionskrankheiten 2004 in Deutschland Seite 16
- Aviäre Influenza Seite 16

Bitte beachten Sie auch die Internetversion dieser Zeitschrift unter www.zct-berlin.de

Serologische Befunde bei Hepatitis B

HBs-Ag	Anti-HBc	Anti-HBs	Erläuterung
+	+	-	Aktive HBV-Infektion, HBV-DNA positiv
-	+	+	Ausheilung
-	-	+	Zustand nach Impfung
-	+	-	„Fensterphase“ oder Spätphase der Ausheilung; Bestimmung der HBV-DNA zur Beurteilung der Infektiösität
-	-	-	Kein HBV-Kontakt nachweisbar; Impfung zu empfehlen

Prophylaxe

Zur Prophylaxe der Hepatitis B stehen gut verträgliche und hochwirksame Impfstoffpräparate zur Verfügung (ENGERIX, HBVA-XPRO). Es ist ein erklärtes Ziel der WHO, Hepatitis B-Infektionen durch universelle Impfung im Kindesalter zu verhindern und damit die Häufigkeit der Erkrankungen an Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom zu reduzieren. Seit 1995 wird die Impfung in Deutschland nicht nur für Risikogruppen, sondern für alle Säuglinge, sowie Kinder und Jugendliche von der STIKO empfohlen (siehe: www.zct-berlin.de/Impfplan).

Therapie

Derzeit sind drei Medikamente zur Therapie der chronischen Hepatitis B zugelassen:

- Interferon-alfa (INTRON A, ROFERON A)
- Lamivudin (ZEFFIX)
- Adefovir-Dipivoxil (HEPSERA)

Die Verfügbarkeit der Präparate berechtigt zu einer optimistischen Einschätzung der Therapieoptionen bei einer früher nicht behandelbaren Erkrankung. Da sich die drei Medikamente wesentlich in ihren Eigenschaften unterscheiden, ist für jedes Präparat aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften und der vorliegenden klinischen Studien eine spezielle Positionierung innerhalb eines Therapiekonzeptes möglich.^{2,3} Ausführliche Beschreibungen von Lamivudin und Adefovir befinden sich auf unserer Seite im Internet unter www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen.

Aufgrund der hohen Spontanheilungsrate ist die akute Hepatitis B beim Erwachsenen keine Indikation für eine antivirale Therapie. Bei fulminanter Hepatitis wird jedoch die Therapie mit Lamivudin empfohlen, weil dadurch meist eine Progression zum Organversagen verhindert werden kann. Die Auswahl eines der drei Präparate bei chronischer Hepatitis B hängt von der genauen Diagnose in jedem Einzelfall ab. Dabei werden primär die folgenden Laborwerte berücksichtigt: HBV-DNA und Ausmaß der GPT-Erhöhung, sowie der HBe-Ag Befund. Darüber hinaus dienen etwaige antivirale Vorbehandlungen, Grunderkrankungen des Patienten und Kontraindikationen als Kriterien für die Auswahl.

Interferon-alfa

Über den Einsatz von Interferon-alfa zur Behandlung der chronischen Hepatitis B wurde erstmals bereits 1976 berichtet. Seitdem sind zahlreiche klinische Studien durchgeführt worden, aus denen sich Vor- und Nachteile einer Interferon-Therapie ableiten lassen. Subkutan verabreichtes Interferon-alfa kommt in einer Dosierung von dreimal 5-6 Millionen IE pro Woche für sechs Monate bei Patienten mit Nachweis von HBe-Ag in Frage. In höherer Dosierung (9 - 10 Mio. IE) wird mit vier Monaten eine kürzere Behandlungsdauer empfohlen. Durch Interferon wird die spontane HBe-Ag-Serokonversionsrate verdreifacht; nach einem halben Jahr liegt die Rate bei etwa 35% im Vergleich zu 12% unter Placebo. Obwohl ein völliges Verschwinden des Virus als Folge der Interferonbehandlung selten ist, wird doch oft eine Normalisierung der Transaminasen und eine deutliche Reduktion der HBV-DNA erreicht. Bei HBe-Ag-negativen Patienten wird unter Interferon ebenfalls eine Reduktion der HBV-DNA beobachtet, doch kommt es nach dem Absetzen des Präparates häufig zur Reaktivierung der Infektion. In den meisten Richtlinien wird daher Interferon bei diesen Patienten nicht als Mittel der ersten Wahl empfohlen. Die pegylierten Formen der alpha-Interferone (PEGINTRON, PEGASYS), die heute zur Therapie der Hepatitis C angewandt werden, befinden sich zur Behandlung der Hepatitis B noch in der klinischen Prüfung. Sie sind derzeit für diese Indikation noch nicht zugelassen.

Unerwünschte Wirkungen müssen bei einer Therapie mit Interferon-alfa bei allen Patienten zumindest zu Beginn der Therapie in Kauf genommen werden. Zu den typischen Nebenwirkungen gehören grippeähnliche Symptome, wie Kopfschmerzen, Fieber und Muskelschmerzen. Während diese Nebenwirkungen nachlassen, können Stimmungsveränderungen, einschließlich schwerer Depressionen, auch später auftreten. Blutbildveränderungen, wie Thrombozytopenie und Granulozytopenie, werden ebenfalls beobachtet. Wegen des Risikos für hepatotoxische Wirkungen, darf Interferon-alfa nicht bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose angewandt werden. Schließlich können Funktionsstörungen der Schilddrüse und Autoimmunerkrankungen durch Interferon verursacht werden.

Lamivudin

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der oralen Therapie mit Lamivudin sind in mehreren multizentrischen Studien bei Patienten mit chronischer Hepatitis B untersucht worden. Das Nukleosid-Analogon kann in einer Dosierung von 100 mg täglich zur primären Therapie bei HBe-Ag-positiven Patienten angewandt werden. Es sollte bis mindestens sechs Monate nach erfolgter HBe-Ag-Serokonversion gegeben werden. Die einjährige Behandlung bewirkt eine dauerhafte HBe-Ag-Serokonversion bei 15 bis 20% der Patienten im

Vergleich zu etwa 5% unter Placebo, der Anteil erhöht sich bei längerer Behandlung. Die Serokonversion ist bei etwa drei von vier Patienten dauerhaft, bei etwa 25% kommt es zu einem Rückfall. Histologisch konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit einer signifikanten Verbesserung der entzündlichen Aktivität und fibrotischer Veränderungen verbunden ist. Die Ansprechraten sind bei Patienten mit mindestens fünffach erhöhten Transaminasen besser als bei Patienten mit niedrigeren Werten.

Lamivudin hemmt nach dreifacher Phosphorylierung die virale RNA-abhängige DNA-Polymerase. Bei etwa 20% der Patienten entwickelt der Erreger durch Mutation im Polymerase-Gen eine Resistenz, die sich beim Patienten oft durch einen Anstieg der HBV-DNA und Transaminasen zu erkennen gibt. Da die Mutationen den Tyrosin-Methionin-Aspartat-Aspartat-Abschnitt in der Polymerase betreffen, wird die Veränderung nach den Abkürzungen für diese Aminosäuren als YMDD-Mutation bezeichnet. Eine längere Behandlungsdauer führt zu deutlich höheren Raten der Resistenzentwicklung. Nach drei bis vier Jahren Therapie kann mit Resistenzen bei 60 bis 70% der Patienten gerechnet werden. In diesen Fällen kann die Therapie mit Lamivudin fortgesetzt werden, weil der Wildtyp des Erregers supprimiert wird, was für die beobachteten positiven Effekte bei diesen Patienten verantwortlich sein könnte, oder es wird mit Adefovir weiterbehandelt.

