

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie November/Dezember 2005 – 26. Jahrg.

Übersicht

Aviäre Influenza – Epidemiologie und Therapie

Influenzaexperten weisen seit vielen Jahren auf eine drohende Influenzapandemie hin. Sie warnen vor einer vergleichbaren Epidemie wie die der Spanischen Influenza in den Jahren 1918 und 1919 – dem größten Ausbruch von tödlich verlaufenden Infektionserkrankungen während des letzten Jahrhunderts. Die Mehrzahl der Influenzaviren vermehren sich in Vögeln, insbesondere in Wasservögeln, die ihr natürliches Reservoir darstellen. Beunruhigend und sehr medienträchtig ist aktuell die Verbreitung der aviären Influenza vom Typ H5N1 in europäischen Ländern wie Großbritannien, Rumänien, Griechenland, Kroatien, Russland, Schweden und in der Türkei. Das Influenza-A-Genom enthält die Information für zwei dominierende Oberflächen-Glykoproteine, das Hämagglutinin (H) und die Neuraminidase (N). Die Subtypen dieser Proteine sind antigenetisch unterschiedlich und weisen insgesamt 16 H-Subtypen und neun N-Subtypen auf. Alle diese Subtypen können bei verschiedenen Vogelarten gefunden werden, aber nur Influenzaviren mit den Hämagglutininen H1, H2 und H3 haben bisher Pandemien und Epidemien beim Menschen verursacht. Neuere Untersuchungen von viraler RNA aus dem Lungengewebe von 1918 verstorbenen Influenzapatienten haben gezeigt, dass beträchtliche genomische Übereinstimmungen zwischen dem damaligen Influenzastamm und dem derzeitigen aviären H5N1-Stamm existieren.¹

Epidemiologie

Im Jahre 1997 traten erstmals aviäre Influenza A (H5N1)-Erkrankungen in Hongkong (China) auf. Außerordentlich beunruhigend war, dass erstmals eine Übertragung dieses Influenzavirus von Vögeln auf Menschen beobachtet wurde und die Letalität sehr hoch war; sechs der 18 erkrankten Patienten verstarben. Um eine globale Influenzapandemie auszulösen, muss ein Influenzavirus drei Eigenschaften aufweisen:

- 1.) die Fähigkeit, Menschen zu infizieren,
- 2.) eine substantielle neue Antigenstruktur,
- 3.) die Fähigkeit, von Mensch zu Mensch übertragen zu werden.

Inhalt

6/2005

Übersicht

– Aviäre Influenza: Epidemiologie, Therapie Seite 41–43

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (12)

– *Listeria monocytogenes* Seite 43

Neueinführung

– Amphotericin B Lipidkomplex Seite 43
– Verwechslung von Amphotericin B-Zubereitungen Seite 44

Resistenz

– Gibt es klinische Hinweise auf resistente Erreger? Seite 44
– Mißerfolge mit Fluorchinolonen beachten Seite 45

Rationale Antibiotikatherapie

– Verzögerte Antibiotika-Einnahme sinnvoll? Seite 45
– Je mehr vorhanden, je mehr verordnet! Seite 45
– Enoxacin ist nicht mehr zeitgemäß Seite 46

Kongressbericht

– 2. TIMM, Berlin, Oktober 2005 Seite 46–47
– Aspergillus-Infektionen des ZNS Seite 47

Interaktionen

– Itraconazol und Vincristin Seite 47

MRSA-Therapie

– Linezolid oder Vancomycin? Seite 47

Sepsis

– Zeit zur positiven Blutkultur bedeutsam Seite 47
– Aktiviertes Protein C bei niedrigem Risiko? Seite 48

Die Zeitschrift für Chemotherapie kann ab Januar 2006 nur noch im Abonnement bezogen werden. Falls Sie weiterhin Interesse am Bezug der ZCT haben, senden Sie uns bitte Ihre Bestellung schriftlich oder per E-Mail (redaktion@zct-berlin.de) zu. Vielen Dank für Ihr Interesse.

Untersuchungen in Hongkong zeigten, dass H5N1 zwar die ersten beiden Faktoren aufwies, jedoch die Fähigkeit zur Übertragung von Mensch zu Mensch sehr gering ist. Im Jahre 2003 und auch 2004 wurden weitere Ausbrüche von Influenza H5N1 in Geflügel aus acht asiatischen Ländern berichtet (China, Kambodscha, Südkorea, Thailand, Vietnam, Japan, Indonesien und Laos). Eine gesicherte Übertragung und Erkrankung von Menschen mit engem Kontakt zu dem erkrankten Geflügel wurde nur bei 132 Patienten diagnostisch gesichert, davon 66 Patienten in Vietnam und 20 in Thailand (Stand 26.11.2005). Das mittlere Lebensalter dieser Patienten war erstaunlich niedrig und lag in den einzelnen Ländern zwischen 9,5 und 22 Jahren (Medianwerte); die führenden Symptome waren immer Fieber, sehr häufig Husten, Rhinitis, Kopfschmerzen und Übelkeit. Radiologisch wurden bei der Mehrzahl der Patienten pulmonale Infiltrate beobachtet, bei den Laboruntersuchungen fielen eine Lymphozytopenie und erhöhte Transaminasen auf. Insgesamt 62 der 132 diagnostizierten Erkrankungen verliefen tödlich, Todesursache war zumeist ein respiratorisches Versagen. Eine Übertragung von einem erkrankten Kind auf seine Mutter ist bisher der einzige berichtete Fall einer viralen, humanen Transmission.^{2,3,4,5}

Wie groß ist die Gefahr einer Pandemie?

Hinzuweisen ist in diesem Zusammenhang darauf, dass epidemische Ausbrüche bei Geflügelarten seit 1997 in Hongkong, also seit mehr als acht Jahren bekannt sind und die Zahl der erkrankten Menschen bisher äußerst niedrig ist. Darüber hinaus ist nur ein Fall einer Übertragung von Mensch zu Mensch beobachtet worden und in den bisher isolierten H5N1-Stämmen wurden keine Genanteile humaner Virusstämme nachgewiesen.

Therapie und Prävention

Eine Influenza-A (H5N1) Vakzine ist zur Zeit für den Menschen nicht verfügbar. Frühere H5-Vakzine stellten sich als wenig immunogen heraus und benötigten zwei Dosierungen mit einem hohen Hämagglutinin-Antigengehalt oder den Zusatz eines MF59-Adjuvanz, um eine neutralisierende Antikörper-Antwort zu stimulieren. Zur Zeit sind verschiedene Vakzine-Kandidaten in der Entwicklung; eine derartige inaktivierte Vakzine, basierend auf einem menschlichen H5N1-Isolat aus dem Jahre 2004, war nur immunogen nach hohen Hämagglutinin-Dosierungen. Auch lebende attenuierte, intranasal zu applizierende Vakzine sind in der Entwicklung, die bei jungen Kindern nach einmaliger Applikation schon eine protektive Wirkung gegen die humanen Influenzastämme gezeigt haben. Oseltamivir (TAMIFLU) und Zanamivir (RELENZA), aber nicht Rimantadin (in Deutschland nicht im Handel) oder Amantadin (diverse Warenzeichen), sind in vitro gegen H5N1 aktiv und erwiesen sich auch in Tierexperimenten mit Influenzainfektionen

