

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Juli/August 2006 - 27. Jahrg.

Übersicht

Masern – Aktuelle Aspekte der Epidemiologie, Pathogenese und Impfung

Masern sind weltweit verbreitet und existieren in den meisten Ländern in endemischer Form. Global gesehen ist die Bedeutung der Masern in Entwicklungsländern, vor allem in Afrika, am größten. Der Anteil tödlicher Verläufe ist dort besonders hoch. Mehr als 200.000 Todesfälle traten allein in der Subsahara im Jahre 2004 auf. In Deutschland und anderen europäischen Ländern wird seit etwa 30 Jahren die Impfung gegen Masern durchgeführt. Als Folge ist die Erkrankungshäufigkeit deutlich zurückgegangen, jedoch werden immer wieder Ausbrüche der Erkrankung in begrenzten Gebieten gemeldet. Seit Einführung der Meldepflicht im Jahre 2001 ging die Zahl der jährlich übermittelten Erkrankungsfälle von über 6000 auf 121 im Jahr 2004 zurück, stieg allerdings im Jahr 2005 wieder auf 778 Erkrankungen an. Die Impfquote der Kinder in Deutschland bei Schulbeginn liegt bei 93 %, aber die Zahlen beziehen sich nur auf Kinder mit Impfausweis und die Impfung erfolgt oft zu spät. Da nur 66 % der Kinder eine zweite Impfung bekommen, bleiben viele ohne ausreichenden Schutz. Die Hälfte der Eltern gab in einer Umfrage an, sie seien unzureichend informiert.¹

Ein Ausbruch in Nordrhein-Westfalen in der ersten Jahreshälfte 2006 machte wieder einmal deutlich, dass die insgesamt rückläufige Tendenz rasch unterbrochen werden kann. In den ersten sechs Monaten des Jahres wurden mehr als 1400 Masern-Fälle gemeldet. Die meisten Erkrankungen traten bei den 10- bis 14-Jährigen auf, bei Kindern im ersten Lebensjahr wurden 64 Erkrankungen registriert. Die überwiegende Mehrheit der Erkrankten (> 97 %) war nicht gegen Masern geimpft. Etwa 16 % der Erkrankten wurden stationär behandelt. Als schwerwiegende Komplikation wurden im Rahmen dieses Ausbruchs bis Anfang Mai 2006 zunächst zwei Fälle von Masernenzephalitis übermittelt, einige Wochen später erhöhte sich die Zahl der Enzephalitiden und Meningitiden bereits auf fünf Fälle. An weiteren Komplikationen wurden mindestens 20 Pneumonien und 17 Mittelohrentzündungen erfasst.^{2,3}

Inhalt

4/2006

Übersicht

– Masern: Aktuelle Aspekte Seite 31-34

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (16)

– Proteus Spezies Seite 33

Neueinführung

– Daptomycin Seite 34-35

Vakzination

– Guillain-Barré-Syndrom nach Impfungen? Seite 35

– Konjugierte Pneumokokkenvakzine – weniger Kolonisation Seite 35

Resistenz

– Nomenklatur der β -Laktamasen Seite 36

– Ceftazidim/Carbapenem-Resistenz von Klebsiellen Seite 36

– Gonokokken-Resistenz beachten Seite 36-37

– Chinolonresistenz bei Salmonellen Seite 37

Pilzinfektionen

– Invasive Candidiasis: Neuer Therapieansatz Seite 37

– Interaktionen von Azolderivaten Seite 37-38

– Interaktion von Ibuprofen mit Antimykotika Seite 38

– Toxizität von Amphotericin B Seite 38

– Bioverfügbarkeit von Posaconazol Seite 38

Aminoglykoside

– Notwendig für die Endokarditis-Therapie? Seite 39

– Ototoxizität bei Einmal-versus Mehrfachgabe Seite 39-40

Nebenwirkungen

– Ist Erythromycin teratogen? Seite 40

Masern und Fußball-WM

Im Zusammenhang mit dem Ausbruch in Nordrhein-Westfalen und weiteren Ausbrüchen in anderen Europäischen Ländern (z. B. Spanien, Dänemark, Schweden) hat die Pan American

Health Organization (PAHO) vor Beginn der Fußball-Weltmeisterschaft in Deutschland auf die Infektionsgefahr hingewiesen, die für nicht-immune Reisende aus der WHO-Region Amerika besteht (www.paho.org). Mitarbeiter im

Masern-Impfstoffe		
Handelsname	Inhaltsstoffe	Hersteller
Masern-Impfstoff Mérieux (zur Zeit nicht verfügbar)	Masernvirus, lebend, abgeschwächt, mindestens 1000 GKID ₅₀ (PCEC); Stamm Schwarz	Sanofi-Pasteur MSD GmbH
MMR Triplovax	Masernvirus, lebend, abgeschwächt, 1000 GKID ₅₀ (PCEC); Stamm More attenuated Enders Mumpsvirus, lebend, abgeschwächt, 20000 GKID ₅₀ (PCEC); Stamm Jeryl-Lynn Rötelnvirus, lebend, abgeschwächt, 1000 GKID ₅₀ (HDC); Stamm Wistar RA 27/3	Sanofi-Pasteur MSD GmbH
MMR Vax Impfstoff	Zusammensetzung wie MMR Triplovax	Chiron Behring
Priorix	Masernvirus, lebend, abgeschwächt, mindestens 1000 GKID ₅₀ (PCEC); Stamm Schwarz Mumpsvirus, lebend, abgeschwächt, mindestens 5000 GKID ₅₀ (PCEC); Stamm RIT 4385, Herkunft Jeryl-Lynn Rötelnvirus, lebend, abgeschwächt, 1000 GKID ₅₀ (HDC); Stamm Wistar RA 27/3	Glaxo SmithKline

Gesundheitswesen wurden vorsorglich auf die Möglichkeit importierter Maserninfektionen hingewiesen. Hintergrund für die Hinweise ist die Tatsache, dass die WHO-Region Amerika seit 1994 masernfrei ist. Der letzte Ausbruch der Masern in Venezuela konnte auf einen importierten Fall aus Spanien zurückgeführt werden. In Nordrhein-Westfalen fanden in drei Städten WM-Spiele statt, sechs Mannschaften aus Amerika waren an den Spielen in Köln, Dortmund oder Gelsenkirchen beteiligt. Die renommierte britische Zeitschrift *Lancet – Infectious Disease* spricht in einem Kommentar in diesem Zusammenhang von einem „deutschen Eigentor“. Die insgesamt 108 Fälle von Masern in Amerika im Jahr 2004 waren importiert. In der WHO-Region Europa – mit etwa der gleichen Bevölkerungszahl – wurden im gleichen Jahr fast 30.000 Fälle gemeldet, die Zahl der Todesfälle im Jahr 2003 wird auf 4850 geschätzt.¹

Die 52 Mitgliedstaaten der WHO-Region Europa haben sich in einer Resolution dem Ziel der Eliminierung von Masern und Röteln bis zum Jahr 2010 verpflichtet. Im Mai 2006 gab es im Robert Koch-Institut in Berlin in diesem Zusammenhang ein Treffen der deutschsprachigen Staaten, auf dem deutlich wurde, dass zusätzliche Maßnahmen notwendig sind, um das angestrebte Ziel zu erreichen. Hierzu gehören zum Beispiel die Erhöhung der öffentlichen Aufmerksamkeit und die Entwicklung eines Aktionsplanes unter Berücksichtigung der

regionalen Gegebenheiten. Trotz der bereits in den vergangenen Jahrzehnten erzielten Erfolge, ist die für eine Eliminierung der Masern notwendige Impfquote von mindestens 95% noch nicht erreicht.³

Aktuelle Aspekte der Pathogenese

Der Erreger der Masern ist ein ausschließlich humanpathogenes RNA-haltiges Paramyxovirus. Auf dem Genom des Erregers sind acht verschiedene Proteine kodiert. Das Nukleokapsid N-Protein, sowie die Untereinheiten des viralen Polymerasekomplexes sind essenziell für die Vermehrung der viralen RNA in infizierten Wirtszellen. Die Hüllproteine F und H (Fusion-Hämagglutinin-Proteine) besitzen Bedeutung für die Bindung des Virus an zelluläre Rezeptoren und die Fusion mit den Wirtszellen. Hauptantigene für die Immunreaktion sind das N-Protein, sowie F- und H-Proteine. Das Masern-Virus wird durch Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch übertragen und erreicht so die Schleimhäute des Respirationstraktes. Das Masernvirus gelangt hauptsächlich über das Molekül SLAM (signaling lymphocyte activation molecule, CD150) in B- und T-Lymphozyten. Die meisten Stämme, die in Impfstoffen Verwendung finden, binden außerdem an CD46, dessen physiologische Funktion der Schutz nicht-infizierter Zellen vor unspezifischer Komplementlyse ist. Während der 10- bis 14-tägigen Inkubationszeit vermehren sich die

Viren zunächst in den Zellen des Respirationstraktes, bevor eine Ausbreitung ins lymphatische Gewebe erfolgt. Nach der Replikation in den Lymphknoten erfolgt eine Virämie mit einer Dissemination in zahlreiche Organe, wie Haut, Nieren, Magendarmtrakt und Leber. Der charakteristische Hautausschlag ist das Ergebnis der virusspezifischen Immunantwort und markiert den Beginn der Viruseliminierung aus dem Blut und den Geweben. Als Ausdruck der Beteiligung der respiratorischen Schleimhäute kommt es nach der sekundären Virämie zu den typischen Symptomen Schnupfen und trockenem Husten. Die Schleimhautläsionen erleichtern eine bakterielle Sekundärinfektion.