Lamivudin ist gut verträglich, Nebenwirkungen traten in den klinischen Vergleichsstudien etwa ebenso häufig auf wie unter Placebo. Beim Absetzen des Präparates kann es zu einem Anstieg der HBV-DNA-Werte und erhöhter entzündlicher Aktivität kommen.

Adefovir

Im Gegensatz zu Lamivudin ist Adefovir ein Nukleotid-Analogon. Es sind nur zwei Phosphorylierungsschritte notwendig, um den Wirkstoff in die antiviral wirksame, Triphosphat-ähnliche Form zu überführen. Es wird als Dipivoxilester zur oralen Therapie angewandt. In Form dieses Prodrugs wird eine Bioverfügbarkeit von etwa 60% erreicht. In zwei umfangreichen Doppelblindstudien wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Adefovir in zwei Dosierungen (10 oder 30 mg täglich) im Vergleich zu Placebo bei HBe-Ag-positiven oder HBe-Ag-negativen Patienten mit chronischer Hepatitis B untersucht. Nach etwa einem Jahr konnte histologisch eine Besserung im Vergleich zum Ausgangswert bei fast doppelt so vielen Patienten unter Adefovir (bis zu 64%) wie unter Placebo nachgewiesen werden. Ein deutlicher Erfolg der Therapie war auch anhand der Laborparameter HBV-DNA, HBe-Ag-Verlust und Transaminasen-Normalisierung feststellbar.^{3,4}

Der Hauptvorteil von Adefovir im Vergleich zu Lamivudin besteht in der selteneren Resistenzentwicklung und in der erhaltenen Wirkung gegen Lamivudin-resistente Viren. Die

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (8)

Streptococcus agalactiae

Morphologie, Kultur und Zellaufbau: *Streptococcus agalactiae* gehört aufgrund der Antigenmerkmale zur serologischen Gruppe B der Streptokokken (GBS). Morphologisch handelt es sich um grampositive, runde in Ketten gelagerte Bakterien. Auf Schafblut-haltigen Nährböden bilden sich um die Kolonien Hämolysehöfe (β -Hämolyse). Die Hämolyse ist aber meist schwächer ausgeprägt als diejenige von Gruppe A-Streptokokken.

Pathogenese und Krankheitsbilder: *Streptococcus agalactiae* ist der Hauptverursacher einer Sepsis bei Neugeborenen und jungen Säuglingen. Darüber hinaus verursachen GBS bei Erwachsenen mit Abwehrschwäche Septikämien und andere Infektionen.

Die Neugeborenensepsis (mit oder ohne Meningitis) tritt mit einer Inzidenz von 1/1000 Lebendgeborene auf. Die Infektion kann entweder in den drei ersten Lebenstagen (early onset type, >90%) oder später auftreten (late onset type, max. 10%). Bei der frühen Form der Krankheit werden die Erreger intra partum von der Mutter auf das Kind übertragen, während bei der späten Form eine Übertragung sowohl von der Mutter als auch aus der Umgebung erfolgen kann. Die Inkubationszeit ist bei perinatalen Infektionen schwer zu definieren, da der Infektion häufig eine unbestimmte Zeit der Kolonisation vorausgeht.

GBS gehören zur Normalflora des Genitaltraktes. 5-20% der Frauen haben eine vaginale Kolonisation. Ein zusätzliches Habitat stellt das Rektum dar. Für die Adhärenz der Bakterien an menschliche Epithelzellen sind bestimmte Fibrinogen-bindende Proteine verantwortlich. Die Besiedlung des mütterlichen Genitaltraktes kann allein nicht als Risiko für das Neugeborene angesehen werden, sondern es müssen weitere Risikofaktoren wie vorzeitiger Blasensprung oder geringes Geburtsgewicht hinzukommen. Ein wesentlicher Risikofaktor scheint das Fehlen von Antikörpern gegen die Polysaccharid-Antigene zu sein.

Diagnostik: Die Diagnose der GBS-Erkrankung erfolgt üblicherweise durch Anzüchtung aus geeignetem Untersuchungsmaterial – bei der Neugeborenen-Erkrankung aus Blut und/oder Liquor – und anschließender serologischer Gruppierung. Bei klinischem Sepsis-Verdacht kann auch der Nachweis von mehreren Hautabstrichen

oder den Körperöffnungen des Kindes ein Hinweis auf die Ätiologie geben. Wegen der oft uncharakteristischen Symptome und der meist raschen Verschlechterung des Allgemeinzustandes sind die kulturellen Methoden in erster Linie zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose nützlich. Der immunologische Nachweis von B-Streptokokken-Antigenen im Urin oder Liquor (Latextest) hat nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie aufgrund mangelnder Spezifität für die praktisch klinische Anwendung enttäuscht.

Therapie: Die Neugeborenensepsis durch GBS wird wegen der ersten Prognose der Erkrankung mit einer Kombination von Penicillin G [(PENICILLIN GRÜNENTHAL u.a.) 300.000 IE/kg KG/Tag in 4–6 Einzeldosen] oder Ampicillin [(BINOTAL u.a.) 200 mg/kg KG/Tag in 3 Einzeldosen] mit einem Aminoglykosid [z. B. Gentamicin (REFOBACIN u.a.)] für mindestens 5 Tage behandelt (ausgeprägter Synergismus zwischen Penicillinen und Aminoglykosiden!). Cephalosporine sind eine Alternative zu den Penicillinen. Isolate mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber β -Lactam-Antibiotika oder hochgradiger Resistenz gegenüber Gentamicin kommen in Deutschland praktisch nicht vor. Die natürliche Empfindlichkeit von B-Streptokokken gegenüber Penicillinen ist aber um den Faktor 10 geringer als die von A-Streptokokken. Der Anteil von Isolaten mit Resistenz gegen Erythromycin (ERYTHROCIN u.a.) an allen B-Streptokokken wird mit ca. 10% angegeben.

Beim Nachweis einer B-Streptokokken-Besiedlung zwischen der 35. und 37. Woche wird der Schwangeren eine Chemoprophylaxe zum Zeitpunkt der Geburt nahegelegt. In Frage kommen Penicillin G (zu Beginn 5 Mio. IE i.v. und anschließend 2,5 Mio. IE i.v. alle 4 Stunden bis zur Entbindung) oder Ampicillin (zu Beginn 2 g i.v. und anschließend 1 g i.v. alle 4 Stunden bis zur Entbindung). Bei Penicillinallergie können Clindamycin [(SOBELIN u.a.) 900 mg i.v. alle 8 Stunden – in Deutschland mit dieser Indikation nicht ausdrücklich zugelassen] oder Erythromycin (500 mg i.v. alle 6 Stunden) bis zur Entbindung verabreicht werden. Beim Einsatz von Erythromycin sollte aufgrund der Resistenzsituation (hierzulande ca. 10%) zuvor eine Empfindlichkeitsprüfung durchgeführt werden, um ein Versagen der Infektionsprophylaxe zu vermeiden.