als wirksam. Studien bei Mäusen zeigen allerdings, dass die Influenza A-(H5N1) Stämme aus dem Jahre 1997 geringere Dosierungen von Oseltamivir zur Eradikation benötigten, als die im Jahre 2004 isolierten. Dieses könnte auf eine geringere Empfindlichkeit des 2004 isolierten Virusstammes hinweisen. Die frühe Behandlung, möglichst innerhalb von 24 Stunden, mit den genannten Neuraminidase-Inhibitoren bewirkt den größten klinischen Nutzen.⁶ Vergleichsstudien zwischen oral appliziertem Oseltamivir und inhaliertem Zanamivir ergaben eine äquivalente Verträglichkeit beider Substanzen und gleichartige klinische und antivirale Therapieerfolge bei Erwachsenen mit unkomplizierter humaner Influenza. Die zugelassenen Dosierungen von Oseltamivir betragen 75 mg zweimal täglich über fünf Tage bei Erwachsenen, bei Kindern im Alter über ein Jahr sollte eine Anpassung der Dosierung an das Körpergewicht erfolgen. Bei sehr schweren Infektionen werden höhere Dosierungen mit zweimal 150 mg täglich über sieben bis zehn Tage empfohlen, jedoch fehlen hierzu prospektive Studien. Die möglichen unerwünschten Wirkungen der Neuraminidase-Inhibitoren sind überwiegend leicht und reversibel. Schwerwiegende Nebenwirkungen, wie zum Beispiel allergische Reaktionen sind selten.² Einen Überblick der möglichen Risiken gibt die Tabelle. Eine antivirale Resistenz gegen Oseltamivir resultiert aus der Substitution einer einzigen Aminosäure in der Neuraminidase (N1). Solche Virusvarianten wurden bis zu 16 % bei Kindern mit einer humanen Influenza-

A-Infektion (H1N1) unter Oseltamivir beschrieben. Auch bei Infektionen mit dem Influenza-A (H5N1) Virus sind kürzlich bei einigen Patienten derartige Resistenzen unter einer Behandlung mit Oseltamivir aufgetreten. Interessanterweise sind diese resistenten Varianten noch voll empfindlich gegenüber Zanamivir.

Andere, immunmodulatorische Ansätze zur Behandlung der Infektion, wie die Gabe von Kortikosteroiden erbrachten keine überzeugenden Erfolge. In einem randomisierten Studienansatz in Vietnam verstarben alle vier Patienten unter einer Dexamethason (FORTECORTIN u.a.)-Behandlung. Interferon-alfa (INTRON, ROFERON) verfügt ebenfalls über antivirale und immunmodulatorische Aktivitäten, aber kontrollierte Studien hinsichtlich seiner Wirksamkeit bei der Influenzainfektion liegen zur Zeit nicht vor.

Für Reisende in Gebiete mit einer aviären Influenzaaktivität wird von der WHO empfohlen, sich mindestens zwei Wochen vorher die übliche trivalente humane Influenzavakzine verabreichen zu lassen. Darüber hinaus sollten alle direkten Kontakte mit Geflügel einschließlich Hühnern, Enten oder Gänsen vermieden werden; der Genuß dieses Geflügels in gekochter Form gilt allerdings als unproblematisch. Nach Rückkehr aus den gefährdeten Gebieten mit einer fiebrigen Erkrankung sollten Reisende umgehend eine ärztliche Konsultation vornehmen.

ZUSAMMENFASSUNG: Die aviäre Influenza stellt eine latente Bedrohung dar, die

Unerwünschte Wirkungen in Assoziation mit der Gabe von Neuraminidase-Inhibitoren

Zanamivir (Therapie)	<p>schwerwiegend oder lebensbedrohlich (< 1,5%): allergische oder allergieähnliche Reaktionen, Arrhythmie, Bronchospasmus, Dyspnoe, Gesichtssödem, Exanthem, Synkope, Urticaria</p> <p>nicht schwerwiegend: Zentralnervensystem: Kopfschmerzen (2%), Schwindel (2%) Magendarmtrakt: Übelkeit (3%), Diarrhö (2-3%), Erbrechen (1-2%) Atemwege: Sinusitis (3%), Bronchitis (2%), Husten (2%), andere nasale Symptome (2%) HNO-Infektionen (Erwachsene: 2%, Kinder: 5%)</p>
Oseltamivir (Therapie)	<p>schwerwiegend oder lebensbedrohlich (< 1%): Verschlechterung eines Diabetes, Arrhythmie, Verwirrtheit, Hepatitis, pseudomembranöse Kolitis, Fieber, Exanthem, Krampfanfall, Schwellung des Gesichts oder der Zunge, toxische epidermale Nekrolyse, instabile Angina</p> <p>nicht schwerwiegend: Zentralnervensystem: Schlaflosigkeit (Erwachsene: 1%), Schwindel (1%) Magendarmtrakt: Übelkeit (10%), Erbrechen (9%)</p>
Oseltamivir (Prophylaxe)	<p>ähnlich wie bei therapeutischer Verabreichung, aber im allgemeinen mit geringerer Inzidenz; die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden bei prophylaktischer Gabe häufiger berichtet: Kopfschmerzen (20%), Schwächegefühl (8%), Husten (6%), Diarrhö (3%)</p>

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (12)

Listeria monocytogenes

Morphologie, Kultur und Zellaufbau: Bei *Listeria monocytogenes* handelt es sich um grampositive Stäbchenbakterien, die sich aerob oder anaerob vermehren können. Die Kultur gelingt am besten auf Blutagar-Platten. Dort bilden sie kleine grauweiße Kolonien, die von einer schmalen β -Hämolysezone umgeben sein können. Listerien sind begeißelt, bilden aber keine Sporen und Kapsel aus. In der Umwelt sind sie weit verbreitet. Sie finden sich insbesondere in tierischen Ausscheidungen, verunreinigtem Wasser und Erdboden. Zum Menschen gelangen sie meistens über die Nahrungskette. Bei ca. 10% gesunder Menschen werden sie im Darm nachgewiesen. Ihre Widerstandsfähigkeit ist vergleichsweise groß. Sie sind relativ resistent gegenüber Hitze und können auch bei niedrigen Temperaturen (4°C) überleben.

Pathogenese und Krankheitsbilder: *Listeria monocytogenes* ist pathogen für zahlreiche Tierarten. Beim Menschen gibt es kein spezifisches Krankheitsbild. Die Erreger sind klassische Opportunisten. Bei immunkompetenten Patienten verläuft die Infektion zumeist stumm oder mit leichter grippeähnlicher Symptomatik. Dagegen können die Erreger bei Patienten mit Abwehrschwäche schwere Infektionen (v. a. Sepsis, Meningoenzephalitis) verursachen. Die Listeriose während der Schwangerschaft kann zum Abort oder konnataler Listeriose führen. Die Inzidenz schwerer Infektionen wird auf sechs Fälle pro eine Million Einwohner und Jahr geschätzt. Zumeist gehen Infektionen von Rohmilch (Käse), roh geräuchertem Fisch oder

Rohwürsten aus. *Listeria monocytogenes* bildet ein Toxin (Listeriolysin), das auf Blutagar-Platten β -Hämolyse hervorruft (s. o.). Die Virulenz kann jedoch von Stamm zu Stamm variieren. Für die Pathogenese ist das Überleben der Bakterien in Phagozyten und anderen Zellen entscheidend.

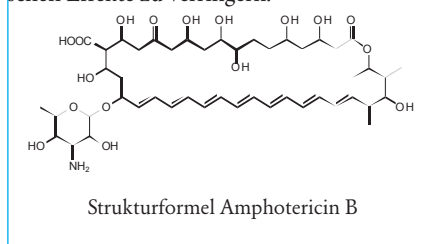
Diagnostik: Die Labordiagnose beruht in erster Linie auf dem Erregernachweis durch Kultur. Als Untersuchungsmaterialien sind je nach Lokalisation z. B. Blut, Liquor, Fruchtwasser, Mekonium, Eiter oder Gewebeprobe geeignet. Die Kultivierung erfolgt auf Blutagar-Platten oder einem anderen anspruchsvollen Nährmedium. Im mikroskopischen Präparat sind Listerien nur schwer von Pneumokokken und Enterokokken zu unterscheiden.