Zahlreiche immunologische Veränderungen sind während einer Maserninfektion beschrieben worden. Neben der Aktivierung von CD8⁺- und CD4⁺-Lymphozyten lassen sich erhöhte Spiegel von Interferon- γ in der akuten Phase und anschließend erhöhte Spiegel von Interleukin-4 und Interleukin-10 nachweisen. Die initial vorherrschende Immunantwort durch T-Helferzellen vom Typ 1 (Th-1) ist wahrscheinlich essenziell für die Eliminierung des Virus durch CD8⁺ Lymphozyten, während die folgende Th2-Antwort die Entwicklung von Masern-spezifischen Antikörpern begünstigt.³

Die intensive Immunantwort auf die Maserninfektion verursacht paradoxerweise eine für mehrere Wochen anhaltende Immunsuppres-

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (16)

Proteus Spezies

Morphologie und Kultur: Die beiden humanmedizinisch wichtigen Arten der Proteus Spezies sind *Proteus mirabilis* und *Proteus vulgaris*. Nahe verwandte Spezies, die früher ebenfalls der Gattung *Proteus* zugeordnet waren, sind *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri* und *Providencia stuartii*. Die Gattung *Proteus* gehört zur Familie der Enterobacteriaceae. *Proteus*-Stämme sind stark begeißelt und damit sehr beweglich. Auf festen Kulturmedien können sie „schwärmen“, was sie von anderen Enterobacteriaceae-Arten unterscheidet. Sie tragen Pili (Fimbrien) und sind nicht bekapselt. Die Differenzierung der Arten erfolgt aufgrund der Stoffwechselleistungen. Indol wird von *Proteus vulgaris*, nicht aber von *Proteus mirabilis* metabolisiert. Bei beiden Spezies wurde eine Reihe von Antigenen beschrieben.

Pathogenese und Krankheitsbilder: *Proteus* sind ein natürlicher Bestandteil der Darmflora von gesunden Personen. Darüber hinaus kommen sie als Fäulniserreger im Erdreich und Wasser vor. Die durch sie hervorgerufenen Erkrankungen sind meist Harnwegsinfektionen, seltener systemische Infektionen wie Sepsis, Endokarditis oder Meningitis. *Proteus mirabilis* wird weitaus häufiger isoliert als *Proteus vulgaris*. Der Anteil von *Proteus mirabilis* an akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen kann bis zu 10% betragen. Im Klinikbereich finden sich selten auch multiresistente Stämme. *Proteus vulgaris* ist vor allem ein Erreger nosokomialer Infektionen. Bei Harnwegsinfektionen scheint die Fähigkeit der *Proteus*-Stämme zur Ureasebildung eine Rolle zu spielen. Urease spaltet Harnstoff in Kohlendioxid und Ammoniak. Hierdurch kommt es zu einer Alkalisierung des Urins und in der Folge zu einer teilweisen Zerstörung der Tubulus-Epithelzellen, wodurch Bakterien

in das Nierenparenchym gelangen und das Gewebe schädigen können. *Proteus vulgaris* gilt als ein typischer sekundärer Infektionserreger bei Nekrosen.

Diagnostik und Resistenzsituation: Die mikrobiologische Diagnostik erfolgt über die Anzucht aus entsprechenden Untersuchungsmaterialien und die biochemische Identifizierung.

Proteus vulgaris-Stämme sind aufgrund von Betalaktamasebildung von Natur aus resistent gegenüber vielen Betalaktamantibiotika [z. B. Ampicillin (BINOTAL u.a.), Cefuroxim (CEFUROXIM u.a.)]. Ein Teil der Stämme ist auch resistent gegenüber Cephalosporinen der Gruppe 3. Die Betalaktamasen werden durch Betalaktamase-Inhibitoren gehemmt.

Bei *Proteus mirabilis* sind nach den Angaben der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie jeweils 26% der Stämme gegen Ampicillin und Cotrimoxazol (COTRIM u.a.) und 7-8% gegen Cefuroxim bzw. Fluorchinolone resistent.

Therapie: Als Mittel der Wahl für die kalkulierte Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis werden Cotrimoxazol, Fosfomycin-Trometamol (MONURIL u.a.), Pivmecillinam (SELEXID nur in Österreich) sowie Nitrofurantoin (FURADANTIN u.a.) und für die akute unkomplizierte Pyelonephritis Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) oder Levofloxacin (TAVANIC u.a.) empfohlen. Die Therapie komplizierter Harnwegsinfektionen sollte möglichst nach dem Ergebnis der Empfindlichkeitsprüfung erfolgen. Multiresistente Stämme sind fast immer gegen Carbapeneme [Ertapenem (INVANZ), Imipenem (ZIENAM u.a.), Meropenem (MERONEM)] empfindlich.

sion, die zu einer erhöhten Anfälligkeit für andere Infektionen führt. Dies ist die wesentliche Ursache für die Masern-assoziierte Mortalität. Eine vorübergehende Lymphopenie mit Reduktion der Zahlen von CD4⁺- und CD8⁺-Lymphozyten wird offenbar teilweise durch Apoptose der Zellen verursacht, größtenteils sind die Blutbildveränderungen aber wohl eine Folge der Umverteilung von Lymphozyten. Die Ausschleusung neuer Lymphozyten aus dem Thymus scheint kompensatorisch erhöht zu sein. In vitro konnte gezeigt werden, dass die Reifung dendritischer Zellen gestört ist, wenn sie mit Masernviren infiziert werden. Sie verlieren ihre Fähigkeit, die Lymphozyten zur Proliferation anzuregen und machen schließlich apoptotische Veränderungen durch.⁵

Ein Zelltyp, der wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei der Immunsuppression inne hat, sind die doppelpositiven zytotoxischen CD8⁺CD57⁺-Zellen. Diese Zellen lassen sich zum Beispiel vermehrt im Blut von HIV-positiven Patienten nachweisen. Sie wirken als Suppressor-Zellen und hemmen die Proliferation von B- und T-Zellen. Dadurch kontrollieren sie die Reaktivität der Lymphozyten gegen virale Antigene im Ablauf einer Infektion. Bereits kurz nach der Infektion waren diese Zellen bei Kindern mit Masern erhöht. Entsprechende Veränderungen traten dagegen nicht als Folge der Masernimpfung auf, was von den schwedischen Autoren der Untersuchung als Anzeichen dafür gesehen wird, dass nach der Impfung keine Immunsuppression erfolgt.⁶

Komplikationen

Auf etwa 10.000 bis 20.000 Masernerkrankungen kommt eine Erkrankung mit tödlichem Ausgang. Die häufigsten Komplikationen betreffen den Respirationstrakt und das ZNS. Bronchitis, Bronchiolitis und Bronchopneumonien können während des akuten Stadiums der Masern oder nach Abklingen des Exanthems auftreten. Ursache ist das Masernvirus selbst oder eine bakterielle Superinfektion. An bakteriellen Erregern finden sich Streptokokken, Pneumokokken, Staphylokokken und *Haemophilus influenzae*. Tuberkulose-Infektionen werden begünstigt. Der Tuberkulintest ist einen Monat nach einer Masernerkrankung bzw. Impfung bei sonst Tuberkulin-positiven Patienten negativ.

Eine akute Masernenzephalitis mit uncharakteristischer Symptomatik, wie Kopfschmerzen, Fieber und Bewußtseinsstörungen, entwickelt sich einige Tage nach Beginn des Ausschlags mit einer Häufigkeit von bis zu 0,1% aller Masernerkrankungen. Ihre Letalität variiert zwischen 10 und 30%. Bleibende Defekte sind häufig. Da virales Antigen bei dieser Komplikation im ZNS nicht nachweisbar ist, wird eine virusinduzierte Autoimmunreaktion als Ursache vermutet. Sehr seltene Spätkomplikationen sind die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) und die bei immunsupprimierten Patienten auftretende so genannte Masern-Einschlusskörper-Enzephalitis (measles inclusion body encephalitis, MIBE). Virologisch und pathologisch besitzen beide Komplikationen große

Ähnlichkeiten, die MIBE weist jedoch eine kürzere Inkubationszeit auf. Die chronisch degenerative SSPE tritt meistens erst Jahre nach der Masernmanifestation bei Kindern auf, die vor dem zweiten Lebensjahr erkrankt waren. Das Virus persistiert nach der Ersterkrankung im Gehirngewebe und verursacht schwere Hirnschäden mit Mikroglia-proliferation und Entmarkung.⁷ Die sich langsam entwickelnde Erkrankung endet innerhalb von zwei Jahren tödlich. Die Inzidenz der Panenzephalitis wird mit mindestens 0,002% angegeben, eine Therapie ist nicht möglich.

Therapie und Prophylaxe

Eine spezifische Behandlung der Masern ist nicht möglich. Bei bakteriellen Superinfektionen muss eine antibiotische Behandlung erfolgen. Eine Postexpositionsprophylaxe durch Gabe von menschlichem anti-Masernvirus-Globulin ist nur bei Risikopatienten mit bestehender Schwächung des zellulären Immunsystems bis spätestens sechs Tage nach Exposition sinnvoll. Für die aktive Immunisierung hat sich ein Impfstoff aus vermehrungsfähigen, Virus-abgeschwächten Viren bewährt. Die Impfung sollte zusammen mit der Impfung gegen Mumps und Röteln durchgeführt werden. Eine Übersicht über die verfügbaren Handelspräparate gibt die Tabelle (S.32).