Rate der Resistenzentwicklung liegt mit 2% nach zwei Jahren deutlich niedriger als bei der Behandlung mit Lamivudin. Günstige Ergebnisse zeigten sich unter der Therapie mit Adefovir auch bei Patienten, die mit Lamivudin – resistenten Hepatitis-B-Viren infiziert waren.^{3,4}

Die Verträglichkeit von Adefovir in der empfohlenen Dosierung von 10 mg täglich war ähnlich wie die des zum Vergleich eingesetzten Placebo-Präparates. Die dreifach höhere Dosierung war nur geringfügig besser wirksam, verursachte aber häufiger gastrointestinale Störungen und leichte Veränderungen der Nierenfunktion (Kreatininanstieg). Die tägliche Einnahme von 10 mg wurde daher als Standarddosis festgelegt. Die Tagestherapiekosten liegen bei etwa 20 Euro und sind damit etwa fünf mal so hoch, wie bei Behandlung mit Lamivudin, andererseits aber geringer als bei einer Interferontherapie.

ZUSAMMENFASSUNG: Interferon-alfa (INTRON A, ROFERON A), das Nukleosid-Analogon Lamivudin (ZEFFIX) und das Nukleotid-Analogon Adefovir-Dipivoxil (HEPSERA) sind zur Therapie der chronischen Hepatitis B zugelassen. Damit ergeben sich mehrere Therapieoptionen

bei einer Erkrankung, die bis vor einigen Jahren nicht zu behandeln war. Hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit sind die drei Präparate ähnlich zu beurteilen, bedeutsame Unterschiede bestehen jedoch hinsichtlich der Resistenzentwicklung, der Verträglichkeit und der Kosten. Zu den Nachteilen des Interferons zählt die Notwendigkeit der subkutanen Gabe und die vergleichsweise schlechte Verträglichkeit. Gegen Lamivudin entwickeln die Viren während der Therapie sehr häufig Resistenz. Insgesamt kann Adefovir zur Zeit als das überlegene Medikament zur Therapie der chronischen Hepatitis B angesehen werden, angesichts des deutlich höheren Preises im Vergleich zu Lamivudin wird es aber nicht generell zur primären Therapie empfohlen.

- HADEM, J. et al. Hepatitis. in: „Die Infektiologie“, Adam, Doerr, Link, Lode (Hrsg.) Springer, Berlin Heidelberg, 2004, S. 507-533
- ASMUTH, D.M. et al. Clin Inf Dis 2004; 39: 1353-1362
- NN J Hepatol 2003; 39: 3-25 (PDF-Datei: www.kompetenznetz-hepatitis.de)

- WESTLAND, C.E. et al. J Viral Hepat 2005; 12: 67-73

Kombinationstherapie bei Hepatitis B?

Angesichts mehrerer Therapieoptionen bei Patienten mit chronischer Hepatitis B liegt es nahe, die Kombination zweier Präparate hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit zu überprüfen. Hierzu bietet sich vor allem die Kombination eines Nukleosid-Analogons mit dem immunmodulatorisch wirksamen Interferon an. Ein Nachteil des Interferon-alfa (INTRON A, ROFERON A) besteht in der Notwendigkeit, das Präparat mehrmals wöchentlich zu injizieren; durch Pegylierung wird eine verlängerte Wirkdauer erreicht. Unklar ist, ob das pegylierte Derivat bei dieser Indikation wirksam ist, und wie es in Kombination mit einem Nukleosid wirkt. Um diese Fragestellungen zu untersuchen, wurden in einer umfangreichen Doppelblindstudie die Wirkungen von pegyliertem Interferon-alfa-2b (PEGINTRON, 100 μ g/Woche) alleine oder in Kombination mit Lamivudin (ZEFFIX; 100 mg/Tag) geprüft. Die Patienten mit Interferon-Monotherapie erhielten anstatt Lamivudin eine ähnliche Pla-

cebozubereitung. Insgesamt wurden in diese multizentrische Studie mehr als 300 HBe-Ag-positive Patienten eingeschlossen. Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen; nach der 32. Woche wurde nur die halbe Dosis des Interferons verabreicht, um die Rate möglicher Therapieabbrüche zu reduzieren. Alle Patienten wurden ein halbes Jahr nach Ende der Therapie abschließend untersucht. Die Kombinationstherapie zeigte nach 52 Wochen zunächst einen Vorteil: bei 44% der Patienten war unter der Kombination ein Verlust von HBe-Ag nachweisbar, bei alleiniger Gabe des Interferons war dies nur bei 29% der Patienten der Fall, der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,01$). Ein ähnlicher Unterschied bestand bei Auswertung anderer Laborparameter. Allerdings kam es nach Abschluss der Therapie zu Rückfällen, so dass sich 26 Wochen später bei der Kontrolluntersuchung kein Unterschied zwischen den Gruppen mehr nachweisen ließ. Die HBe-Ag-Serokonversionsrate lag zu diesem Zeitpunkt bei 36% bzw. 35%. Die Ansprechraten waren je nach Genotyp der Viren unterschiedlich: sie lagen bei Viren der Genotypen A und B mit 47% und 44% relativ hoch; bei den Genotypen C und D wurde nur zu 28% und 25% das HBe-Ag beseitigt. Die typischen Nebenwirkungen der Interferontherapie waren in beiden Gruppen etwa gleich häufig; bei 12% der Patienten traten schwerwiegende unerwünschte Effekte auf (z. B. Depression, Neutropenie), die bei etwa jedem zweiten Patienten als Therapie-*verursacht* angesehen wurden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Mit pegyliertem Interferon- α -2b (PEGINTRON) lässt sich die chronische Hepatitis B wirksam behandeln. Durch die gleichzeitige Gabe von Lamivudin (ZEFFIX) wird keine dauerhafte Verbesserung des Therapieergebnisses erzielt.

JANSSEN, H.L.A. et al.
Lancet 2005; 365: 123-129

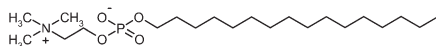
Neueinführung

Miltefosin – eine neue Therapieoption bei Leishmaniasis

Die Leishmaniasis wird durch verschiedene Protozoen-Arten hervorgerufen und hat als Erkrankung vor allem in den Tropen und Subtropen, aber auch in Mittelmeerländern Bedeutung. Die viszerale Form („Kala-Azar“) wird überwiegend durch *L. donovani* hervorgerufen, die Haut-Leishmaniasis („Aleppo-beule“) meist durch *L. tropica*. Südamerikanische Leishmania-Arten verursachen typischerweise mukokutane Krankheitsbilder. Insbesondere die viszerale Form stellt eine schwer behandelbare, opportunistische Infektion bei immunsupprimierten Patienten dar. Sie führt meist innerhalb weniger Monate zum Tod. Als mögliche Therapeutika werden traditionell Antimonpräparate, verschiedene

Azole, Amphotericin B (AMPHOTERICIN B) oder Pentamidin (PENTACARINAT) eingesetzt. Die Wirksamkeit dieser therapeutischen Alternativen ist oftmals nicht überzeugend und meist mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden.

Bereits vor einigen Jahren wurde über den erfolgreichen Einsatz eines neuen Präparates in Indien zur oralen Kala-Azar-Therapie berichtet. Die vierwöchige orale Gabe von Miltefosin, das nun unter dem Handelsnamen IMPAVIDO weltweit zur Verfügung steht, erwies sich in einer Dosierung von 2,5 mg/kg täglich als wirksam bei mehr als 90% der Patienten.¹ Als Nebenwirkungen traten vor allem leichte bis mittelschwere gastrointestinale Beschwerden auf, bei 2 von 120 Patienten wurde die Therapie abgebrochen wegen eines Anstiegs der Transaminasen oder des Kreatinins. In beiden Fällen normalisierten sich die Werte rasch nach dem Absetzen der Behandlung.