Therapie: Zur Behandlung kommen vorrangig Amoxicillin (AMOXYPEN u.a.) und Ampicillin (BINOTAL u.a.) in Betracht. Bei der Listerien-Meningitis erhalten Erwachsene 6-12 g aufgeteilt in drei bis vier Einzeldosen. Bei schweren Infektionen wird in Kombination mit einem Aminoglykosid wie z.B. Gentamicin (REFOBACIN u.a.) behandelt. Zwischen Ampicillin und Gentamicin besteht ein starker Synergismus. Bei einer Penicillin-Allergie wird die Kombination von Gentamicin mit Minocyclin (SKID u.a.) empfohlen, das eine relativ gute Penetration in den Liquorraum aufweist. Cephalosporine sind unwirksam. Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der Schwere des Krankheitsbildes. Bei der Meningoenzephalitis muss die Therapie aber über mindestens vier Wochen erfolgen.

zu einem enormen Medieninteresse geführt hat, obwohl die Ausbreitung des Influenza-Stammes H5N1 bisher fast ausschließlich auf Vogelarten beschränkt war. Da

ein spezifischer Impfstoff bisher nicht zur Verfügung steht, sind die Möglichkeiten zur Prophylaxe und Therapie auf die Verabreichung von Neuraminidase-Inhibitoren limitiert. Die beiden heute zur Verfügung stehenden Substanzen Zanamivir (RELENZA) und Oseltamivir (TAMIFLU) sind hinsichtlich der Nutzen-Risiko-Bewertung gut untersucht und beschrieben. Die Verfügbarkeit der Substanzen stellt eine begrüßenswerte Therapieoption dar. Ein wohl durchdachter und rational begründeter Einsatz ist aber zwingend notwendig, um eine mögliche Resistenzentwicklung zu begrenzen. Wie mehrere Berichte gezeigt haben, ist auch gegenüber diesen Wirkstoffen eine Resistenzentwick-

wurde. Trotz Jahrzehnte langen Gebrauchs ist die Resistenzlage auch heute noch günstig. Amphotericin B-haltige Arzneimittel werden daher nach wie vor zur Therapie lebensbedrohlicher, systemischer Pilzinfektionen eingesetzt. Problematisch ist das ausgeprägte nephrotoxische Potenzial der Substanz. Durch die Entwicklung von speziellen Lipidformulierungen gelingt es, die nephrotoxischen Effekte zu verringern.¹



Konventionelles Amphotericin B (AMPHOTERICIN B) enthält den Hilfsstoff Natriumdesoxycholat, der als Tensid wirkt. Im AMBISOME liegt der Wirkstoff in unilamellaren Liposomen verpackt vor (vgl. ZCT Heft 4, 1993 oder www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen). Die nephrotoxischen Effekte sind deutlich geringer, das höhere Preisniveau hat allerdings eine weite Verbreitung von AMBISOME verhindert. Mit ABELCET steht in Deutschland seit kurzem eine weitere Lipidformulierung zur intravenösen Therapie zur Verfügung. Das Präparat enthält Amphotericin B in einem Komplex mit zwei Phospholipiden, die sich in einer bandartigen Struktur mit dem Wirkstoff verbinden. Das Präparat wurde in den 1990er Jahren entwickelt und ist in den USA bereits seit mehreren Jahren auf

dem Markt.^{2,3} Die nordamerikanischen Erfahrungen mit diesem Medikament im Zeitraum 1996 bis 2000 wurden im Rahmen eines Projektes systematisch erfasst (CLEAR = collaborative exchange of antifungal research). Eine umfangreiche Auswertung dieser retrospektiven Daten von 3.514 Patienten wurde unlängst in einem Sonderheft der Zeitschrift *Clinical Infectious Diseases* [2005; 40: (Suppl 6)] in mehreren Beiträgen publiziert.

Antimykotische Wirkung

Die Wirkung von Amphotericin B beruht wahrscheinlich auf einer Bindung an Ergosterol in der Pilzzellmembran, als Folge davon treten Zellbestandteile aus der Pilzzelle aus, bis schließlich der Zelltod eintritt. In vitro ist Amphotericin B gegen viele pathogene Pilze wirksam, einschließlich *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Mucor spp.*, *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* und *Histoplasma capsulatum*. Die meisten Stämme werden durch Konzentrationen von 0,03 – 1 mg/l gehemmt.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Die verschiedenen Amphotericin B-Zubereitungen unterscheiden sich in ihrem pharmakokinetischen Verhalten. Die Lipidkomplex-Formulierung wird rasch vom retikuloendothelialen System aufgenommen, was zu relativ geringen Konzentrationen im Plasma und im Nierengewebe führt und zu deutlich höheren Konzentrationen in anderen Geweben, wie Leber oder Lunge. Bei einem Patienten, der mit ABELCET behandelt worden war, lagen die Gewebekonzentrationen postmortal in der Lunge etwa 30 mal höher als in der Niere. Es läßt sich ein Verteilungsvolu-

Hinweis:

Originalzitate zu diesem Text finden Sie auf unserer Internetseite www.zct-berlin.de

lung möglich.

Neueinführung

Amphotericin B als Lipidkomplex-Zubereitung

Amphotericin B ist ein Polyantimykotikum, das von *Streptomyces nodosum* produziert wird und bereits 1948 erstmals beschrieben

men von mehr als 40 l/kg errechnen, das um ein Vielfaches höher ist, als das Verteilungsvolumen nach Gabe der konventionellen Zubereitung. Aufgrund der ungewöhnlichen physiko-chemischen Eigenschaften des Polyens und den damit verbundenen Unsicherheiten bei der Interpretation von mikrobiologischen und pharmakokinetischen Basisdaten kommt gerade bei diesem Antimykotikum den Ergebnissen aus klinischen Studien eine besonders hohe Bedeutung zu.

Klinische Studien, Indikationen

In einer offenen Studie an mehr als 500 Patienten mit systemischen Mykosen, bei denen konventionelles Amphotericin B nicht wirksam oder schlecht verträglich war, wurde ABELCET in den 1990er Jahren erstmals bei einer größeren Gruppe von Patienten untersucht.⁴ Die klinische Wirksamkeit entsprach den Erwartungen, die nephrotoxischen Reaktionen waren im Vergleich mit den Daten aus anderen Studien, in denen konventionelles Amphotericin B angewandt wurde, relativ gering. In einer randomisierten Vergleichsstudie erwies sich Amphotericin B in beiden Zubereitungsformen als etwa gleich wirksam. Unter den Bedingungen dieser Studie wurden 71% (konventionelle Form) bzw. 80% (Lipidkomplex-Form) der Patienten mit Candidämie bzw. systemischer Candida-Infektion erfolgreich behandelt.⁵ In einer Doppelblindstudie mit etwa 80 Patienten pro Gruppe wurde ABELCET im direkten Vergleich zu AMBISOME bei neutropenischen Patienten mit Fieber empirisch angewandt. Dabei zeigte sich an diesem relativ kleinen Kollektiv kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Präparaten hinsichtlich der Ansprechrate.⁶

Aufgrund der vorliegenden klinischen Studien ist ABELCET angezeigt zur Behandlung invasiver Mykosen, hervorgerufen durch Candida- oder Aspergillus-Spezies bei Patienten, die auf eine Therapie mit konventionellem Amphotericin B nicht ansprechen oder diese nicht vertragen, oder bei denen eine Therapie mit konventionellem Amphotericin B kontraindiziert ist. Bei invasiven Mykosen wird im Allgemeinen eine Behandlung mit 5 mg/kg KG pro Tag empfohlen. Bei der Erstbehandlung mit ABELCET sollte unmittelbar vor der ersten Infusion eine Testdosis verabreicht werden.