Die Erstimpfung sollte im Alter von vollendetem 11. bis zum 14. Monat erfolgen. Bei früherem Impftermin ist ein reduziertes Ansprechen aufgrund der noch vorhandenen

transplazentar erworbenen maternalen Antikörper möglich. Ein Spiegel von 120 mIU neutralisierender Antikörper pro ml Blut wird als protektiv angesehen. Dieser Wert wird bei etwa 90 % bis 95 % der Kinder erreicht, die im Alter von 12 Monaten geimpft werden, jedoch nur bei 85 % der Kinder, die bereits mit 9 Monaten die Impfung erhalten.⁵ Bei bis zu 5 % der Impflinge treten meist in der zweiten Woche nach der Vakzination die so genannten „Impfmäsen“ auf, die mit mäßigem Fieber, flüchtigem Exanthem und respiratorischen Symptomen einhergehen. Die durch die Impfung bewirkte Immunantwort ist nach vier bis sechs Wochen nachweisbar. Die mittleren Antikörpertiter liegen niedriger als nach natürlicher Infektion. Die empfohlene Zweitimpfung ist keine Auffrischung, sondern erfolgt, um Immunitätslücken zu schließen und kann bereits vier Wochen nach der ersten Impfung erfolgen. So wird Kindern, die aus unterschiedlichen Gründen nach der Erstimpfung keine Immunität entwickelt haben, eine zweite Chance gegeben. Dies sichert erfahrungsgemäß ein Maximum der Immunität der zu impfenden Jahrgänge. Seit 2001 wird die Zweitimpfung bereits im Alter von 15 bis 23 Monaten empfohlen.

Neue Impfstoffe sind in der Entwicklung, in denen neben der üblichen Kombination Masern-Mumps-Röteln auch Varizellen mit eingeschlossen sind. In einer Studie an fast 4000 Kindern wurde in Nordamerika diese Vakzine im Vergleich zu der getrennten Applikation untersucht. Bei ähnlichem Ansprechen war die Häufigkeit von Fieber als Folge der Impfmaßnahme etwas häufiger (39% vs. 33%) bei den Teilnehmern der Vierfachkombination im Vergleich zu den Kindern, die zwei getrennte Impfstoffe erhalten hatten.⁸

ZUSAMMENFASSUNG: Masern sind eine hochkontagiöse, ernst zu nehmende Viruserkrankung, die mit einer nicht unerheblichen Letalität durch direkte Komplikationen oder durch bakterielle Sekundärinfektionen einhergeht. International und national werden Anstrengungen unternommen, um eine verbesserte Impfquote zu erreichen. Nur durch eine strikt durchgeführte zweimalige Impfung im Kleinkindalter lässt sich die Erkrankung bekämpfen. Die Informationen durch die Ärzteschaft sind eine wichtige Quelle der Aufklärung, um die Akzeptanz der Impfung in der Bevölkerung zu erhöhen.

1. NN
Lancet Inf Dis 2006; 6: 383
2. Robert Koch-Institut
Epidem Bull, Nr. 18 (5. Mai 2006),
S. 141 - 142 (www.rki.de)
3. Robert Koch-Institut
Epidem Bull, Nr. 22 (2. Juni 2006),
S. 170 - 174 (www.rki.de)
4. Robert Koch-Institut
Epidem Bull, Nr. 24 (16. Juni 2006),
S. 190 (www.rki.de)
5. OTA, M.O. et al.
J Neurovirol 2005; 11: 447 - 454

6. ARONSSON, B.
J Clin Lab Immunol 2004-2005; 53: 1 - 12
7. KÜHNE-SIMMONDS, M. et al.
Virol J 2006; 3: 49
8. LIEBERMAN, J.M. et al.
Ped Inf Dis J 2006; 25: 615 - 622

Neueinführung

Daptomycin - eine neue Therapieoption bei Infektionen mit grampositiven (Problem-) Keimen

Die Behandlungsmöglichkeiten schwerer bakterieller Infektionen werden aufgrund einer zunehmenden Resistenz der Erreger und dem Wirkverlust bisheriger Antibiotika immer begrenzter. Die Verbreitung grampositiver Problemkeime, wie multiresistente Staphylococcus aureus- oder S. epidermidis-Stämme (MRSA, MRSE), Methicillin-resistente koagulasenegative Staphylokokken (CoNS) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), sowie Linezolid (ZYVOXID)-resistente Erreger nimmt weltweit zu. Neue antibakterielle Substanzen werden benötigt, um eine rationale und wirksame Therapie zu gewährleisten. Mit Daptomycin (CUBICIN) wurde der erste Vertreter einer neuen antibakteriellen Wirkstoffklasse, der zyklischen Lipopeptide, entwickelt. Daptomycin ist in den USA seit 2003 zugelassen und seit April 2006 in Deutschland zur Therapie schwerer Haut- und Weichgewebsinfektionen auf dem Markt.

Antibakterielle Wirkung

Daptomycin wirkt bakterizid. Die Substanz bindet an die Zytoplasmamembran durch eine Calcium-abhängige Insertion und bildet Ionenkanäle. Durch einen Kalium-Efflux kommt es zur Depolarisation der Zytoplasmamembran. Der bakterielle Zelltod tritt schließlich durch eine Dysfunktion bei der Protein-, DNA- und RNA-Synthese auf.²

In einer aktuellen europäischen Studie wurde die in-vitro-Aktivität von Daptomycin gegenüber frisch isolierten grampositiven Keimen bestimmt. Insgesamt nahmen 81 Zentren europaweit zwischen Oktober 2004 und März 2005 teil, ca. 2900 Bakterienisolate wurden getestet. Daptomycin zeigte hohe Wirksamkeit, insbesondere gegen hochresistente Stämme von

Staphylokokken (MRSA) und Enterokokken (VRE). Die Wirksamkeit von Daptomycin war unabhängig von einer Resistenz gegenüber anderen Antibiotika. Nur 0,28 % der Bakterienisolate waren unempfindlich gegenüber Daptomycin. Daptomycin wurde als gute Alternative für die Therapie von Infektionen mit grampositiven Bakterien eingeschätzt.¹

Pharmakokinetische Eigenschaften

Daptomycin steht als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung. Die empfohlene Dosis für Erwachsene liegt bei 4 mg/kg KG einmal alle 24 Stunden für 7-14 Tage. Eine lineare Pharmakokinetik liegt in Dosen von bis zu 8 mg/kg bei einer Gabe als tägliche Einzeldosis bis zu sieben Tagen vor. Ab dem dritten Tag werden steady-state-Konzentrationen erzielt; die Halbwertszeit beträgt 8-9 Stunden.

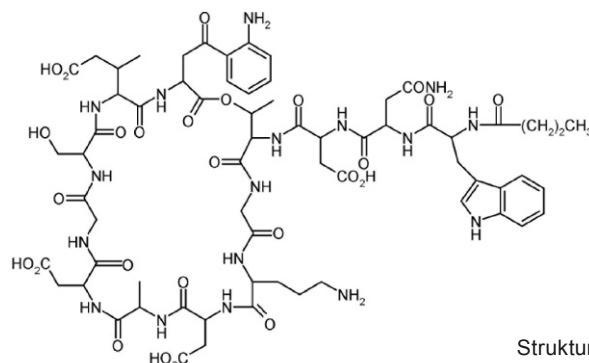
Eine orale Anwendung ist aufgrund der unzureichenden Resorption nicht möglich. Daptomycin verteilt sich hauptsächlich in stark vaskularisiertem Gewebe und passiert nur in geringem Maße die Bluthirn-, sowie die Plazentaschranke. Das Verteilungsvolumen liegt bei 0,11/kg.

In vitro konnte keine bzw. nur eine begrenzte Metabolisierung unter Beteiligung des CYP450-Systems nachgewiesen werden. Die Elimination von Daptomycin erfolgt vorwiegend unverändert renal. Eine aktive tubuläre Sekretion scheint nicht vorzuliegen, da die gleichzeitige Verabreichung mit Probenecid (PROBENECID) keine Auswirkungen auf die Kinetik von Daptomycin hat. Die Plasma-Clearance liegt bei etwa 7-9 ml/h/kg, die renale Clearance bei 4-7 ml/h/kg.³

Interaktionen

Wechselwirkungen in Verbindung mit dem CYP450-System sind durch Daptomycin nicht zu erwarten, da keine bzw. nur eine geringe Metabolisierung über diese hepatischen Enzyme erfolgt.

Aufgrund der überwiegend renalen Elimination von Daptomycin, muss bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die renale Filtration vermindern (nicht-steroidale Antirheumatika, COX-2 Hemmer), mit erhöhten Plasmaspiegeln von Daptomycin gerechnet werden. Auch pharmakodynamische Interaktionen sind aufgrund renaler additiver Wirkungen möglich.