Strukturformel Miltefosin

Nach der chemischen Struktur kann Miltefosin als Hexadecylphosphocholin (He-PC) bezeichnet werden, bereits 1992 wurde die hohe Aktivität gegen Leishmanien *in vitro* und im Tiermodell nach oraler Gabe beschrieben.² Aus Deutschland kommt ein aktueller Bericht über die Wirksamkeit von Miltefosin bei HIV-infizierten Patienten mit Leishmaniasis. Bei 37 der 39 Patienten war zuvor eine parenterale Standardtherapie mit Amphotericin B durchgeführt worden. Neun Patienten waren zuvor bereits mindestens zehnmal mit verschiedenen Therapeutika behandelt worden. Unter oraler Gabe von zweimal täglich 50 mg Miltefosin kam es bei 25 von 39 Patienten (= 64%) initial zu einem Ansprechen der Behandlung, das sich in etwa der Hälfte der Fälle auch durch parasitologische Untersuchungen sichern ließ. Eindeutig Arzneimittel-*bedingte*, schwerwiegende Nebenwirkungen traten nicht auf, bei jedem vierten Patienten verursachte die Behandlung allerdings Erbrechen.³

ZUSAMMENFASSUNG: Mit Miltefosin (IMPAVIDO) steht ein neues Präparat zur oralen Therapie der viszeralen Leishmaniasis zur Verfügung. Im Vergleich zu den bisher als Standardtherapeutika empfohlenen Substanzen weist das neue Präparat offenbar eine bessere Nutzen-Risiko-Relation auf.

Hinweis:

Dieser Artikel kann ebenso wie mehr als 100 weitere Kurzbeschreibungen von Antinfektiva über unsere Internetseite www.zct-berlin.de abgerufen werden. Dort sind die zitierten Arbeiten aufgeführt und mit den jeweiligen Originalarbeiten verknüpft.

Antibiotikagebrauch

Antibiotikagebrauch in Europa – große Unterschiede

Zwischen hohem Antibiotikagebrauch und vermehrten Resistenzraten besteht nach Expertenmeinung ein klarer Zusammenhang. Bekanntermaßen sind die Resistenzprobleme insbesondere gegen Erreger von respiratorischen Infektionen in den südeuropäischen Ländern ausgeprägter als in Nordeuropa. Die europäische Union unterstützt daher seit 2001 ein Erfassungsprogramm, welches die unterschiedlichen Antibiotikaverordnungen im ambulanten Bereich analysieren soll (ESAC-Projekt = European Surveillance of Antibiotic Consumption; www.ua.ac.be/ESAC). Insgesamt 32 europäische Länder, darunter sämtliche primären 15 EU-Mitgliedsstaaten, waren an dieser Erfassung in den Jahren 1997 bis 2002 beteiligt. Exakte Daten konnten von 26 Ländern erhoben werden, wobei als Basis die Anzahl der definierten, täglichen Dosen (DDD) pro 1000 Einwohner pro Tag erfasst wurde. Die Resultate zeigten erhebliche Differenzen, z.B. war der Antibiotikaverbrauch in dem Land mit dem höchsten Verbrauch (Frankreich; 32,2 DDD) um den Faktor 3,2 höher als in dem Land mit der niedrigsten Rate (Niederlande; 10,0 DDD). Insgesamt wurden Unterschiede mit niedrigem Gebrauch in Nordeuropa, moderatem Gebrauch in Osteuropa und hohem Einsatz von Antibiotika in den südlichen europäischen Regionen ermittelt. Auch die saisonale Fluktuation mit hohem Verbrauch in den ersten und vierten jährlichen Quartalen war in den südlichen und östlichen europäischen Ländern deutlich stärker ausgeprägt. Deutschland befand sich in der Statistik bezüglich DDD auf dem fünft-letzten Platz, unmittelbar vor Litauen, Österreich, Estland und Holland. Die ambulanten Verordnungen von Cephalosporinen im Jahr 2002 differierten um den Faktor 256 zwischen Griechenland (6,7 DDD) und Dänemark mit dem niedrigsten Verbrauch (0,03 DDD). Auch in Frankreich und Italien war der Einsatz der Cephalosporine erstaunlich hoch. Ebenfalls ergab sich bei Makroliden, Lincosamiden und Streptograminen ein 27-fach erhöhter Einsatz in Griechenland gegenüber Litauen mit dem geringsten Verbrauch. Bei den ambulanten Verordnungen von Fluorchinolonen ergab sich ein Häufigkeitsfaktor von 21 zwischen Italien mit dem höchsten und Dänemark mit dem niedrigsten Verbrauch. Bei den Fluorchinolonen belegte Deutschland einen mittleren Platz, der aber immer noch mit einem 3-fach niedrigeren Verbrauch als in Italien, Portugal oder Belgien dokumentiert wurde. Die Autoren verglichen den Antibiotikaeinsatz mit den zum selben Erhebungszeitpunkt publizierten Resistenzraten in den einzelnen Ländern und konnten einen eindeuti-

gen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Ausmaß der Resistenz und dem jeweiligen quantitativen Gebrauch der Antibiotikagruppen demonstrieren.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Erfassung des ambulanten Antibiotikaverbrauchs in den europäischen Ländern erbrachte ausgeprägte Unterschiede, insbesondere zwischen Nord- und Südeuropa; generell war ein Einsatz der neueren Antibiotikaklassen in den südeuropäischen Ländern deutlich stärker ausgeprägt als in Nordeuropa. Es sollten vermehrte Anstrengungen in Europa unternommen werden, den Antibiotikagebrauch zurückhaltender und rationaler zu gestalten.

GOOSSENS, H. et al.
Lancet 2005; 365: 579-587

Verordnungshäufigkeit von Antibiotika in Deutschland

Innerhalb der letzten Dekade lag der Verbrauch an Antibiotika in Deutschland im Jahr 1995 mit 6140 DDD/1000 Versicherte am höchsten, bis zum Jahr 2001 sank dieser Verbrauch um mehr als 10% auf einen Wert von 4948. Bei einem Vergleich verschiedener KV-Regionen in Deutschland wird deutlich, dass die Antibiotikaverschreibungsdichte [gemessen als „defined daily doses (DDD)“ pro Einwohner und Tag] etwa um den Faktor 2 variiert. Am seltensten werden Antibiotika in Brandenburg und Sachsen verschrieben (9,6), fast zweimal so häufig dagegen in der Pfalz (17,1) und im Saarland (17,3). Penicilline, Tetracycline und Makrolide sind die am häufigsten verordneten Antibiotikagruppen.

de WIT, K. et al.
Dtsch. Med. Wochenschr. 2004; 129: 1987-1992

Therapie-Optimierung

Tobramycin-Therapie bei zystischer Fibrose: Einmal oder dreimal täglich?