Unerwünschte Wirkungen, Interaktionen

In einer prospektiven Vergleichsstudie war die Lipidkomplexformulierung weniger nephrotoxisch als das konventionelle Amphotericin B. Deutlich häufiger trat nach konventionellem Amphotericin B eine Verdoppelung des Kreatininwertes während der Behandlung auf (49% vs. 28%). Diese Ergebnisse werden durch die Auswertung der CLEAR-Daten bestätigt.^{5,7} Neben dem Vergleich dieser beiden Zubereitungen, ist ein Vergleich mit dem liposomalen Präparat von Interesse. Die einzige Doppelblindstudie, die einen direkten Vergleich gestattet, wurde bereits vor fünf Jahren publiziert.⁶ Bei gleicher

Dosierung kam es nur bei 14,8% der Patienten, die liposomales Amphotericin B erhielten zu einer Verdoppelung des Serumkreatinins, jedoch bei 42,3% der Patienten, die mit dem Lipidkomplex behandelt wurden. Deutliche Verträglichkeitsunterschiede gab es auch hinsichtlich der akuten Symptomatik, wie zum Beispiel Schüttelfrost und Fieber, im Zusammenhang mit der Infusion (23,5% vs. 79,5%).

Bei allen Amphotericin B-Zubereitungen kann es bei gleichzeitiger Verabreichung anderer potenziell nephrotoxischer Substanzen, wie z.B. Aminoglykosiden, zu einer Verstärkung der nephrotoxischen Reaktionen kommen.

ZUSAMMENFASSUNG: Amphotericin B wird in einer weiteren Zubereitungsform als Lipidkomplex unter dem Handelsnamen ABELCET zur intravenösen Therapie angeboten. Im Vergleich zu konventionellen Amphotericin B-Zubereitungen mit Desoxycholat (AMPHOTERICIN B) besitzt das Lipidkomplex-Präparat ein geringeres nephrotoxisches Potenzial; bei einem direkten Vergleich mit der liposomalen Zubereitung (AMBISOME) verursachte es allerdings häufiger nephrotoxische Reaktionen als das Vergleichspräparat. Aufgrund der derzeit vorliegenden klinischen Studien ist ABELCET als eine mögliche Alternative zu Desoxycholat-haltigen Amphotericin B-Zubereitungen anzusehen,

Hinweis:

Dieser Artikel und mehr als 130 weitere, ausführliche Beschreibungen von Arzneimitteln zur antiinfektiösen Therapie stehen auf unserer Internetseite www.zct-berlin.de unter der Rubrik „Neueinführungen / Kurzbeschreibungen“ zur Verfügung.

Dort werden auch die im Artikel zitierten Publikationen aufgeführt.

zum Beispiel bei Verträglichkeitsproblemen.

Verwechslung von Amphotericin B-Zubereitungen mit Todesfolge

Zubereitungen von Amphotericin B mit Desoxycholat (AMPHOTERICIN B) weisen eine erhebliche Nephrotoxizität auf. Besser verträglich ist das Antimykotikum in liposomaler Form (AMBISOME) oder als Lipidkomplex (ABELCET). Da diese Präparate deutlich teurer sind und nicht routinemäßig zum Einsatz kommen, werden in Krankenhausapotheken heute in der Regel mehrere Formen von Amphotericin B zur intravenösen Gabe vorgehalten. Da die lipidhaltigen Infusionslösungen höher dosiert werden, kann eine Verwechslung mit der konventionellen Formulierung zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen. Ärzte aus Texas, USA, berichten über den Fall einer derartigen Verwechslung, der mit dem Tod des Patienten endete. Angesichts des Parallelsatzes ver-

schiedener Amphotericin B-Lösungen in Krankenhäusern sollten Maßnahmen ergriffen werden, die eine Verwechslung der Präparate unmöglich machen oder zumindest erschweren.

MOHR, J. F. et al.

Pharmacotherapy 2005; 25: 426-428

Resistenz

Invasive Pneumokokkeninfektionen – gibt es klinische Hinweise auf resistente Erreger?

Pneumokokken sind unverändert die häufigsten Erreger von tiefen Atemwegsinfektionen. Wegen der weltweit, auch in Deutschland, zu beobachtenden Resistenzentwicklung gegen unterschiedliche Antibiotika, besteht häufig eine Unsicherheit hinsichtlich der optimalen empirischen Anfangstherapie. In der vorliegenden Studie aus Kanada wurde prospektiv untersucht, inwieweit es anamnestic Hinweise bezüglich eines resistenten Pneumokokkenstammes gibt. Vom Januar 1995 bis zum 31. Dezember 2002 wurden in Toronto alle bakteriämisch verlaufenden Pneumokokkeninfektionen erfasst. Insgesamt 3.339 Patienten mit einer derartigen Infektion wurden identifiziert und hinsichtlich ihrer Risikofaktoren bezüglich einer Infektion mit einem resistenten Pneumococcus sorgfältig analysiert. Mit 67% waren bakteriämisch verlaufende Pneumonien mit Abstand die häufigste Infektion, gefolgt von Pneumokokken-Bakteriämien ohne nachgewiesenen Ausgangsherd sowie in 5,5% Meningitiden. 4,2% der Infektionen wurden im Krankenhaus erworben, 8,1% der Patienten kamen aus Seniorenheimen. 42% der Patienten hatten keine Grunderkrankung, bei 19% bestand eine chronische Herzkrankung, in 16% eine chronische Lungenerkrankung und in 15% eine Tumorerkrankung. 19,4% der Patienten verstarben. In der Multivarianzanalyse unter den verschiedenen Patientengruppen wiesen Patienten mit einer HIV-Infektion (n = 120) signifikant häufiger eine Makrolidresistenz auf; Patienten aus Altersheimen bzw. mit nosokomialen Infektionen hatten signifikant häufiger eine Levofloxacin-Resistenz. Bezüglich Penicillin- oder Cotrimoxazol-resistenter Pneumokokken stellte sich als Risikofaktor der frühere Gebrauch von Penicillin-Derivaten, Trimethoprim-Sulfamethoxazol (COTRIM u.a.) und Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) heraus. Bei Patienten ohne chronische Grunderkrankung war das Risiko ebenfalls erhöht. Infektionen mit Makrolid-resistenten Isolaten waren signifikant mehr assoziiert mit einem vorangegangenen Einsatz der genannten Antibiotika oder Clarithromycin (KLACID u.a.). Eine Infektion mit Fluorchinolon-resistenten Pneumokokken wurde häufiger bei bereits statt gehabtem Gebrauch von Fluorchinolonen beobachtet.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine an-

tibiotische Behandlung in den letzten drei Monaten vor der akuten invasiven Pneumokokken-Infektion ist signifikant häufiger mit einer Resistenz gegenüber dem eingesetzten Präparat verbunden. Die sorgfältige anamnestiche Erhebung der antibiotischen Therapie in den vorangegangenen drei Monaten kann daher wesentlich zu einer optimalen empirischen Anfangstherapie einer schweren Pneumokokkeninfektion beitragen.