Strukturformel Daptomycin

Eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die eine Myopathie auslösen können, sollte möglichst während der Therapie mit Daptomycin ausgesetzt werden, da in einigen Fällen deutlich erhöhte CPK-Werte und Einzelfälle von Rhabdomyolyse aufgetreten sind. Ist eine gleichzeitige Anwendung nicht zu vermeiden, sollten häufiger als einmal pro Woche die CPK-Werte (Creatinphosphokinase) kontrolliert werden und eine sorgfältige Überwachung der Patienten erfolgen.³

Therapeutische Wirksamkeit

In den DAP-SST-98-01 und DAP-SST-99-01 Studien wurden in Amerika, Südafrika, Europa, Australien und Israel die Sicherheit und Wirksamkeit von Daptomycin an 1092 Patienten untersucht. Insgesamt war Daptomycin gegen grampositive Erreger, inklusive Vancomycin- und Linezolid-resistente Stämme, hochaktiv. Im Vergleich zur Standardtherapie bei komplizierten Haut- und Gewebeeinfektionen waren 4 mg/kg KG Daptomycin pro Tag bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit gleichwertig.¹

Unerwünschte Wirkungen

Die Verträglichkeit von Daptomycin ist nach Ergebnissen der DAP-SST Studien mit der Referenzsubstanzen vergleichbar. Am häufigsten kam es zu Obstipation (6,2%), Übelkeit (5,8%), Reaktionen an der Injektionsstelle (5,8%) und Kopfschmerzen (5,4%).^{1,2}

Bei einer Dosierung von 3 mg/kg KG alle 12 h kam es in einer frühen Phase I-Studie zu einer reversiblen Erhöhung der CPK-Werte. Tierexperimentelle Studien zeigten, dass die Häufigkeit und Schwere dieser unerwünschten Wirkung mit dem Dosisintervall (2x pro Tag) in Verbindung standen.⁴ Obwohl eine Gabe von 4 mg/kg KG Daptomycin einmal pro Tag ähnlich gut verträglich ist wie die Therapie mit den Vergleichssubstanzen (z.B. Vancomycin oder β -Laktamantibiotika), kann es in seltenen Fällen zu erhöhten CPK-Werten kommen.^{1,5} Daneben können auch erhöhte Transaminasen-Werte bei den Patienten auftreten, die ebenfalls im Zusammenhang mit den Wirkungen auf die Skelettmuskulatur gesehen werden. Eine regelmäßige Überwachung der Patienten auf Anzeichen einer Myopathie und eine Kontrolle der CPK-Werte einmal pro Woche wird bei einer Therapie mit Daptomycin allgemein empfohlen.³

ZUSAMMENFASSUNG: Daptomycin (CUBICIN) ist der erste Vertreter einer neuen antibakteriell wirksamen Substanzklasse. Das Antibiotikum ist in Deutschland bisher zur Therapie schwerer Haut- und Weichgewebsinfektionen zugelassen. Die neue Struktur eines zyklischen Lipopeptids und auch der Wirkmechanismus unterscheiden die Substanz von bisherigen Antibiotika. Daptomycin weist eine hohe in-vitro-Aktivität gegen grampositive Bakterien auf, und auch multiresistente grampositive

Problemkeime (MRSA, VRE, Linezolid-resistente Erreger) sind sensibel. Daptomycin wird einmal täglich intravenös appliziert und hauptsächlich renal eliminiert. Die Verträglichkeit war während der klinischen Prüfung ähnlich wie die der Vergleichsantibiotika. Es wird eine genaue Überwachung der Patienten und eine mindestens einmal wöchentliche Kontrolle der CPK-Werte empfohlen. Insgesamt kann Daptomycin als wichtige Bereicherung bei der Therapie von schweren Haut- und Weichgewebsinfektionen, insbesondere durch grampositive Problemkeime, eingestuft werden.

1. ARBEIT, R.D. et al.
Clin Infect Dis 2004; 38: 1673 - 1681
2. LA PLANTE, K.L. und RYBAK M.J.
Expert Opin Pharmacother 2004;
5: 2321 - 2331
3. Fachinfo CUBICIN,
Chiron Corporation Limited, Februar 2006
4. OLESON, F.B. jr. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2000;
44: 2948 - 2953
5. PAPADOPOULOS, S. et al.
Clin Infect Dis 2006; 42: 108 - 110

Vakzination

Kein Guillain-Barré-Syndrom nach Impfungen

Bedenken hinsichtlich ungewöhnlicher Nebenwirkungen nach Impfungen sind immer noch sowohl bei Ärzten wie auch bei Patienten weit verbreitet. Autoren aus London analysierten 253 allgemeinmedizinische Praxen in den Jahren 1992 bis 2000 mit insgesamt 1,8 Mio. registrierten Patienten bezüglich einer impfbedingten Unverträglichkeitsreaktion. Besonders aufmerksam wurde die akute Manifestation eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS) beobachtet und ein möglicher Zusammenhang mit einer vorangegangenen Impfung in den letzten 42 Tagen vor der Erkrankung geprüft. Insgesamt wurden 228 akute Guillain-Barré-Syndrome erfasst (107 Frauen und 121 Männer). Eine altersspezifische erhöhte Inzidenz per 100.000 Personen lag bei den Männern zwischen 65 und 74 Jahren, bei den Frauen bewegte sich dieser altersspezifische Erkrankungsgipfel zwischen 75 und 84 Jahren. Sieben Erkrankungen (3,1%) traten innerhalb von 42 Tagen nach der Impfung auf, davon drei Erkrankungen nach einer Influenza-Vakzination. Die restlichen 221 Erkrankungen waren nicht mit einer Impfung assoziiert. Das adjustierte relative Risiko innerhalb von 42 Tagen nach einer Impfung ein GBS zu entwickeln, war nicht erhöht (1,03; 95% CI, 0,48 - 2,18).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese umfangreiche Studie konnte zeigen, dass nach einer Routineimpfung kein oder nur ein sehr minimales Risiko, ein Guillain-Bar-

ré-Syndrom zu entwickeln, existiert. Allerdings müsste zur präzisen Berechnung auch eines geringen Risikos eine noch größere Studie mit mehr Patienten durchgeführt werden.

HUGHES, R.A. et al.
Arch Intern Med 2006; 166: 1301 - 1304

Verminderte Pneumokokken-Kolonisation nach konjugierter Vakzine

Nach der Einführung der Routineimpfung mit der konjugierten Pneumokokken-Vakzine (PREVENAR) im Kleinkindalter im Jahr 2000 in den USA ist es nachfolgend zu einer eindrucksvollen Abnahme von Pneumonien nicht nur im Kindesalter sondern auch bei den Eltern und Großeltern der Kinder gekommen. Zugleich konnte auch eine Verminderung der Penicillin-Resistenz der dominierenden Pneumokokken-Serotypen registriert werden. Vermutet wurde als Erklärung für diese Effekte, dass durch die Impfung mit dem konjugierten Pneumokokken-Impfstoff die oropharyngeale Kolonisation bei den erwachsenen Familienangehörigen reduziert wird. In den Jahren 1998 bis 2004 wurde in einer fortlaufenden Studie in Alaska in acht Dörfern diesem möglichen Effekt nachgegangen. Seit dem Jahr 1998 sammelten die Autoren in Alaska insgesamt 15598 oropharyngeale Abstriche und bestimmten die Serotypen der gefundenen Pneumokokken sowie deren Antibiotikaresistenz vor und nach Einführung der Pneumokokkenimpfung. Die Anzahl der Erwachsenen, die mit den sieben im Impfstoff vorhandenen Serotypen kolonisiert waren, sank von im Mittel 28% in den Jahren 1998 bis 2000 auf 4,5% im Jahr 2004. Gleichfalls sank auch der Anteil der Penicillin-resistenten Pneumokokken von im Mittel 13% in den Jahren 1998 bis 2000 auf 6% im Jahre 2004. Allerdings stieg der Prozentsatz der Isolate mit intermediärer Empfindlichkeit gegenüber Penicillin (MHK 0,12 bis 1,0 mg/l) von 12% in den Jahren 1998 bis 2000 auf 19% im Jahr 2004 an. Erwachsene waren häufiger mit einem Pneumokokken-Serotyp der Vakzine kolonisiert, wenn sie mit einem Kind unter fünf Jahren zusammen lebten oder mit einem Kind, das keine Pneumokokkenimpfung erhalten hatte.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Einführung der Routineimpfung mit der konjugierten Pneumokokkenvakzine (PREVENAR) im Kleinkindalter hat zu einer eindrucksvollen Senkung von invasiven Pneumokokken-Infektionen nicht nur im Kindesalter sondern auch bei Eltern und Großeltern geführt. In der vorgelegten Studie konnte demonstriert werden, dass offensichtlich die starke Reduktion der oropharyngealen Kolonisation mit Pneumokokken im Erwachsenenalter für diese Effekte verantwortlich ist.

HAMMITT, L.L. et al.
J Infect Dis 2006; 193: 1487 - 1494

Resistenz

Nomenklatur der β -Laktamasen

In jedem Jahr werden zahlreiche neue β -Laktamasen entdeckt, also Enzyme, die in der Lage sind, β -Laktamantibiotika zu hydrolysieren und die damit dem produzierenden Mikroorganismus die Möglichkeit der Resistenzentwicklung geben. So wurde unlängst ein neues Enzym aus *Pandoraea pnomenus* beschrieben, das als OXA-62 bezeichnet wird und das neben Oxacillin (INFECTOSTAPH u.a.) auch Imipenem (ZIENAM) und andere β -Laktamantibiotika inaktivieren kann. Ceftazidim (FORTUM) und andere Cephalosporine werden von diesem Enzym dagegen nicht zerstört. Das produzierende Bakterium besitzt Ähnlichkeit mit *Burkholderia cepacia* und wurde von einem Patienten in Hannover (Deutschland) mit zystischer Fibrose isoliert.¹

Die Nomenklatur der β -Laktamasen hat sich im Laufe der Jahrzehnte, die seit der ersten Beschreibung solcher Enzyme vergangen sind, mehrfach geändert. Die jeweilige Bezeichnung orientierte sich an den Substraten, an der Proteinstruktur, an dem produzierenden Bakterienstamm oder auch an dem Namen des Patienten, bei dem der Erreger isoliert worden war. Zur Zeit sind mehrere Enzymfamilien bekannt, die eine unterschiedliche Zahl von Mitgliedern besitzen. So gibt es z. B. 150 TEM-Enzyme, die ursprünglich benannt wurden nach Temoneira, dem Namen des ersten Patienten, bei dem ein entsprechender Erreger isoliert wurde. Insgesamt 88 OXA-Enzyme sind beschrieben worden, die unter anderem Oxacillin inaktivieren. Nicht selten werden mehrere Bezeichnungen für eine spezielle β -Laktamase parallel benutzt. So bezeichnet die Abkürzung TEM-24 das gleiche Enzym, wie CAZ-6, womit darauf hingewiesen wird, dass

diese β -Laktamase Ceftazidim hydrolysieren kann. In Form von übersichtlichen Tabellen wurde nun eine "Übersetzungshilfe" publiziert, die eine rasche Orientierung in dieser komplexen Materie ermöglicht. Die Originalarbeit erläutert etwa 150 Abkürzungen, einige wenige Beispiele wurden in der untenstehenden Tabelle zusammengestellt.² Gleichzeitig wird auf Seiten im Internet verwiesen, in denen ebenfalls weitere Detailinformationen zu β -Laktamasen angeboten werden (www.lahey.org/studies).