Aminoglykosid-Antibiotika werden seit vielen Jahren üblicherweise einmal täglich in Form einer Kurzinfusion, insbesondere bei erwachsenen Patienten, appliziert. Diese Form der Therapie ist verbunden mit der Konzentrations-abhängigen Bakterizidie der Aminoglykoside, gleichfalls wird auch ein längerer postantibiotischer Effekt garantiert und es besteht darüber hinaus eine geringere Nephrotoxizität. Bei Patienten mit zystischer Fibrose ist allerdings die Clearance der Aminoglykoside deutlich erhöht, so dass bisher bei diesen Patienten eine dreimal tägliche Gabe üblich war. In Großbritannien wurden 244 Patienten aus 21 Zystischen Fibrose-Zentren in eine doppelblinde randomisierte prospektive Studie eingeschlossen, in der die Einmalgabe gegen die übliche dreimal tägliche

Applikation verglichen wurde. Die Behandlungsdauer betrug 14 Tage und als primärer Studienparameter wurde die Veränderung der Einsekundenkapazität (FEV₁) über den Zeitraum der Behandlung gewählt. Darüber hinaus wurde als sekundäre Zielgröße der Verlauf des Serumkreatinins erfasst. 219 Patienten konnten analysiert werden, davon 107 Patienten mit der einmal täglichen Applikation und 112 mit der dreimal täglichen Gabe. Die Resultate zeigten eine moderate Verbesserung der FEV₁ während der 14-tägigen Behandlungsdauer mit 10,4% versus 10,0%, die sich nicht unterschied. Auch die Kreatininwerte zeigten keine Differenzen, wobei allerdings bei den kindlichen Patienten eine signifikant geringere nephrotoxische Reaktion mit einem Abfall des Kreatinins um 4,5% in der Einmalgabe gegenüber einem Anstieg von 3,7% in der dreimal täglichen Applikation zu beobachten war. Kein Patient entwickelte Hörprobleme während der Studie. Zu erwähnen ist allerdings, dass alle Patienten eine Kombinationstherapie mit Ceftazidim (FORTUM) erhielten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Auch bei Patienten mit einer zystischen Fibrose können mit einer hochdosierten (10mg/kg) Einmaldosierung von Tobramycin (GERNEBCIN u.a.), die gleichen Ergebnisse wie mit einer dreimal täglichen Gabe erreicht werden, ohne dass besondere Verträglichkeitsprobleme auftauchen.

SMYTH, A. et al.
Lancet 2005; 365: 573-578

Optimale Dauer der Antibiotikatherapie der Streptokokken-Endokarditis

Empfehlungen bezüglich der Antibiotikabehandlung einer bakteriellen Endokarditis durch α -hämolyisierende Streptokokken und *Streptococcus bovis* besagen, dass voll sensible Stämme mit einem Penicillin-MHK-Wert von $\leq 0,125$ mg/l entweder vier Wochen mit Benzylpenicillin alleine oder über zwei Wochen in der Kombination mit Aminoglykosiden behandelt werden sollen. Bei einer reduzierten Penicillinempfindlichkeit (MHK $> 0,125$ mg/l) empfehlen die Richtlinien entweder eine gemeinsame Gabe von Penicillin und Aminoglykosiden über vier Wochen oder auch in den amerikanischen Richtlinien eine Behandlung über vier Wochen mit Penicillin in Kombination von Aminoglykosiden nur für die ersten zwei Wochen. Spezifische Empfehlungen für die Behandlung einer Endokarditis ausgelöst durch β -hämolyisierende Streptokokken wie z.B. *S. anginosus* (früher *S. milleri*) oder durch Pneumokokken existieren nicht. In der vorliegenden Studie aus Neuseeland wurde retrospektiv bei 131 Streptokokken-Endokarditiden analysiert, nach welcher antibiotischen Behandlungsdauer die während der Therapie entfernten Herzklappen sich als steril erwiesen. 94 Patienten hatten eine Infektion durch α -hämolyisierende Streptokokken, 15 Patienten durch β -hämolyisierende Streptokokken, 22 Patienten durch an-

dere Streptokokken. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 44 Jahre und 69% waren Männer. In 61% handelte es sich um die Aortenklappe und in 27% um die Mitralklappe. In 66% wurde eine native Herzklappe entfernt; von den 131 entfernten Klappen waren 25 (19%) kulturell positiv, 81% negativ. Bezüglich der α -hämolyisierenden Streptokokken waren 17 der Klappen (18%) Kultur-positiv und 77 (82%) Kultur-negativ nach einer medianen antibiotischen Therapiedauer von zuvor vier bzw. 16 Tagen. Bei den β -hämolyisierenden Streptokokken waren zwei Klappen (13%) Kultur-positiv; beide Patienten waren weniger als vier Tage antibiotisch behandelt worden. Von acht Patienten mit einer *S. anginosus*-Infektion wiesen zwei positive Klappen (25%) auf, wobei beide Patienten weniger als vier Tage vor der Operation Antibiotika erhalten hatten. Nur eine Klappe von 131 (0,8%) untersuchten war noch kulturell positiv nach einer mindestens 14-tägigen antibiotischen Therapie. Sämtliche Klappen mit Infektionen durch β -hämolyisierende und andere Streptokokken, die mehr als acht Tage vor dem operativen Eingriff behandelt worden waren, erwiesen sich als Kultur-negativ.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Insgesamt belegt diese Studie die derzeitigen Richtlinien hinsichtlich der Dauer einer antibiotischen Endokarditis-Therapie. Dieses gilt insbesondere für α -hämolyisierende Streptokokken, während bei β -hämolyisierenden- und anderen Streptokokken möglicherweise kürzere Therapieperioden auch ausreichend sein könnten.

UPTON, A. et al.
J Antimicrob Chemother 2005; 55: 234-239

Wie soll ein Antibiotikum wirken: Bakteriostatisch oder bakterizid?

Die Einteilung in „bakterizid“ und „bakteriostatisch“ wirksame Antibiotika gehört zu den Basisinformationen, die in Ergänzung zu anderen mikrobiologischen und pharmakokinetischen Daten über ein Antibiotikum vermittelt werden.^{1,2} Dabei wird oftmals übersehen, wie problematisch diese Einteilung ist. Obwohl es zunächst plausibel erscheint, Antibiotika einzusetzen, die Bakterien abtöten, also „bakterizid“ wirken können, zeigt die klinische Erfahrung, dass diese Einteilung nach definierten in-vitro-Kriterien nicht mit der klinischen Realität korrelieren muss. Unter in-vivo-Bedingungen kann es durchaus sein, dass ein als „bakterizid“ angesehenes Antibiotikum nicht zum Absterben einer Bakterienpopulation innerhalb von 24 Stunden führt, wenn zum Beispiel das Inokulum sehr groß ist. Andererseits töten „bakteriostatische“ Antibiotika häufig im Anschluss an die ersten 24 Stunden der Inkubation, die für die in-vitro-Einteilung relevant sind, durchaus die Mehrheit einer Bakterienpopulation. Die so häufig überstrapazierte Einteilung ist neben der Testdauer von zahlreichen weiteren Versuchsbedingungen, wie Wachstumsgeschwindigkeit oder Bakteriendichte abhängig und lässt sich

nicht ohne weiteres auf die therapeutische Situation übertragen. Neben der Frage, wie rasch und vollständig ein Antibiotikum zum Absterben einer Erregerpopulation führt, sind die sonstigen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften bedeutsam, wenn ein Therapieresultat abgeschätzt werden soll. Eine endgültige Beantwortung der Frage nach der therapeutischen Wirksamkeit kann nur aus dem klinischen Erfolg abgelesen werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Annahme, dass bakterizid wirksame Antibiotika den bakteriostatisch wirksamen überlegen seien, beruht eher auf Intuition, als auf wissenschaftlich fundierten Daten. Die „Bakterizidie“ einer Substanz stellt nur eine von zahlreichen Eigenschaften dar, die einen Arzneistoff erst in der Summe zu einem klinisch wirksamen Antibiotikum machen. Da adäquate klinische Daten kaum vorliegen, sollten diese Zusammenhänge in Zukunft mehr Beachtung bei der wissenschaftlich basierten Fortentwicklung der antiinfektiven Therapie finden.