VANDERKOOI, O.G. et al.
Clin Infect Dis 2005; 40: 1288-1297

Therapeutische Misserfolge mit Fluorchinolonen bei Pneumokokkeninfektionen beachten

Die Zunahme von multiresistenten Pneumokokken bedingt den verminderten Gebrauch von Makrolid- und β -Laktamantibiotika als empirische Therapie für respiratorische Infektionen. Als Konsequenz dieser Zurückhaltung werden Fluorchinolone mit hoher Aktivität gegen Pneumokokken vermehrt eingesetzt; hierzu gehören Levofloxacin (TAVANIC), Moxifloxacin (AVALOX u.a.) sowie in anderen Ländern auch Gatifloxacin und Gemifloxacin (beide in Deutschland nicht im Handel). Der vermehrte Einsatz dieser Substanzen könnte allerdings auch zu einer erhöhten Resistenz der Pneumokokken gegenüber Fluorchinolonen führen. Weltweit und auch in Deutschland liegt die Resistenz von Pneumokokken zwar noch unter 1%, allerdings werden in Spanien schon Resistenzraten von 7%, in Hongkong von 14,3%, in den Philippinen von 9,1% und in Korea von 6,5% berichtet. Prinzipiell kann eine Resistenzentwicklung gegenüber Fluorchinolonen durch spontane Mutationen in den Genen der beiden Topoisomerasen II und IV entstehen. Während eine Einzelschritt-Mutation noch nicht zur Unwirksamkeit der Pneumokokken-wirksamen Chinolone führt, kann eine zweite Mutation eine klinisch relevante Resistenz bedingen. Ein weiterer Mechanismus ist der vermehrte Efflux aus der Bakterienzelle, der jedoch meist nur zu einem geringen Anstieg der minimalen Hemmkonzentrationen führt.

In einer Literaturübersicht haben kanadische Mikrobiologen und Infektiologen alle publizierten klinischen Misserfolge einer Fluorchinolonthherapie bei nachgewiesenen Pneumokokkeninfektionen der Atemwege zusammengestellt. Insgesamt handelt es sich um 20 Patienten, von denen 12 eine ambulant erworbene Pneumonie aufwiesen, fünf eine akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, zwei eine nosokomiale Pneumonie und ein Patient war an einer Sinusitis erkrankt. 12 der 20 Patienten waren älter als 65 Jahre und ebenfalls 12 Patienten litten an einer chronischen Bronchitis. Sieben Patienten wiesen in ihrer Anamnese eine Vorbehandlung innerhalb der letzten drei Monate mit Fluorchinolonen auf. Acht Patienten ent-

wickelten den therapeutischen Misserfolg unter zweimal 500 mg Ciprofloxacin (CI-PROBAY u.a.), die restlichen 12 Patienten hatten zumeist 500 mg Levofloxacin täglich erhalten. Vier Patienten verstarben, davon zwei Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie. Die Mehrzahl der untersuchten Erreger in den einzelnen Publikationen wiesen Doppelmutationen auf mit Resistenz gegenüber Ciprofloxacin und Levofloxacin.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In vielen Ländern ist die Resistenz von Pneumokokken gegen Fluorchinolone noch sehr niedrig (unter 1 bis 2%); dennoch sollte bei Patienten aus Pflegeheimen, bei hospitalisierten Patienten oder auch bei Patienten mit einer Fluorchinolonthherapie in den letzten drei Monaten eine mögliche Resistenz der Pneumokokken gegen diese Substanzgruppe bedacht werden.

FULLER, J.D. et al.
Clin Infect Dis 2005; 41: 118-121

Rationale Antibiotikatherapie

Verzögerte Antibiotika-Therapie bei ambulanten Infektionen der Atemwege möglich?

Die zunehmende Resistenzentwicklung, auch von Erregern im ambulanten Bereich, macht einen rationalen und zurückhaltenden Einsatz von Antibiotika notwendig. Einige Studien konnten zeigen, dass bei Atemwegsinfektionen die Verschreibung eines Antibiotikums mit der Empfehlung, nur bei Verschlechterung der Symptomatik diese auch einzunehmen, durchaus möglich ist. In Großbritannien wurde dieses Konzept bei 640 Patienten im Lebensalter über drei Jahren mit akuten Infektionen der tiefen Atemwege analysiert. Alle Patienten klagten über Husten mit Sputumproduktion, Thoraxschmerzen, Luftnot oder bronchitischen Geräuschen. Kein Patient hatte eine Pneumonie, Asthma oder andere chronische oder akute ernsthafte Lungenerkrankungen. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten Instruktionen zusammen mit einem Informationsschreiben. Die drei Studienarme unterschieden sich folgendermaßen:

- 1.) antibiotische Behandlung mit Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.) in einer Dosierung von 250 mg dreimal täglich oder Erythromycin (ERYTHROCIN u.a.) 250 mg viermal täglich über zehn Tage,
- 2.) eine Verschreibung für Antibiotika mitgegeben mit der Anweisung, diese nur einzunehmen bei Verschlechterung der Symptome bis zum Tag 14,
- 3.) eine weitere Gruppe erhielt keine Verschreibung und keine Antibiotika.

Etwa die Hälfte der Patienten in jeder Gruppe

erhielt eine Informationsbroschüre. Die mittlere Dauer des führenden Symptoms Husten betrug 11,7 Tage; die sofortige Antibiotikatherapie verkürzte die Dauer von schweren Symptomen um einen Tag. Ein Patient in der Gruppe ohne Antibiotika entwickelte eine Pneumonie, andere Komplikationen wurden nicht beobachtet. Nur 20% der Patienten in der Gruppe mit einer Verschreibung von Antibiotika und der Möglichkeit zur verzögerten Einnahme nahmen letztlich Antibiotika; hingegen waren es 96% bei den Patienten mit der akuten Antibiotikaverschreibung. Die Mehrzahl der Patienten in allen drei Hauptgruppen war sehr zufrieden mit ihrer Behandlung. Die Informationsbroschüre hatte keinen Einfluß auf die wesentlichen Ergebnisse der Studie.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser Untersuchung bestätigten frühere Studien. Eine Verschreibung von Antibiotika bei Infektionen der tiefen Atemwege mit der Empfehlung, diese erst bei Verschlechterung der Symptomatik einzunehmen, führt in einem hohen Umfang zu einem verminderten Antibiotikaverbrauch. Eine derartige Behandlungsstrategie erscheint sowohl für die Ärzte wie auch für die Patienten akzeptabel und wirksam, darüber hinaus wird sicherlich hierdurch ein beträchtlicher Beitrag zur Verminderung der Resistenzentwicklung erreicht.

LITTLE, P. et al.
JAMA 2005; 293: 3029-3035

Je mehr Antibiotika vorhanden sind, je mehr werden verordnet

Irrationaler Antibiotikagebrauch ist ein großes Problem in der gegenwärtigen Medizin; auch intensive Informationsmaßnahmen haben häufig keine Änderung der Therapiegewohnheiten bewirkt. Möglicherweise könnten aber auch ganz einfache ökonomische Gegebenheiten für einen zu starken Gebrauch von Antibiotika mit verantwortlich sein. In einer europäischen Analyse in 15 Ländern wurde die Anzahl der unterschiedlichen oralen Antibiotika im Jahre 1998 korreliert zu dem jeweiligen pro Kopf-Verbrauch der Bevölkerung. Es zeigte sich, dass je mehr unterschiedliche Antibiotika (sowohl originale wie auch generische Produkte) in den einzelnen Ländern vorhanden waren, um so höher war der Antibiotikaverbrauch pro Kopf der Bevölkerung. Dieser Zusammenhang war für alle üblichen Antibiotikaklassen vorhanden mit Ausnahme der älteren Cephalosporine. Diese Korrelation wurde sowohl für die fünf Länder mit dem höchsten wie auch für die fünf Länder mit dem niedrigsten Antibiotikaverbrauch nachgewiesen. Eine einfache Erklärung für diese Zusammenhänge ist nicht möglich. Vielleicht werden neue Antibiotika und zahlreiche Generika besonders dort von den Marketingabteilungen eingeführt, wo bekanntermaßen ein hoher Antibiotikaver-

brauch existiert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Auch wenn eine einfache Erklärung dieser Daten nicht leicht fällt, sollte diese Marketing-diktierte Politik mit ihren problematischen Auswirkungen in Bezug auf die Resistenzentwicklung nachdenklich stimmen und zu wirksamen Konsequenzen führen.