ZUSAMMENFASSUNG: Angesichts der rasch wachsenden Zahl von neu entdeckten β -Laktamasen sind Übersichtsarbeiten nützlich, die auch dem nicht spezialisierten Infektiologen eine Orientierung erlauben. Dies wird unter anderem durch eine aktuelle Publikation von G. A. Jacoby und weitere Informationen im Internet ermöglicht.

- SCHNEIDER, I. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2006;
50:1330 - 1335
- JACOBY, G.A.
Antimicrob Agents Chemother 2006;
50: 1123 - 1129

Ceftazidim-Resistenz von Klebsiellen klinisch bedeutsam

Klebsiella pneumoniae ist ein häufiger Erreger von ernstesten nosokomialen Infektionen wie beatmungsassoziierten Pneumonien, komplizierten Harnwegsinfektionen und Sepsis. *K. pneumoniae*-Stämme haben in den letzten Jahren eine vermehrte Resistenz gegenüber Cephalosporinen durch die Plasmid-gebundene Produktion von Breitspektrum-Betalaktamasen (ESBL) erlangt. Im Jahre 2003 waren 43% der *K. pneumoniae*-Isolate auf nordamerikanischen Intensivstationen resistent gegenüber Breitspektrum-Cephalosporinen. In einer Studie aus der Universitätsklinik in Durham in North Carolina (USA) wurde analysiert, welche klinische Bedeutung septische Erkrankungen mit multiresistenten Klebsiellen haben. Zwischen Januar 1995 und Juni 2003 konnten insgesamt 779 Patienten mit einer *K. pneumoniae*-Sepsis identifiziert werden. 60 (7,7%) dieser Patienten hatten in ihren Blutkulturen Klebsiellen mit einer Resistenz gegenüber Ceftazidim (FORTUM u.a.). 43 (72%) dieser Infektionen waren nosokomial entstanden. Die Pulsfeldgelelektrophorese wies bei 17 Patienten (28%) einen identischen Stamm nach. 26 (43%) der betroffenen Patienten verstarben innerhalb des Krankenhauses. Die Mehrzahl dieser Patienten litt an schweren Grunderkrankungen, 30 Patienten (50%) wiesen Tumorerkrankungen auf und 49 (82%) der Patienten hatten eine antibiotische Behandlung vor dem Nachweis der Sepsis durch Klebsiellen erhalten. 17 (28%) lagen zum Zeitpunkt der Infektionsmanifestation auf der Intensivstation. Bei einem Vergleich der verstorbenen Patienten mit den Überlebenden ergab sich kein Unterschied bezüglich der demographischen Daten, der klinischen Parameter und anderer antimikrobieller

Sensibilitätskriterien. Nur 43 Patienten (72%) erhielten eine wirksame Behandlung innerhalb von fünf Tagen nach Beginn der Klebsiellen-Sepsis. In der Multivarianz-Analyse stellte sich die Verzögerung einer effektiven Therapie für mehr als 72 Stunden nach der Diagnose der Klebsiellen-Bakteriämie als ein unabhängiger prognostischer Faktor bezüglich eines tödlichen Verlaufes dar (Odds Ratio: 3,32).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Sepsis verursacht durch Ceftazidim (FORTUM u.a.)-resistente *Klebsiella pneumoniae*-Stämme war in dieser hochrangigen Universitätsklinik mit einer Letalität von 43% verbunden. Dieses Ergebnis sollte Anlass sein, in der empirischen Anfangsbehandlung eine ESBL-produzierende Bakterienflora bei derartigen Risikopatienten mit zu berücksichtigen.

- ANDERSEN, D.J. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2006;
50: 1715 - 1720

Carbapenem-resistente Klebsiellen

Enterobakterien, die gegenüber Carbapenemen resistent sind, kommen selten vor. Um so bemerkenswerter sind Berichte aus den USA, in denen zunehmend häufiger Stämme von *Klebsiella pneumoniae* beschrieben werden, die nicht durch Carbapeneme erfasst werden. Die Resistenz wird vermittelt durch eine Carbapenemase (KPC), die auch andere β -Laktamantibiotika hydrolysieren kann. Das Enzym unterscheidet sich von den Metallo- β -Laktamasen, die divalente Kationen als Kofaktoren benötigen. Das erste Enzym (KPC-1) wurde im Jahr 2001 in North Carolina identifiziert; im Laufe der nächsten Jahre wurden ähnliche Meldungen von Infektiologen aus Städten von der Ostküste der USA publiziert. Ärzte aus Albany, New York, beschrieben detailliert die Fälle von drei Patienten, bei denen KPC-2-bildende, resistente *K. pneumoniae*-Stämme isoliert wurden. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Meropenem (MERONEM) lagen bei 3 mg/l, die MHK-Werte von Ertapenem (INVANZ) betragen >8,0 mg/l. Alle Patienten überlebten die Infektionen, jedoch waren langfristige stationäre Behandlungen erforderlich.

- LOMAESTRO, B.M. et al.
Clin Inf Dis 2006; 43:e26-e28 (online)

Resistenz von Gonokokken beachten

In Südwestdeutschland wurden vom Juli 2004 bis zum Juni 2005, speziell in Stuttgart und Heidelberg, 65 Stämme von *N. gonorrhoeae* von Patienten mit unkomplizierter Infektion isoliert. Es handelte sich um 56 männliche Patienten und neun Frauen mit einem mittleren Lebensalter von 34 Jahren. Sämtliche männliche Patienten klagten über Dysurie und/oder urethrale Sekretion, hingegen wiesen nur drei Frauen eine vermehrte vaginale Sekretion auf. Sämtliche 65 *N. gonorrhoeae*-Isolate wurden

Abkürzung für die Bezeichnung der β -Laktamase (Beispiele)	Herkunft der Bezeichnung
ABA	<i>Acinetobacter baumannii</i>
BIL	Name des Patienten (Bilal)
BlaB	β -Laktamase der Klasse B
CARB	hydrolysiert Carbenicillin
CAZ	hydrolysiert Ceftazidim
CKH	Name der Erstbeschreiber (C. Kunugita, A. Hyodo)
CTX	hydrolysiert Cefotaxim
IMI	hydrolysiert Imipenem
KOXY	isoliert aus <i>Klebsiella oxytoca</i>
MET	Metallo- β -Laktamase
P99	aus <i>E. cloacae</i> , Stamm P99
PSE	<i>Pseudomonas</i> -spezifisches Enzym
SAR	entdeckt in Südafrika
SIM	Seoul Imipenemase
YOU	entdeckt im Youville Krankenhaus

mittels E-Test hinsichtlich ihrer Sensibilität untersucht. 14 der Stämme (21,5%) erwiesen sich als resistent (MHK > 2 mg/l) gegenüber Penicillin (diverse Handelsnamen), 19 (29,2%) waren resistent (MHK > 2 mg/l) gegenüber Tetracyklinen und 31 (47,7%) waren resistent (MHK > 1,0 mg/l) gegenüber Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.). Fünf Stämme wiesen eine minimale Hemmkonzentration gegenüber Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) von > 1,0 mg/l auf (7,7%). Sämtliche Isolate waren empfindlich gegenüber Cefixim (CEPHORAL u.a.), Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) sowie Spectinomycin (STANILO). Elf der 65 Patienten wurden nicht erfolgreich behandelt, wobei vorwiegend Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.) sowie Ciprofloxacin eingesetzt worden war.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die vorliegenden Untersuchungen können aufgrund der begrenzten Keimzahl nur als Pilotstudie bewertet werden. Dennoch sollten sie Anlass sein, auch in anderen deutschen Regionen die Resistenz von Gonokokken zu überprüfen, um möglicherweise die bisherigen Therapieempfehlungen zu korrigieren.

ENDERS, M. et al.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;
25: 318 - 322

Plasmid-vermittelte Chinolonresistenz bei Salmonellen

Lange Zeit herrschte die Vorstellung, dass die Gene der Fluorchinolon-Resistenz nur auf bakteriellen Chromosomen und nicht auf Plasmiden vorhanden seien. Erst 1998 wurde ein Plasmid bei *Klebsiella pneumoniae* gefunden, das diesem Erreger eine Resistenz gegen Chinolone verlieh. Das Gen *qnrA* ist mit anderen Resistenzgenen assoziiert, so dass bei einer Weitergabe des genetischen Materials die Erreger gleichzeitig resistent gegen β -Laktamantibiotika werden. In den USA wurden in einer aktuellen Studie insgesamt 335 Stämme von *Salmonella enterica* auf die Anwesenheit dieses Gens hin untersucht.¹ Es konnte insgesamt bei zehn Isolaten nachgewiesen werden; bei sieben Stämmen handelte es sich um *S. bertha*, und damit um einen Serotyp, der bei Puten und anderen Geflügelarten vorkommt. Auch in Deutschland konnte bei einem Stamm von *S. enterica* neben chromosomal lokalisierten Resistenzgenen (*gyrA*) ein Plasmid-kodiertes Gen (*qnrS*) nachgewiesen werden.² Da bereits die Resistenzentwicklung bei *Campylobacter* Spezies mit dem Einsatz von Fluorchinolonen in der Geflügelhaltung in Verbindung gebracht wurde, ist diese Verwendung von Enrofloxacin (BAYTRIL) seit Juli 2005 in den USA nicht mehr zugelassen. Allerdings wird das Chinolon in anderen Veterinärbereichen nach wie vor eingesetzt. Die Autoren der aktuellen Untersuchung sehen im Zusammenhang mit ihren Untersuchungsergebnissen das Risiko einer Verbreitung dieser Erreger über Nahrungsmittel und damit eine Gefährdung der Verbraucher.