1. PANKEY, G.A. und SABATH, L.D. Clin. Infect. Dis. 2004; 38: 864-870
2. RHEE, K.Y. und GARDINER, D.F. Clin. Infect. Dis. 2004; 39: 755

Mittel der Wahl

Pegyliertes oder Standardinterferon bei HIV/ Hepatitis C Koinfektion?

Zwei frühere randomisierte kontrollierte Studien bei Patienten mit einer Koinfektion durch das Hepatitis C Virus und HIV erbrachten einen günstigeren virologischen Effekt mit Peginterferon alfa-2a (PEGASYS) plus Ribavirin (REBETOL) als die Standardtherapie mit Interferon alfa-2a (ROFERON) plus Ribavirin.¹ In der hier vorliegenden multizentrischen, offenen randomisierten Studie aus Frankreich bei 412 HIV/HCV koinfizierten erwachsenen Patienten wurde ebenfalls ein Vergleich zwischen pegyliertem und Standard-Interferon alfa-2b (PEGINTRON, INTRON) zusammen jeweils mit Ribavirin über 48 Wochen vorgenommen.² Zu Beginn der Studie lagen die CD4-Zahlen der Patienten bei über 400 Zellen/mm³ (Medianwerte) und der HCV RNA-Spiegel im Median bei 890.000 IU/ml. Die Gesamterfolgsrate bezüglich der virologischen Werte (nicht mehr nachweisbare HCV RNA) zum Studienende nach 72 Wochen war signifikant günstiger für die Peginterferon-Gruppe im Vergleich zu der Standard-Interferonbehandlung (27% versus 20%). Allerdings war der therapeutische Effekt bei den Patienten mit den HCV-Genotypen I und IV mit 17% und 6% deutlich niedriger als bei den Genotypen II, III oder V, bei denen in beiden Behandlungsgruppen 44% positive Ergebnisse registriert werden konnten. Ein virologischer Misserfolg nach 12 Wochen (definiert

als ein Virusabfall von weniger als 2 log) bedeutete zumeist ebenfalls auch einen Misserfolg nach 72 Wochen. Die Unverträglichkeitsraten unterschieden sich nicht in den beiden Behandlungsgruppen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Auch in dieser Studie erwies sich Peginterferon (PEGASYS) als überlegen im Vergleich zum Standard-Interferon (ROFERON) bei Patienten mit einer Koinfektion mit Hepatitis C und HIV. Allerdings war die absolute Differenz hinsichtlich der virologischen Werte nur gering. Wie auch in anderen Studien wurden bei den HCV-Genotypen I und IV relativ schlechte Ergebnisse erreicht.

1. TORRIANI F. J. et al. N Engl J Med 2004; 351: 438-450
2. CARRAT, F. et al. JAMA 2004; 292: 2839-2848

Hinweis:

Kurzbeschreibungen der pegylierten Interferone und von Ribavirin finden Sie auf unserer Seite im Internet unter www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen

Intensive Partnerbehandlung reduziert sexuell übertragene Infektionen

Seit vielen Jahren ist bekannt, dass die Partnerbehandlung bei sexuell übertragbaren Infektionen eine beträchtliche Bedeutung hat, um Reinfektionen und weitere Übertragungen zu reduzieren. Im klinischen Alltag konnten allerdings durch die übliche Aufklärung betroffener Patienten hinsichtlich der notwendigen Partnerbehandlung keine überzeugenden Effekte erreicht werden. In der vorliegenden Studie wurden Frauen und heterosexuelle Männer mit einer Gonorrhö oder Chlamydieninfektion randomisiert in zwei Gruppen unterteilt, wobei die eine Gruppe eine übliche Standardinformation im Hinblick auf den Geschlechtspartner erhielt, die andere Gruppe hingegen wesentlich intensiver betreut wurde. Diese Patienten erhielten Medikamente zur Verteilung an bis zu drei Partner; darüber hinaus wurde bei den Patienten, die nicht ihren Sexualpartner kontaktieren wollten, dieses von den Ärzten übernommen, einschließlich der kostenlosen Medikation. Die prospektive Studie lief vom September 1998 bis März 2003 und schloss primär fast 27.000 Patienten ein. Letztlich beendeten 931 Patienten die Studie in der intensivierten Behandlungsgruppe und 929 in der Standardtherapiegruppe. Die Behandlung bestand bei Patienten mit einer Gonorrhö aus einer Einmaldosis von Cefixim (CEPHORAL u.a.) plus 1g Azithromycin (ZITHROMAX); Patienten und deren Partner mit einer Chlamydieninfektion erhielten ausschließlich Azithromycin. Die Standardbehandlungspäckchen beinhalteten darüber hinaus Kondome, Informationen über die jeweilige Medikation, Hinweise über mögliche weitere telefonische Informationen und eine Bro-

schüre über die Prävention von sexuell übertragbaren Infektionen. Persistierende oder rezidivierende Gonorrhö oder Chlamydieninfektionen traten bei 121 der 931 Patienten (13%) in der Standardgruppe auf, hingegen nur in 10% (92 von 929) der Patienten mit einer intensivierten Partnerbehandlung. Diese intensivierte Behandlung der Partner war besonders wirksam bei den Patienten mit einer gonorrhöischen Infektion (3% versus 11%); bei den Patienten mit einer Chlamydieninfektion betrug die entsprechenden Zahlen 11% versus 13%.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine intensiviert Partnerbehandlung bei Patienten mit einer sexuell übertragenen Infektion vermindert die Häufigkeit von persistierenden oder rezidivierenden Infektionen bei den Patienten selber und auch bei deren Partnern. Entsprechende vermehrte Anstrengungen durch den behandelnden Arzt sollten daher bei jedem betroffenen Patienten und seinen Sexualpartnern versucht werden.

- GOLDEN, M.R. et al.
N Engl J Med 2005; 352: 676-685

Antibiotika wirksam bei ischämischen Herzerkrankungen?

In den letzten 15 Jahren wurde immer wieder postuliert, dass zwischen ischämischen Herzerkrankungen und bakteriellen Infektionen (insbesondere durch *Chlamydia pneumoniae*) Zusammenhänge bestünden. Umfangreiche klinische Studien, insbesondere in der sekundären Prävention von ischämischen Herzerkrankungen haben widersprüchliche Resultate erzielt. Autoren aus Southcarolina, USA, haben eine Metaanalyse von neun randomisierten kontrollierten Studien zu diesem Problem durchgeführt. Zumeist handelte es sich um Antibiotika mit einer Wirksamkeit gegen *C. pneumoniae* und es wurden Patienten mit einer bekannten ischämischen Herzerkrankung in die Studien aufgenommen. Als Endpunkte galten das Auftreten einer instabilen Angina pectoris, eines akuten Myokardinfarktes und ein plötzlicher Tod ohne Hinweis auf nichtkardiale Ursachen. Insgesamt wurden 11.015 Patienten in diese Studien aufgenommen mit einem mittleren Alter von 64 Jahren, 80,1% der Patienten waren männlich, 21% waren Raucher und 46,7% litten an Bluthochdruck. Die Beobachtungszeit bewegte sich zwischen drei Monaten und drei Jahren. Vier Studien demonstrierten einen protektiven Effekt der Antibiotikagabe, fünf Studien hatten ein negatives Ergebnis. Die Gesamtanalyse konnte keine signifikante Verminderung der Letalität oder auch rezidivierender kardialer ischämischer Manifestationen bei den Patienten mit einer Antibiotikaaufnahme im Vergleich zu den Placebopatienten nachweisen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Metaanalyse mit mehr als 11.000 Patienten aus neun randomisierten kontrollierten

Studien konnte letztlich keinen positiven Effekt des empirischen Einsatzes von Antibiotika in der sekundären Prävention von ischämischen Herzerkrankungen nachweisen.