MONNET, D.L. et al.
Clin Infect Dis 2005; 41: 114-117

Enoxacin ist nicht mehr zeitgemäß

Enoxacin (ENOXOR) wurde in den 1980er Jahren entwickelt und unter dem Namen GYRAMID in Deutschland in den Handel gebracht. Ein therapeutisch relevanter Vorteil dieses Chinolons im Vergleich zu anderen Substanzen dieser Klasse, wie zum Beispiel Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) war bereits zum Zeitpunkt der Markteinführung nicht erkennbar (vgl. www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/enoxacin.html). International hat dieses Arzneimittel nie eine besondere Bedeutung erlangt und ist in der wissenschaftlichen Literatur schlechter dokumentiert, als zum Beispiel Ciprofloxacin oder andere häufig angewandte Chinolone.

Bekanntlich wurden zahlreiche Chinolone in den vergangenen Jahren wegen ungünstiger Nutzen-Risiko-Relation vom Markt genommen, so dass diese Arzneimittelgruppe sich bei rationaler Betrachtung auf die drei wesentlichen Substanzen Ciprofloxacin, Levofloxacin (TAVANIC) und Moxifloxacin (AVALOX, ACTIMAX) reduziert. Mit Einschränkung erscheinen auch noch Norfloxacin (BARAZAN u.a.) und Ofloxacin (TARIVID u.a.) akzeptabel. Umso erstaunlicher ist die Tatsache, dass Enoxacin in Deutschland immer noch zur Therapie angeboten wird. Wie sich dem aktuellen „Arzneiverordnungsreport 2005“ entnehmen lässt, wurden 0,4 Millionen Tagesdosen im Jahr 2004 verordnet. Die Tagestherapiekosten liegen bei mehr als fünf Euro und sind damit höher als bei einer Behandlung mit Norfloxacin oder Ofloxacin.¹ Die antibakterielle Aktivität von Enoxacin ist im Vergleich zu anderen Fluorchinolonen geringer. Entscheidend für die negative Bewertung dieses Arzneimittels ist aber das Nebenwirkungs- und Interaktionspotenzial der Substanz. Dabei muss unter anderem auf das relativ hohe phototoxische Potenzial hingewiesen werden.² Bullöse Exantheme an belichteten Hautstellen müssen als mögliche Nebenwirkung berücksichtigt werden. Auch ZNS-Nebenwirkungen sind offenbar bei Enoxacin stärker ausgeprägt, als bei den heute üblichen Chinolonen.³ Weitere Risiken bei einer Anwendung von Enoxacin ergeben sich durch die möglichen Interaktionen der Substanz. Es hemmt in stärkerem Maße als andere Chinolone das Cytochrom-Isoenzym 1A2, das zum Beispiel am Metabolismus von Theophyllin (BRONCHO-EUPHYLLIN u.a.) beteiligt ist. Bei gleichzeitiger Gabe von Enoxacin und Theophyllin ist die Theophyl-

lin-Dois auf ein Viertel zu reduzieren, sonst besteht die Gefahr von ernststen Nebenwirkungen durch den Bronchodilatator.⁴ Durch die Hemmung des Metabolismus wird auch der Spiegel von Coffein erhöht, was zu einer verstärkten ZNS-stimulierenden Wirkung des Coffeins führen kann. Eine Chinolon-verursachte Schlaflosigkeit kann durch diese Interaktion noch verstärkt werden.

Aktuelle Arbeiten zeigen, dass auch mit Psychopharmaka Interaktionen auftreten können. Der Metabolismus von Fluvoxamin (FLUVOXAMIN ratiopharm u. a.) wird zum Beispiel gehemmt, die Plasmakonzentration des Antidepressivums war bei gleichzeitiger Gabe von Enoxacin signifikant erhöht, Fluvoxamin-verursachte Müdigkeit war signifikant verstärkt.⁵

FAZIT: Enoxacin (ENOXOR) weist eine ungünstigere Nutzen-Risiko-Relation auf als andere Fluorchinolone und ist nicht mehr zeitgemäß. Die antibakterielle Aktivität ist relativ gering und außerdem besitzt die Substanz ein hohes Interaktionspotenzial durch Hemmung der hepatischen Cytochrom P450-abhängigen Monooxygenasen.

Hinweis:

Dieser Artikel ist im Internet unter www.zct-berlin.de in der Rubrik „Neueinführungen / Kurzbeschreibungen“ als Ergänzung zu der Beschreibung von „Enoxacin“ verfügbar. Dort wird auch die zitierte Literatur mit direkten Verknüpfungen zu den Zusammenfassungen der Originalarbeiten aufgeführt.

Kongressbericht

2. TIMM, Berlin, Oktober 2005

Der zweite internationale Kongress „Trends in Medical Mycology“ (TIMM), der vom 23. bis 26. Oktober in Berlin stattfand, war ein großes, gut besuchtes internationales Treffen von Fachärzten, Mykologen und Wissenschaftlern mit speziellem Interesse auf dem Gebiet der Pilzkrankungen.¹ In den vergangenen Jahren sind eine Reihe von klinischen Studien, in denen verschiedene antimykotische Behandlungen miteinander verglichen wurden, an unterschiedlichen Patientenpopulationen durchgeführt worden. International renommierte Experten gaben einen aktuellen Überblick über die antimykotische Therapie. Zur Therapie von Pilzkrankungen stehen derzeit drei Medikamentenklassen zur Verfügung: die Azole, Echinocandine und Polyene.

Azole. Voriconazol (VFEND) stellt eine Option zur Prophylaxe bei leukämischen und knochenmarktransplantierten Patienten unter bestimmten klinischen Bedingungen dar, ebenso wie Itraconazol (SEMPERA) bei Patienten nach Knochenmarktransplantation. Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) kommt als Prophylaxe auf Neonatalintensivstationen und chirurgischen Intensivstationen in Frage,

wo die Inzidenz von *Candida*-Infektionen hoch ist. Voriconazol gilt als Option für die Primärtherapie bei invasiver *Aspergillus*-Infektion und wird heutzutage unter Mykologen als Therapie der Wahl angesehen. Voriconazol steht außerdem für die Behandlung von *Candida*-Infektionen zur Verfügung, insbesondere bei resistenten Stämmen. In den USA wird Voriconazol in einigen Zentren für die Prophylaxe bei Krebspatienten und zur empirischen Therapie eingesetzt. Darüber hinaus kann Voriconazol auch als Option zur Behandlung von nicht durch *Aspergillus* und nicht durch *Candida* hervorgerufenen Infektionen in Betracht gezogen werden.

Ein Nachteil besteht darin, dass bei bis zu 35% der Patienten unerwünschte Wirkungen auftreten, insbesondere Sehstörungen. Das Vehikel Cyclodextrin Natrium (SBECD), das in der intravenösen Zubereitung als Lösungsvermittler enthalten ist, lässt sich nur schlecht dialysieren. Nachteilig ist auch, dass die Substanz bei Zygomyceten nicht wirksam ist.