1. GAY, K. et al.
Clin Inf Dis 2006; 43:297 - 304

2. KEHRENBURG, C. et al.
J Antimicrob Chemother 2006; 58:18 - 22

Pilzinfektionen

Invasive Candidiasis: Neuer Therapieansatz mit Antikörper gegen Heat-Shock-Protein

Die invasive Candida-Infektion bei immun-gestörten Patienten hat eine hohe Letalitätsrate zwischen 15 und 49 %. Lipid-assoziierte Formulierungen von Amphotericin B werden vermehrt bei dieser Indikation eingesetzt, die verfügbaren Substanzen sind u.a. Abelcet (ABELCET) oder Ambisome (AMBISOME). In der Monotherapie mit anderen Antimykotika sind jedoch die klinischen Ergebnisse insgesamt enttäuschend und liegen in der Regel unter 50 %. Dementsprechend besteht ein erheblicher Bedarf, neue therapeutische Ansätze bei dieser Infektion zu entwickeln. Mycograb (in Deutschland noch nicht zugelassen) ist ein humaner rekombinanter monoklonaler Antikörper gegen das Heat-Shock-Protein 90. Dieses Protein ist Bestandteil der Zellwand der Pilze und wird als „Achillesferse“ der Pilze beschrieben. Es ist aus experimentellen Studien bekannt, dass die Gegenwart von endogenen Antikörpern gegen dieses Protein eng korreliert mit dem positiven Behandlungserfolg bei Patienten einer invasiven Candidiasis, soweit diese mit Amphotericin B zusätzlich behandelt wurden. In der vorliegenden Studie wurden in Europa und in den Vereinigten Staaten insgesamt 139 Patienten mit einer gesicherten invasiven Candida-Infektion entweder mit Abelcet (5 mg/kg täglich) oder Ambisome (3 mg/kg täglich) über mindestens zehn Tage behandelt. Zusätzlich wurde in einem doppelblinden Design jeweils einer Hälfte der Patienten Mycograb (1 mg/kg) oder Placebo alle 12 Stunden über fünf Tage verabreicht. In der „Intention to treat“ Analyse konnten letztlich 117 Patienten eingeschlossen werden, davon 56 in der Mycograb-Kombinationsgruppe und 61 in der Placebo-Gruppe. Der primäre Endpunkt der Studie war eine Bewertung am Tag 10 der Behandlung, wobei sowohl ein klinischer Erfolg als auch eine kulturell gesicherte Beseitigung der Candida-Erreger gefordert wurden. Ein derartiger Gesamterfolg am Tag 10 wurde bei 29 von 61 Patienten in der Amphotericin B plus Placebo-Gruppe (48 %) beobachtet, während 47 von 56 Patienten (84 %) in der Mycograb-Kombinations-Behandlungsgruppe diesen Erfolg aufwiesen. Auch Subgruppen-Analysen wie z.B. der klinische Erfolg alleine (52 % versus 86 %), der mykologische Erfolg (54 versus 89 %), die Candida-bedingte Letalität (18 % versus 4 %), zeigten eine signifikante Überlegenheit der kombinierten Therapie. Hinsichtlich der Unverträglichkeitsreaktionen bestanden keine Unterschiede zwischen den beiden Therapiear-

men, lediglich hypertensive Episoden traten in der Mycograb-Gruppe mit 7,4 % versus 2,9 % in der Placebo-Gruppe signifikant häufiger auf.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Wie die Studienergebnisse gezeigt haben, stellt Mycograb als Antikörper gegen Heat-Shock-Protein 90 einen neuen Ansatz in der Therapie von invasiven Candida-Infektionen dar. Diese Substanz imitiert den natürlichen Abwehrmechanismus des Menschen, wobei diese Antikörper nicht direkt eine antimykotische Wirkung ausüben, sondern die Pilzelle empfindlicher für die antibiotische Therapie machen.

PACHL, J. et al.
Clin Infect Dis 2006; 42: 1404 - 1413

Interaktionspotenzial der Azolantimykotika

Azolantimykotika entfalten ihre inhibitorische Wirkung auf die Pilzzellen durch Hemmung des Enzyms CYP51A1. Dieses pilzspezifische Enzym ist an der Synthese des Zellmembranbestandteils Ergosterol aus Lanosterol beteiligt. Obwohl eine weitgehende Spezifität der inhibitorischen Wirkung erreicht wurde, weisen alle bisher verfügbaren Azolantimykotika auch gegenüber den Cytochromen des menschlichen Organismus eine Hemmwirkung auf. Einige Derivate, wie zum Beispiel Itraconazol (SEMPERA u.a.), sind darüber hinaus auch als Inhibitoren des P-Glycoproteins (PGP) bekannt geworden. Aus diesen Eigenschaften resultieren klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen, wenn Azole zusammen mit anderen Medikamenten verabreicht werden, die ebenfalls über Cytochrome verstoffwechselt werden oder ein Substrat für das Transportprotein PGP sind. Bei jedem Beginn einer Azol-Therapie muss die Begleitmedikation hinsichtlich möglicher Interaktionsrisiken kritisch betrachtet werden. Ebenso bedeutsam ist die erneute Anpassung der Dosierungen nach Absetzen des Azols. Dabei muss die individuelle Variabilität der Interaktionen beachtet werden, d. h. eine genaue Beobachtung des Patienten und ein eventuelles Drug-Monitoring der gleichzeitig gegebenen Medikamente sind angezeigt.¹ Eine deutliche Reduktion der Ciclosporin (SANDIMMUN u.a.)-Spiegel wurde beschrieben, nachdem das zuvor gleichzeitig und kontinuierlich gegebene Voriconazol abgesetzt wurde.²

Ein aktuelles Beispiel wird von Autoren aus Belgien berichtet, die eine Interaktion zwischen Voriconazol (VFEND) und dem Immunsuppressivum Tacrolimus (PROGRAF) bei einem Patienten nach Nierentransplantation beschreiben. Trotz reduzierter Dosierung entwickelte der 69-jährige Patient neuro- und nephrotoxische Symptome, die durch die erhöhten Spiegel von Tacrolimus erklärbar waren. Eine deutliche Dosisreduktion von zuvor 1,5 mg pro Tag auf 0,5 mg Tacrolimus alle drei Tage führte zu einer Besserung der Symptomatik. Es wird darauf hingewiesen, dass die Interaktion in diesem Fall deutlicher ausfiel, als in den Informationen des

Wirkungen von Azolen auf Cytochrom P450 –Enzyme				
Effekt / Enzym	Azol			
	Flu	Itr	Pos	Vor
Inhibitor • 2C19 • 2C9 • 3A4	+			+++
	++	+		++
	++	+++	+++	++
Substrat • 2C19 • 2C9 • 3A4				+++
				+
		+++		+

Flu = Fluconazol; Itr = Itraconazol,
Pos = Posaconazol; Vor = Voriconazol
+ = minimale Aktivität; ++ = mittlere Aktivität;
+++ = ausgeprägte Aktivität

Herstellers angegeben. Dies könnte durch die individuelle Variabilität dieser Effekte erklärt werden.³

Das Potenzial der einzelnen Azole zur Hemmung der Cytochrom-Isoenzyme unterscheidet sich, wie aus der Tabelle hervorgeht. Sowohl Voriconazol als auch Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) sind demnach Inhibitoren des Isoenzym 2C19, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß. Alle hemmen das für den Arzneimittelmetabolismus besonders wichtige Enzym CYP3A4, wobei das Potenzial zur Inhibition besonders ausgeprägt ist bei Itraconazol und Posaconazol (NOXAFIL).⁴

FOLGERUNG DER AUTOREN: Azole sind wertvolle Arzneimittel zur antimykotischen Therapie. Beachtet werden muss jedoch das bei allen Wirkstoffen dieser Gruppe vorhandene Interaktionspotenzial. Dies macht eine Dosisanpassung der gleichzeitig verabreichten Medikamente notwendig, sowohl bei Beginn als auch am Ende der Azoltherapie. Dabei sind die Unterschiede im Interaktionspotenzial der einzelnen Azole hinsichtlich der primär inhibierten Isoenzyme und die individuelle Variabilität der Effekte zu beachten.