WELLS, B.J. et al.
Arch Intern Med 2004; 164: 2156-2161

Sepsis

Sepsis mit gramnegativen Erregern: die empirische Anfangstherapie entscheidet

Die Zunahme resistenter Erreger bei nosokomialen Infektionen führt vermehrt zu einer Anfangstherapie mit Nichterfassung der relevanten und letztlich nachgewiesenen Erreger. Wie weit diese Nichterfassung des verantwortlichen Erregers in der Anfangstherapie zu ungünstigen Ergebnissen führt, wurde in dieser umfangreichen retrospektiven Studie am Südkoreanischen Nationalen Universitäts-hospital analysiert. Insgesamt 286 Patienten mit einer gesicherten Sepsis durch zumeist Antibiotika-resistente gramnegative Erreger, davon 61 *E. coli*-, 65 *Klebsiella pneumoniae*-, 74 *Pseudomonas aeruginosa*- und 86 *Enterobacter*-Infektionen, wurden in die Studie aufgenommen. Erhielt ein Patient innerhalb von 24 Stunden nach Abnahme der Blutkulturen zumindestens ein Antibiotikum mit einer Wirkung gegen den nachgewiesenen Erreger, wurde die Therapie als korrekt bezeichnet. Als Hochrisiko-Infektionsquellen wurden Bakteriämien mit Ausgang von der Lunge, dem Peritoneum oder einem unbekanntem Infektionsherd definiert.

Der hauptsächliche Endpunkt der Studie war die 30-Tages-Letalität. Von den 286 Patienten erhielten 135 (47,2%) eine korrekte initiale empirische antimikrobielle Therapie; zu betonen ist dabei, dass die Mehrzahl der Infektionen vom Peritoneum oder dem pankreatobiliären Trakt ausgingen. Unter den adäquat behandelten Patienten bestand eine Letalitätsrate von 27,4%, während in der nicht-adäquat behandelten Patientengruppe diese signifikant höher bei 38,4% lag. Die multivariante Analyse zeigte, dass signifikante Risikofaktoren bezüglich Letalität der Nachweis eines septischen Schocks war, weiterhin ein Hochrisikoausgangsherd der Sepsis, eine *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion und ein erhöhter APACHE II Score. In der Subgruppe von Patienten (n = 132) mit einer Hochrisikosepsis war die initiale inadäquate antimikrobielle Therapie auch mit einer signifikant erhöhten Letalität verbunden. Bei einer Auswertung nach den verschiedenen Erregern war die *E. coli*-Sepsis mit der niedrigsten (21,3%) und die *Pseudomonas*-Sepsis mit der höchsten (43,2%) Letalität verbunden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Studie bei zahlreichen Patienten mit einer Sepsis durch problematische gramnegative

Erreger zeigt erneut, dass die wirksame empirische Anfangstherapie für die Prognose dieser Patienten außerordentlich bedeutsam ist. Insbesondere bei Patienten mit Ausgang ihrer Sepsis von der Lunge, dem Peritoneum oder einem unbekanntem Infektionsherd ist die inadäquate Anfangstherapie mit einem hohen Risiko für einen ungünstigen Verlauf korreliert.

KANG, C.I. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2005;
49: 760-766

Unverträglichkeitsreaktionen

Infliximab und Tuberkulosetherapie: erhöhtes Risiko für paradoxe Reaktionen!

Infliximab (REMICADE) ist ein monoklonaler Antikörper, der erfolgreich zur Therapie von Autoimmunerkrankungen eingesetzt wird. Durch die Therapie können eine Tuberkulose oder andere opportunistische Infektionen begünstigt werden. Der Antikörper bindet an TNF- α , wodurch die Makrophagenaktivität reduziert wird. Die Abwehrzellen sind nicht mehr ausreichend in der Lage, Mykobakterien zu phagozytieren und dadurch die Ausbreitung der Tuberkulose zu begrenzen.

Aus Barcelona, Spanien, wird über 284 Patienten berichtet, die wegen einer rheumatoiden Arthritis oder anderer Erkrankungen mit Infliximab behandelt wurden. Sechs dieser Patienten (= 2,1%) in einem Lebensalter zwischen 48 und 56 Jahren entwickelten eine Tuberkulose, die mit einer Kombinationstherapie aus Isoniazid (ISOZID), Rifampicin (RIFA u. a.) und Pyrazinamid (PYRAFAT) behandelt wurde. Ein Patient erhielt zusätzlich Ethambutol (MYAMBUTOL u. a.). Bei vier der sechs Patienten wurde fünf bis 16 Wochen nach der Diagnosestellung eine paradoxe Reaktion auf die Tuberkulosetherapie festgestellt. Darunter wird eine klinische Verschlechterung der Tuberkulose trotz wirksamer Therapie verstanden. Entsprechende Reaktionen sind zum Beispiel bei HIV-Patienten beschrieben worden, wenn die antituberkulöse Therapie gleichzeitig mit der antiretroviralen Therapie begonnen wurde. Solche Reaktionen können erklärt werden, durch eine vermehrte Antigenexposition bei gleichzeitiger Besserung der Immunabwehr. Die Häufigkeit paradoxer Reaktionen kann bei HIV-Patienten bis zu 35% betragen, bei nicht HIV-Infizierten liegt sie bei etwa 5%. Zur Therapie kommt eine hochdosierte Gabe von Glukokortikoiden oder Antiphlogistika in Frage. Bei zwei der hier beschriebenen Fälle war eine chirurgische Intervention notwendig.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Therapie mit Infliximab (REMICADE) be-

inhaltet ein erhöhtes Tuberkuloserisiko. Paradoxe Reaktionen während der antituberkulösen Therapie sind offenbar häufig und komplizieren die therapeutische Situation.

GARCIA-VIDAL, C. et al.
Clin Inf Dis 2005; 40: 756-759

Interaktion zwischen Linezolid und Serotonin-Aufnahmehemmer

Oxazolidinone wurden ursprünglich wegen der Hemmwirkung auf die Monoaminoxidase als potenzielle Arzneistoffe zur Behandlung von Depressionen entwickelt – erst später erkannte man die antimikrobielle Wirkung dieser Stoffgruppe. Linezolid (ZYVOXID) ist als bisher einziges Oxazolidinon zugelassen. Es ist ein wirksames Antiinfektivum zur Behandlung von Infektionen durch grampositive Bakterien und hat sich zum Beispiel bei Staphylokokken-Infektionen bewährt. Insgesamt ist es gut verträglich, doch müssen einige Besonderheiten beachtet werden, die in dieser Form bei anderen Chemotherapeutika mit antibakterieller Wirkung nicht vorkommen.