Kullberg und Mitarbeiter publizierten eine Doppelblindstudie in der Voriconazol (initiale Dosis 6 mg/kg gefolgt von 3 mg/kg) und Amphotericin B gefolgt von Fluconazol bei der Behandlung einer Candidämie bei Patienten ohne Neutropenie verglichen wurden. Mehr als 400 Patienten wurden zwei Behandlungsmarmen im Verhältnis 2:1 zugeordnet, d.h. 248 Patienten erhielten Voriconazol und 122 AMB. Das bevorzugte Ansprechen auf die Therapie am Ende der Behandlung bzw. zwei und sechs Wochen danach betrug 70% vs. 74% (Voriconazol vs. AMB/Fluconazol), 52% vs. 53% bzw. 44% vs. 46%. Die Gesamtmortalität betrug 36% vs. 42%. Im Blut konnten unter beiden Behandlungen die Erreger gleichermaßen eliminiert werden. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass Voriconazol bei *Candida*-Infektionen in dieser Patientenpopulation der Vergleichstherapie nicht unterlegen war.²

Systemisch verabreichte Azole wie Fluconazol, Itraconazol und Voriconazol zeigen Unterschiede bezüglich ihrer Fettlöslichkeit und ihres Metabolismus, aber allesamt sind sie Inhibitoren von Cytochrom P450 Isoenzymen. Die Azole verhalten sich im unterschiedlichen Maße als Substrate und Inhibitoren von den humanen CYP Isoformen 3A4, 2C9 und 2C19. Außerdem sind einige Substrate des MDR-1 Genprodukts p-Glycoprotein (p-gp). Diese Eigenschaften sind die Basis für die meisten Interaktionen, die unter Azoltherapie auftreten, z.B. bei schwerkranken Patienten, die Mehrfachtherapien erhalten. In solchen Fällen ist eine Dosisadjustierung nicht nur bei zusätzlicher Gabe eines Azols angeraten, sondern auch bei Unterbrechung oder Abbruch der Therapie.

Echinocandine wie Caspofungin (CANCIDAS), Micafungin (noch nicht im Handel) oder Anidulafungin (nicht im Handel) sind Substanzen mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil und einem Wirkungsmechanismus, der sich von denen anderer Antimykotika mit guter klinischer Aktivität gegen *Candida* Spezies unterscheidet. Sie bieten

grundsätzlich die Möglichkeit zur Kombinationstherapie mit anderen Antimykotika. Caspofungin hat sich außerdem als vielversprechende Option bei der Behandlung gegenüber zahlreichen *Aspergillus* Subspezies erwiesen.

Polyene. Trotz seines „Alters“ und der Verfügbarkeit neuer Substanzen hat **Amphotericin B** immer noch seine Berechtigung im Kanon der antimykotischen Therapie. Verglichen mit konventionellem AMB konnte mit der Einführung von liposomalen Zubereitungen die Nephrotoxizität deutlich reduziert werden, obwohl das Potenzial für Nierenfunktionsstörungen nicht gänzlich ausgeräumt werden konnte. Kolloidale Dispersionen von AMB (ABCD) haben sogar eine höhere Rate an infusionsbedingten Reaktionen aufzuweisen als andere Formulierungen. Liposomale Zubereitungen wie AMBISOME und ABELCET werden häufig eingesetzt, insbesondere bei der empirischen Therapie von Fieber und Neutropenie. Der Einsatz von Caspofungin hat jedoch bei dieser Indikation zugenommen, wie F. Odds darlegte. Bei der Therapie mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Aspergillose sind liposomale AMB Formulierungen zwar beliebt, aber der Gebrauch von Voriconazol hat sich deutlich erhöht.

R. Herbrecht (Straßburg) betonte, dass es immer noch zu wenig groß angelegte Studien mit liposomalen AMB bei invasiver Mykose gibt. Die verfügbaren Studien wurden meist durchgeführt bevor genaue diagnostische Kriterien festgelegt wurden, weshalb bei den meisten Patienten in diesen Studien die geforderten, aktuellen Kriterien für eine nachgewiesene oder als wahrscheinlich anzunehmende invasive Mykose nicht zutreffen.

1. Eigenrecherche

2. KULLBERG, B.J. et al.
Lancet 2005; 366: 1435-1442

Voriconazol bei *Aspergillus*-Infektionen des Zentralnervensystems

Die Häufigkeit von Pilzinfektionen des Zentralnervensystems (ZNS) nimmt zu wegen der steigenden Zahl von Patienten mit prädisponierenden Erkrankungen. Die Behandlung derartiger Infektionen stellt für jeden Arzt eine Herausforderung dar, denn die Infektion führt häufig zum Tode. Insbesondere *Aspergillus*-Infektionen des ZNS weisen praktisch eine 100%ige Letalität auf. Ein Grund für die schlechte Prognose ist das ungünstige pharmakokinetische Verhalten der meisten Antimykotika. Solche, die äußerst lipophil sind oder die als Substrate für auswärts gerichtete zelluläre (Efflux-) Pumpen fungieren, können die Blut-Hirn-Schranke nicht effektiv überwinden. Im Gegensatz dazu gelangen Moleküle mit einem niedrigen Molekulargewicht und mit einer niedrigen Proteinbindung leichter ins Gehirn. Selbst innerhalb einer Wirkstoffgruppe bestehen Unterschiede: Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) und Voriconazol (VFEND) zeigen eine gute Penetrati-

on in den Liquor, wohingegen Itraconazol (SEMPERA) als Substrat für p-Glycoprotein (p-GP) durch aktive Ausschleusung schlecht liquorgängig ist.

In einer retrospektiven Auswertung der Daten von insgesamt 81 Patienten mit *Aspergillus*-Infektion des ZNS konnte gezeigt werden, dass Voriconazol offenbar bei dieser Indikation die Überlebenschancen erhöht. Insgesamt zeigte sich bei jedem dritten Patienten zumindest ein partielles Ansprechen auf die Therapie mit dem Azol. Dabei bestanden zum Teil deutliche Unterschiede in Abhängigkeit von der Grunderkrankung der Patienten. Die Therapie mit Voriconazol wurde in einem Fall über 1.128 Tage durchgeführt, im Median lag die Behandlungsdauer bei 51 Tagen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen der Therapie zählten hepatische Reaktionen, Sehstörungen und Exantheme. Insgesamt 31 Patienten wurden zusätzlich neurochirurgisch behandelt.

ZUSAMMENFASSUNG: Bei *Aspergillus*-Infektionen des ZNS stellt Voriconazol (VFEND) eine interessante Behandlungsoption dar. Falls möglich sollte die Therapie durch neurochirurgische Maßnahmen ergänzt werden. Unter diesen Bedingungen wurde bei 31% der Patienten ein Überleben für mehr als ein Jahr nach Diagnosestellung erreicht.

SCHWARTZ, S. et al.
Blood 2005; 106: 2641-2645

Interaktionen

Schwerwiegende Interaktion zwischen Itraconazol und Vincristin

Itraconazol (SEMPERA) wird bei Patienten mit Krebserkrankungen zur Prophylaxe von Pilzinfektionen angewandt. Die gleichzeitige Gabe von Zytostatika, wie zum Beispiel Vincristin (VINCRISTIN u.a.), kann zu schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen führen. Dies wird an einem Fallbericht deutlich, den Ärzte aus Murcia, Spanien, veröffentlichten. Der dreijährige Junge mit einer akuten lymphoblastischen Leukämie entwickelte bei gleichzeitiger Gabe der beiden Arzneistoffe eine neurologische Symptomatik mit paralytischem Ileus, neurogener Blase und Paralyse der unteren Extremitäten. Nach Absetzen des Itraconazols besserte sich der Zustand rasch, mit einer Normalisierung innerhalb von sechs Wochen. Angesichts der möglichen Interaktionen mit schwerwiegenden Folgen und der nicht eindeutig belegten Wirksamkeit der Prophylaxe mit Itraconazol, sollte der Einsatz des Azols bei Zytostatika-behandelten Patienten kritisch abgewogen werden. Die gleichzeitige Gabe von Vincristin und Itraconazol oder einem anderen Azol muss als kontraindiziert angesehen werden.

BERMUDEZ, M. et al.
J Pediatr Hematol Oncol 2005; 27: 389-392

MRSA-Therapie

Linezolid oder Vancomycin bei MRSA?