- SHAKERI-NEJAD, K., STAHLMANN, R.
Expert Opin Pharmacother 2006; 7: 639 - 651
- GROLL, A.H. et al.
J Antimicrob Chemother 2004; 53: 113 - 114
- KUYPERS, D.R. et al.
Transplantation 2006; 81: 1750 - 1752
- DODDS ASHLEY, E.S. et al.
Clin Inf Dis 2006; 43 (Suppl 1): S28 - S39

Interaktion zwischen Ibuprofen und Antimykotika beachten

Ibuprofen (AKTREN u.a.) ist ein nicht-selektiver Inhibitor der Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2 und wird weltweit rezeptfrei als Analgetikum eingesetzt. Ibuprofen liegt zumeist als eine racemische Mischung aus R-(-) und S-(+)-Ibuprofen vor, wobei das S-(+)-Enantiomer

die überwiegende pharmakologische Aktivität enthält. Nach oraler Einnahme werden 60 % der R-(-)-Form in das S-Enantiomer umgewandelt. Der überwiegende Eliminationsweg für Ibuprofen läuft über eine Hydroxylierung mit Beteiligung von Cytochrom-P450-Enzymen in der Leber. In einer Interaktionsstudie aus Finnland erhielten 12 gesunde männliche Probanden jeweils eine Einzeldosis von 400 mg Ibuprofen entweder alleine oder zusammen mit Voriconazol (VFEND) in einer Dosis von 400 mg zweimal täglich am ersten Tag gefolgt von 200 mg zweimal täglich am zweiten Tag bzw. eine Gabe von Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) in einer Dosis von 400 mg am ersten Tag und 200 mg einmal täglich am zweiten Tag. Ibuprofen wurde eine Stunde nach Einnahme der letzten Dosis von Voriconazol bzw. Fluconazol verabreicht. Plasmakonzentrationen der beiden Enantiomeren von Ibuprofen wurden über 24 Stunden bestimmt. Bei der kombinierten Gabe mit Voriconazol ergab sich eine Erhöhung der Plasmakonzentrationszeitkurve (AUC) des S-(+)-Ibuprofens auf 205 % im Vergleich zu der Kontrollmessung ohne Antimykotikum; die mittlere Spitzenkonzentration im Plasma lag bei 122 % des entsprechenden Kontrollwertes. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit des Ibuprofens wurde von 2,4 auf 3,2 Stunden signifikant verlängert. In der Kombinationsstudie mit Fluconazol erhöhte sich der mittlere AUC-Wert für das S-(+)-Ibuprofen auf 183 % der Kontrollgruppe und auch die mittlere Spitzenkonzentration lag bei 116 % im Vergleich zum Kontrollwert. Keine wesentlichen Effekte von Voriconazol und Fluconazol konnten dagegen auf die pharmakokinetischen Parameter des R-(-)-Ibuprofens festgestellt werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Voriconazol (VFEND) und Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) erhöhen bei gemeinsamer Gabe mit Ibuprofen (AKTREN u.a.) die AUC-Werte für S-(+)-Ibuprofen um den Faktor 2 bzw. 1,8. Dieses dürfte durch die Verminderung des Cytochrom P450 2C9-vermittelten Metabolismus des S-(+)-Ibuprofens zu erklären sein. Bei einer notwendigen Therapie mit dem Cyclooxygenase-Inhibitor und Analgetikum Ibuprofen mit den Antimykotika Voriconazol oder Fluconazol sollte die Ibuprofen-Dosis deutlich reduziert werden.

HYNNINEN, V.V. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2006;
50: 1967 - 1972

Bioverfügbarkeit von Posaconazol bei gleichzeitiger Gabe eines Nahrungsergänzungsmittels

Das Azol-Antimykotikum Posaconazol (NOXAFIL) steht seit kurzem zur Therapie von systemischen Pilzinfektionen zur Verfügung. Es wird vor allem bei solchen Mykosen empfohlen, die nicht auf die Therapie mit anderen Antimykotika angesprochen haben (vgl. www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/posaconazol). Dies ist zum Beispiel der Fall

bei hämatologischen Patienten mit invasiven Fusarium-Infektionen. Bei einer Therapie mit Amphotericin B (AMPHOTERICIN B) muss bei diesem Erreger mit einem Versagen der Behandlung bei mehr als Zweidrittel der Patienten gerechnet werden. Eine aktuelle Auswertung von Daten aus der klinischen Prüfung der Substanz zeigte, dass eine Behandlung mit Posaconazol bei jedem zweiten Patienten mit Fusarium-Infektion erfolgreich war. Allerdings wurde das klinische Ergebnis auch erheblich dadurch bestimmt, ob die Neutropenie der Patienten reversibel war oder nicht. Weitere Studien sind notwendig, um die Wirksamkeit der Substanz bei dieser Indikation genauer beurteilen zu können.¹

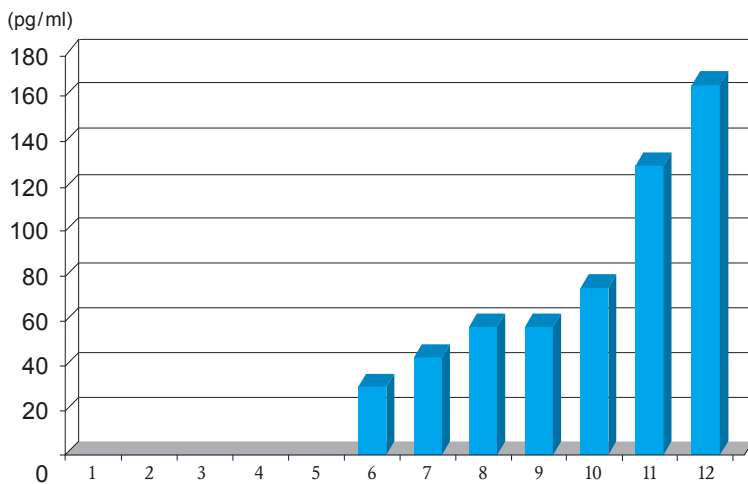
Das Präparat steht nicht zur parenteralen Gabe zur Verfügung. Auch schwerkranke Patienten müssen daher oral mit der handelsüblichen Suspension behandelt werden. Da die Resorption des Azols aus dem Magendarmtrakt wesentlich durch Nahrung beschleunigt wird, sollte die Einnahme nicht nüchtern erfolgen. Bei gesunden Erwachsenen wurde in den USA der Einfluss eines gleichzeitig gegebenen Nahrungsergänzungsmittels („Boost Plus“, Mead Johnson) auf die Bioverfügbarkeit von Posaconazol untersucht. Es wurden 240 ml des flüssigen Präparates gegeben, dies entspricht 360 kcal, von denen ein Drittel aus dem Fettanteil (14 g) der Zubereitung stammen. Die maximale Konzentration des Antimykotikums im Plasma der Teilnehmer wurde nach 4-5 Stunden gemessen und war fast dreimal höher bei gleichzeitiger Einnahme mit dem Nahrungsergänzungsmittel, als bei nüchterner Einnahme (355 vs. 121 µg/l). Die Eliminationshalbwertszeit war praktisch unverändert (ca. 27 h), es konnte aber eine Steigerung der Bioverfügbarkeit um das 2,6-fache berechnet werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Posaconazol (NOXAFIL) kann auch bei Infektionen durch Fusarium-Arten angewandt werden. Die Bioverfügbarkeit des Antimykotikums wird durch gleichzeitig gegebene Nahrung oder Nahrungsergänzungsmittel deutlich gesteigert.

- RAAD, I.I. et al.
Clin Infect Dis 2006; 42: 1398 - 1403
- SANSONE-PARSONS, A. et al.
Antimicrob. Agents Chemother. 2006;
50: 1881 - 1888

Toxizität von Amphotericin B

Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen und andere unerwünschte Wirkungen sind als Komplikationen einer Behandlung mit Amphotericin B (AMPHOTERICIN B u.a.) gut bekannt. Obwohl es Hinweise darauf gibt, dass die typische Nebenwirkungssymptomatik durch die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, wie TNF- α und Interleukin-1 β hervorgerufen wird, sind die Wirkungen des Antimykotikums bei gesunden Probanden bisher nicht systematisch untersucht worden. Auch hinsichtlich der

TNF- α -Konzentration bei 12 Probanden nach Infusion von Amphotericin B

TNF- α war bei fünf Probanden nicht messbar, bei den anderen sieben Teilnehmern lagen die Konzentrationen zwischen 26 und 161 pg/ml. Symptome wie Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Kopfschmerzen traten vor allem bei Probanden mit höheren Konzentrationen auf.

modifiziert nach PAI, M.P. et al., 2005

wichtigsten unerwünschten Wirkungen des Präparates, der Nephrotoxizität, gibt es nach wie vor keine genauen Kenntnisse über den zugrunde liegenden Mechanismus. Eine systematische Studie wurde daher an 12 gesunden Freiwilligen durchgeführt, um die Ursachen der Unverträglichkeitsreaktionen genauer zu untersuchen. Allen Teilnehmern der Studie wurde das Arzneimittel in konventioneller Zubereitung und nach Gabe der üblichen Prämedikation in Form von Paracetamol (diverse Warenzeichen), Diphenhydramin (diverse Warenzeichen) und physiologischer Kochsalzlösung intravenös verabreicht. Die Dosierung betrug 0,25 mg/kg. Bei sechs Probanden kam es zu den charakteristischen Nebenwirkungen, die eindeutig mit einem erhöhten TNF- α -Spiegel assoziiert waren, ein Zusammenhang mit den Interleukin- β -Spiegeln konnte dagegen nicht festgestellt werden. Die Konzentrationen von TNF- α im Plasma waren sehr variabel: bei den Probanden ohne Symptomatik lagen sie unter der Nachweisgrenze von 1,6 pg/ml, bei den Teilnehmern mit unerwünschten Reaktionen schwankten die Konzentrationen des Zytokins zwischen 26 und 161 pg/ml (s. Abbildung). Ähnlich variabel war die Reduktion des renalen Plasmaflusses, der vor und nach der Infusion bestimmt wurde. Der Rückgang lag bei den männlichen Teilnehmern im Mittel bei $15,7 \pm 8,1\%$ und war damit signifikant verändert. Bei den sechs Frauen war die Variabilität noch ausgeprägter, der Unterschied zu den Ausgangswerten war in diesem Fall nicht signifikant. Ein geschlechtsabhängiger Unterschied zeigte sich auch bei der Veränderung des Enzyms Glutathion-S-Transferase im Urin: während sich bei den Männern ein vorübergehender Anstieg um etwa das Vierfache zeigte, blieb dieses Enzym bei den Frauen unverändert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Infusion von Amphotericin B (AMPHOTERICIN B u.a.) führte bei gesunden

Probanden zu einer Reduktion des renalen Plasmaflusses, zu einer Zunahme der Glutathion-S-Transferase im Urin und zu einer erhöhten Konzentration von TNF- α im Blut. Die Veränderungen waren interindividuell sehr variabel und zeigten zum Teil eine Geschlechtsabhängigkeit. Die genannten Parameter eignen sich als Marker zur Untersuchung subklinischer Veränderungen bei einer Therapie mit Amphotericin B.