Neben den Wirkungen auf das blutbildende System, wurden auch unerwünschte ZNS-Wirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Antidepressiva aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) registriert. Das so genannte Serotoninsyndrom wurde in den vergangenen Jahren bereits nach gleichzeitiger Gabe von Linezolid und Citalopram (SEPRAM, CITALOPRAM HEXAL u. a.) oder Paroxetin (SEROXAT, PAROXAT u. a.) beobachtet.

In Australien wurde eine entsprechende Symptomatik mit getübtem Bewusstsein, gestörtem Schlaf-Wach-Rhythmus, Verwirrheitszuständen und Muskelkrämpfen nun auch bei einem 85-jährigen Patienten beschrieben, der neben Linezolid und anderen Medikamenten auch mit Venlafaxin (TREVILOR) behandelt wurde. Nach Absetzen von Linezolid und Venlafaxin besserte sich der Zustand des Patienten innerhalb von zwei Tagen. Es ist möglich, dass das Antidepressivum allein für die unerwünschten ZNS-Effekte verantwortlich war, wahrscheinlicher ist allerdings eine Interaktion zwischen Venlafaxin und Linezolid. Während der klinischen Prüfung von Linezolid wurden im Rahmen einer Phase III Studie insgesamt 52 Patienten gleichzeitig mit Linezolid und SSRI behandelt; da bei diesen Patienten kein Serotoninsyndrom auftrat, muss es zusätzliche Faktoren geben, die eine derartige Arzneimittelinteraktion begünstigen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei gleichzeitiger Gabe von Linezolid (ZYVOXID) und Antidepressiva aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer kann ein Serotoninsyndrom mit vielfältiger ZNS-Symptomatik auftreten.

JONES, L. S. et al.
J Antimicrob Chemother 2004; 54: 289-290

Infektions- epidemiologie

Infektionskrankheiten im Jahr 2004

Im Epidemiologischen Bulletin des Robert-Koch-Instituts vom 21. Januar 2005 wurden die aktuellen Statistiken zu den meldepflichtigen Infektionskrankheiten des Jahres 2004 veröffentlicht. Unter den Darminfektionen waren erstmals 2004 die Norovirus-Erkrankungen (63.602) führend, gefolgt von Salmonellen in gleicher Häufigkeit und auch einer vermehrten Anzahl von Campylobacter-Infektionen (55.481) im Vergleich zum Vorjahreszeitraum. Die Häufigkeit der Tuberkulose hat weiter abgenommen mit 6.541 gemeldeten Erkrankungen im Jahr 2004 gegenüber 7.183 Erkrankungen im Jahre 2003. Hepatitis A mit 1.925 Fällen hat etwa um 30% zugenommen, bedeutsam ist auch die hohe Zahl von 8.882 Hepatitis C-Infektionen mit einer Zunahme von fast 2.000 Fällen. Seltener Infektionskrankheiten wie die Listeriose werden mit 288 (Zunahme um 10%) sowie die Legionellose mit 466 Erkrankungen (Zunahme um 15% gegenüber 2003) gemeldet, weitgehend unverändert war die Zahl von Dengue-Fieber mit 118 und eine deutliche Abnahme konnte bei Q-Fieber mit 110 Fällen gegenüber 386 im Jahr 2003 registriert werden. Die Zahl der Influenza-Infektionen lag mit 3.484 im Jahr 2004 um mehr als die Hälfte niedriger als im Vorjahr (8.481 Erkrankungen).

ZUSAMMENFASSUNG: Sicherlich müssen die hohen Zahlen der Norovirus-Infektionen und auch die deutliche Zunahme der Hepatitis A und C-Erkrankungen als beunruhigend angesehen werden.

RKI

Epidemiologisches Bulletin 2005; 3: 18-20

Aviäre Influenza

Seit Ende des Jahres 2003 bis zum Frühjahr 2004 wurden aus mehreren Ländern Südostasiens Ausbrüche von hochpathogener Aviärer Influenza (Influenza-A/H5N1) bei Geflügel beschrieben. In den betroffenen acht Ländern – China, Indonesien, Japan, Kambodscha, Laos, Südkorea, Thailand und Vietnam – wurden daraufhin mehr als 100 Millionen Vögel getötet bzw. starben diese an der Krankheit. Seit Juli des Jahres 2004 gelten die Ausbrüche in Japan und Südkorea als beendet, aus Malaysia wurde jedoch ein erneutes Auftreten gemeldet. Diese Ausbrüche bei Geflügel bergen die Gefahr eines Übergangs auf den Menschen und eine eigenständige Ausbreitung in der menschlichen Population in sich, die sich bisher – mit Ausnahme zu untersuchender Einzelfälle – noch nicht realisiert hat. Seit dem 28.01.2004 kam es insgesamt zu 55 Labor-diagnostisch gesicherten

Erkrankungen beim Menschen, wovon 52 tödlich verliefen! Diese traten bisher lediglich in drei Ländern – Kambodscha, Thailand und Vietnam – auf. Vietnam war mit 37 menschlichen Erkrankungsfällen, darunter 29 Toden, das am schwersten betroffene Land. In Zusammenhang mit dem Ausbruch von Influenza-A/H5N1 bei Geflügel gibt es aktuelle Hinweise auf eine besondere Rolle von Enten bei der Verbreitung dieser Viren. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass Enten, auch ohne selbst Symptome zu zeigen, große Mengen dieser Viren über einen längeren Zeitraum ausscheiden können. Nach derzeitiger Einschätzung der WHO ist davon auszugehen, dass die Aviäre Influenza in den Ländern Südostasiens in eine Endemie übergegangen ist und daher auch weiterhin Erkrankungen beim Menschen auftreten können. Die präventiven Maßnahmen stützen sich auf eine intensive Surveillance vor Ort und eine Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten, wobei die Länder der betroffenen Regionen durch die WHO und andere Organisationen personell und finanziell unterstützt werden. Erkranktes Geflügel sollte rasch getö-

tet und beseitigt, sowie die Gebäude der entsprechenden Bestände desinfiziert werden. Der Erreger wird vor allem über Kot und Sekrete infizierter Tiere übertragen. Reisende und Personen, die sich aus beruflichen Gründen in der betroffenen Region aufhalten, sollten daher unbedingt den Kontakt zu Geflügel vermeiden. Insbesondere sollte auch auf den Besuch von Vogel- oder Geflügelmärkten verzichtet werden.

ZUSAMMENFASSUNG: In Südostasien ist hinsichtlich der Aviären Influenza eine Situation entstanden, die höchste Aufmerksamkeit und intensive Kontrolle erfordert. Bisher wurden eine anhaltende Übertragung von Mensch zu Mensch oder gar ein genetisches Reassortment der Viren in keinem der betroffenen Länder registriert. Dennoch liegt in der derzeitigen Situation ein Bedrohungspotenzial für die Weltbevölkerung, da die Möglichkeit besteht, dass die Virulenz der Erreger zunimmt und sich die Viren weiter an den Menschen adaptieren.

RKI

Epidemiologisches Bulletin 2005; 9: 71-73

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 R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Dr. M. Kresken, Bonn, Frau H. Pretorius (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen 35,- Euro, für Studenten und Pensionäre 25,- 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.

Bestellschein

Als Abonnent erhalten Sie sechs Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von

- 35,- Euro
- 25,- 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 (schriftl. Widerruf innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!