PAI, M.P. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2005;
49: 3784 - 3788

Aminoglykoside

Sind Aminoglykosid-Antibiotika notwendig in der Endokarditis-Therapie?

Die Mehrzahl der bakteriellen Endokarditiden werden durch grampositive Erreger wie Streptokokken, Enterokokken oder Staphylokokken verursacht. Betalaktam-Antibiotika sind die vorwiegenden Mittel der Wahl bei dieser Infektion und werden zumeist auf der Basis von Laborergebnissen mit Aminoglykosid-Antibiotika kombiniert. Diese Laboraten deuten auf einen partiellen oder kompletten Synergismus gegen eine Vielzahl der Endokarditis-Erreger in Kombination eines Betalaktam-Antibiotikums mit einem Aminoglykosid hin. In einer Metaanalyse wurde der Frage nachgegangen, ob eine derartige Kombination zu besseren klinischen Ergebnissen führt und wie die nephrotoxischen Nebenwirkungen der Aminoglykosid-Antibiotika zu beurteilen sind. Die Autoren analysierten mehrere prospektive Studien aus den führenden Datenbanken. Bezüglich der Therapie einer Enterokokkenendokarditis konnten keine Studien mit einer Betalaktam-Monotherapie gefunden werden. Üblicherweise wird hier immer in

Kombination behandelt. Hinsichtlich einer S. aureus-Endokarditis wurden vier auswertbare Studien gefunden, hingegen nur eine Studie zur Streptococcus viridans-Endokarditis; insgesamt handelte es sich um 261 Patienten. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Betalaktam-Monotherapie und einer Kombination aus einem Betalaktam mit einem Aminoglykosid bezüglich der Letalität, des Behandlungserfolgs oder eines Rezidivs der Endokarditis. Nephrotoxische Reaktionen traten signifikant seltener im Therapie-Arm mit einer Betalaktam-Monotherapie auf als mit der Kombinationsbehandlung. Auch bei der getrennten Analyse der vier Studien zur Staphylokokken-Endokarditis ergaben sich keine Unterschiede bezüglich der wesentlichen analysierten Parameter.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Wegen der eher begrenzten Anzahl der behandelten Patienten in den analysierten Studien sollten die therapeutischen Konsequenzen kritisch akzeptiert werden. Dennoch ergibt sich ein eindeutiger Hinweis aus den verfügbaren prospektiven Vergleichsstudien, dass zumindest bei einer Streptokokken- und/oder Staphylokokken-Endokarditis eine zusätzliche Aminoglykosidgabe nicht zu besseren therapeutischen Ergebnissen beiträgt. Allerdings sollten diese Schlussfolgerungen unbedingt in einer großen multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie überprüft werden.

FALAGAS, M.E. et al.
J Antimicrob Chemother 2006; 57: 639 - 647

Tobramycin bei Mukoviszidose-Patienten: Hörfunktion bei einmal täglicher vs. dreimal täglicher Gabe

Zahlreiche Studien belegen, dass die einmal-tägliche Gabe der Aminoglykoside aus toxikologischer Sicht günstiger zu bewerten ist, als die Verabreichung der gleichen Tagesdosis aufgeteilt in drei Einzeldosen. Grundlage dieser Einschätzung sind überwiegend Daten zur Nephrotoxizität der Aminoglykoside; umfangreiche Studien zur Frage der Ototoxizität wurden bisher kaum publiziert. Detaillierte audiometrische Untersuchungen wurden daher bei Patienten mit Mukoviszidose vor Beginn und nach einer 14-tägigen Behandlung mit Tobramycin (GERNEBCIN u.a.) durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten im Rahmen der TOPIC-Studie, in der eine therapeutische Gleichwertigkeit der beiden Dosierungsregime gezeigt worden war.¹ Die Dosierung des Aminoglykosids differierte leicht, im Mittel bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Tagesdosierung lag bei einmal-täglicher Gabe bei $9,4 \pm 1,8$ mg/kg und betrug bei dreimal-täglicher Gabe $9,3 \pm 1,7$ mg/kg. Alle Patienten erhielten zusätzlich dreimal täglich Ceftazidim (FORTUM u.a.). Bei insgesamt 66 erwachsenen Patienten und 102 Kindern wurde ein Audiogramm im Bereich von 0,25 bis 8,0 kHz durchgeführt, bei

63 überwiegend erwachsenen Patienten konnte auch ein spezielles Hochton-Audiogramm durchgeführt werden. Bei der Auswertung der Daten konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede ermittelt werden, es bestand ein leichter Trend zu einer Erhöhung der Hörschwelle bei den Patienten, die drei Infusionen täglich erhalten hatten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Patienten mit Mukoviszidose wurde die einmal-tägliche Gabe von Tobramycin (GERNEBCIN u.a.) mit der dreimal-täglichen Gabe hinsichtlich einer möglichen Ototoxizität verglichen. Sowohl im Standard- als auch im Hochtonaudiogramm konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Dies ist umso bemerkenswerter, als die Patienten relativ lange (zwei Wochen) und mit relativ hohen Dosierungen (ca. 9 mg/kg täglich) behandelt wurden.

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

2. MULHERAN, M. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2006;
50: 2293 - 2299

Nebenwirkungen

Ist Erythromycin ein teratogenes Antibiotikum?

Jahrzehnte lang galt Erythromycin (ERYTHROCIN u.a.) als unbedenklich während der Schwangerschaft, da das Antibiotikum in "tierexperimentellen Untersuchungen keine teratogenen Effekte zeigte" und "umfangreiche Beobachtungen am Menschen bisher keinen Hinweis auf fruchtschädigende Einflüsse ergeben haben".¹ Bei der toxikologischen Untersuchung des nahe verwandten Clarithromycin (KLACID u.a.) wurde dagegen ein teratogenes Potenzial beobachtet. Bei Ratten verursachte die Substanz kardiovaskuläre Fehlbildungen bei einer Exposition die etwa doppelt so hoch war, wie die des Menschen bei therapeutischen Dosierungen.^{2,3} Detaillierte, vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen mit den beiden Makroliden wurden nicht veröffentlicht, so dass ein rationaler Vergleich der Risiken auf der Grundlage toxikologischer Daten nicht möglich ist.

Da Tierexperimente gezeigt haben, dass mehrere Arzneistoffe mit inhibierender Wirkung auf den HERG-Kanal (ein Kaliumkanal im Reizleitungssystem des Herzens) teratogene Effekte zeigen, besteht ein Verdacht auf mögliche teratogene Wirkungen bei Makrolid-Antibiotika. In Schweden wurde eine umfangreiche Auswertung des medizinischen Geburtenregisters zwischen 1995 und 2002 vorgenommen, um epidemiologische Daten zum möglichen Risiko einer Erythromycin-Exposition in der Schwangerschaft zu erstellen.⁴ Unter fast 700.000 Neugeborenen waren insgesamt 1844

pränatal in einer frühen Entwicklungsphase gegenüber Erythromycin exponiert gewesen. Bei 5,6% der Kinder wurde eine Fehlbildung festgestellt. Die möglichen Effekte von anderen Makrolid-Antibiotika wurden in dieser Studie nicht untersucht. Vergleichsweise waren Fehlbildungen bei 4,7% der Kinder aufgetreten, deren Mütter während der Frühschwangerschaft mit Penicillin V (ISOCILLIN u.a.) behandelt worden waren. Das erhöhte Fehlbildungsrisiko bei den Erythromycin-exponierten Kindern war statistisch signifikant und beruhte auf einer erhöhten Häufigkeit von kardiovaskulären Fehlbildungen, meist Ventrikelseptumdefekten (Odds Ratio: 1,92; 95% CI: 1,37 - 2,68). Darüberhinaus war die Häufigkeit von Pylorusstenosen erhöht.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Im Gegensatz zu der verbreiteten Ansicht, dass Erythromycin (ERYTHROCIN u.a.) in der Schwangerschaft unbedenklich sei, zeigte

eine umfangreiche epidemiologische Studie in Schweden, dass eine Erythromycin-Therapie bei Schwangeren mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Fehlbildungen bei den Kindern assoziiert war. Ob ein Kausalzusammenhang besteht, ist durch eine epidemiologische Studie nicht eindeutig zu klären, jedoch wurde der aus tierexperimentellen Studien stammende Verdacht auf ein mögliches teratogenes Potenzial der Makrolide durch diese Untersuchung bekräftigt.

1. NN, Anwendung von Erythromycin in der Schwangerschaft, Rote Liste 2006 (www.rote-liste.de)

2. Fachinfo KLACID, Abbott GmbH, Wiesbaden, (August 2005), www.fachinfo.de

3. Full Prescribing Information BIAXIN XL (Januar 2005), www.biaxinxl.com

4. KÄLLEN, B.A.J. et al.
Reproduct Toxicol 2005; 20: 209 - 214

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

Herausgeber: Prof. Dr. med. H. Lode
Mitherausgeber: Prof. Dr. med. R. Stahlmann

Redaktion: Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Dr. M. Kresken, Bonn, Fr. H. Pretorius (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreise 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 des 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 Information 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, Eichenallee 36a, D-14050 Berlin, per Fax an 030-312 47 42 oder per E-Mail an redaktion@zct-berlin.de (schriftl. Widerruf ist innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!