Linezolid (ZYVOXID) ist das erste verfügbare Oxazolidinon zur Therapie von Infektionen durch grampositive Erreger (vgl. ZCT Heft 6, 2001 oder www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen). Da es auch eine gute Wirksamkeit gegen Methicillin-resistente *S. aureus*-Stämme (MRSA) aufweist, stellt es eine mögliche Alternative für Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u.a.) dar. In einer umfangreichen klinischen Studie an insgesamt fast 1200 Patienten mit komplizierten Haut- und Wundinfektionen wurden die beiden Antibiotika miteinander verglichen.¹ Als „kompliziert“ wurden die Infektionen angesehen, wenn eine der folgenden Bedingungen vorlag: 1. Ausbreitung in tiefgelegene Gewebeschichten, 2. Notwendigkeit der chirurgischen Intervention oder 3. schwere Grunderkrankung, wie Diabetes oder HIV-Infektion. Bei etwa zwei Drittel der Patienten ließ sich *S. aureus* als Erreger nachweisen, bei 42% der Patienten wurden MRSA-Stämme nachgewiesen. Vancomycin wurde in einer Dosierung von zweimal täglich 1,0 g intravenös verabreicht, die Therapie mit Linezolid (2 x tgl. 600 mg) wurde entweder oral oder intravenös durchgeführt. Die Therapie mit Vancomycin war nach klinischen Kriterien bei 88,5% der Patienten erfolgreich, das Ergebnis in der Linezolid-Gruppe war etwas besser (92,2%), der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,057$). Eine deutliche, statistisch signifikante Überlegenheit für Linezolid ließ sich erkennen, wenn nur die Patienten mit nachgewiesenen MRSA-Infektionen ausgewertet wurden. Linezolid war bei 88,6% (124/140) und Vancomycin bei 66,9% (97/145) dieser Patienten wirksam. Die Verträglichkeit der beiden Präparate war insgesamt gut, Übelkeit und Diarrhöen traten unter Linezolid signifikant häufiger auf, Hautausschläge wurden unter Vancomycin häufiger beobachtet. Nur in der Linezolid-Gruppe kam es zu Thrombozytopenien. Die Häufigkeit dieser hämatologischen Nebenwirkung betrug 3,5% (21 von 592 Patienten), andere Blutbildveränderungen traten nicht gehäuft auf. Als Grund für die überlegene Wirksamkeit von Linezolid diskutieren die Autoren der Studie die bessere Gewebegängigkeit des Oxazolidinons. Untersuchungen bei gesunden Freiwilligen haben gezeigt, dass die Spiegel im subkutanen Fettgewebe oder in der Muskulatur in Abhängigkeit von der Häufigkeit der Applikation mindestens gleich hoch sind wie die gleichzeitig gemessenen Spiegel im Blut.²

FOLGERUNG DER AUTOREN: Linezolid (ZYVOXID) erwies sich bei Patienten mit komplizierten Haut- und Wundinfektionen als gleich gut wirksam wie Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u.a.). Bei Infektionen durch Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) bestand eine

statistisch signifikante Überlegenheit des Oxazolidinons. Da Linezolid Thrombozytopenien verursachen kann, sind Blutbildkontrollen vor allem bei längerer Behandlungsdauer indiziert.

1. WEIGELT, J. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2005;
49: 2260-2266
2. DEHGANYAR, P. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2005;
49: 2367-2371

Sepsis

Staphylokokkensepsis: Zeit bis zur positiven Blutkultur korreliert zum Schweregrad

Eine Sepsis durch Staphylokokken wird häufig kompliziert durch eine Endokarditis und eine metastatische Infektion, die ein beträchtliches Risiko für einen tödlichen Verlauf darstellt. Die Zeit zwischen dem Anlegen der Blutkultur bis zum ersten Nachweis eines bakteriellen Wachstums – auch definiert als Zeit bis zur positiven Kultur – könnte sowohl ein Surrogatmarker für die Schwere der Staphylokokkensepsis sein, als auch die Prognose charakterisieren. In einem großen medizinischen Zentrum in Detroit (USA) wurde dieser Frage bei 312 Episoden einer Staphylococcus aureus-Sepsis nachgegangen. Intravasculäre Katheter waren der Ausgangsherd für 30% der Infektionen; in 22% konnte kein infektiologischer Herd nachgewiesen werden. In 52% der Erkrankungen war die Sepsis durch MRSA-Stämme ausgelöst worden. Die kürzeste Zeit bis zu einem positiven Wachstum betrug 12 Stunden und trat vorwiegend bei der Endokarditis auf; bei Bakteriämien mit Ausgangsherd von intravenösen Kathetern betrug die entsprechende Zeit 15 Stunden. Ein Zeitraum von ≤ 14 Stunden war assoziiert mit endovaskulären Infektionen, mit Bakteriämien über eine Dauer von mehr als drei Tagen und mit metastatischen Infektionsherden. Eine Zeit von 14 und weniger Stunden bis zu einem bakteriellen Wachstum war auch häufiger mit einer tödlich verlaufenden septischen Erkrankung korreliert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Das mikrobiologische Labor sollte den Klinikern bei einer Staphylococcus aureus-Sepsis die Zeitdauer bis zum ersten positiven Wachstum in den Kulturen mitteilen. Bei den endovaskulären Infektionen bestehen offensichtlich deutliche Unterschiede hinsichtlich der Sepsis ausgehend von einer Endokarditis oder ausgehend von einem endovaskulären Katheter. Auffallend war auch die hohe Anzahl von Methicillin-resistenten Stämmen (MRSA) in dieser Studie.

KHATIB, R. et al.
Clin Infect Dis 2005; 41: 591-598

Aktiviertes Protein C unwirksam bei Sepsis mit niedrigem Risiko

Die schwere Sepsis umfasst etwa 10% der Patienten auf Intensivstationen weltweit und ist mit einer beträchtlichen Letalität von 20 bis 52% verbunden. Im Jahre 2001 konnte gezeigt werden, dass mit aktiviertem Protein C (XIGRIS) bei Patienten mit schwerer Sepsis und einem APACHE II-Score von ≥ 25 eine Senkung der Letalität um 19,4% erreicht wurde (PROWESS-Studie). In einer Fortsetzungstudie zwischen September 2002 und Februar 2004 wurde mittels randomisiertem doppelblindem Studiendesign auf 516 Intensivstationen in 34 Ländern untersucht, ob septische Patienten mit einem APACHE II-Score unter 25 und/oder einem singulären Organversagen auch von einer Protein C-Therapie profitieren. Der primär definierte Endpunkt dieser Studie war die Letalität bis zum Tag 28 nach Infusionsbeginn. Nach Einschluss von 2.640 Patienten wurde die Studie beendet, da eine signifikante Verminderung der Letalität nicht zu erreichen war. 1.297 Patienten waren im Placebo-Arm und 1.316 erhielten aktiviertes Protein C. Ausgangspunkte für das septische Krankheitsgeschehen war in über 51% in beiden Studienarmen die Lunge, gefolgt in 20% von einem intraabdominellen

Infektionsherd und in 10% vom Urogenitaltrakt. In beiden Armen war die Infektion bei 72,8% der Fälle außerhalb des Krankenhauses erworben worden. Dominierende Erreger waren grampositive Keime mit 29%, gefolgt von gramnegativen Erregern (24%). Eine Mischinfektion aus beiden Keimarten lag bei 11 bis 12% der Patienten vor. Es ergaben sich keine statistischen Differenzen zwischen dem Placebo- und dem Verumarm bezüglich der 28-Tage-Letalität (17% in der Placebogruppe, 18,5% in der Protein C-Gruppe). Auch die Krankenhausletalität innerhalb eines Zeitraums von 90 Tagen unterschied sich mit 20,5 bzw. 20,6% nicht. Schwere Blutungen wurden häufiger in der Protein C-Gruppe mit 3,9% versus 2,2% in der Placebogruppe innerhalb der 28-tägigen Studienperiode beobachtet.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Daten dieser umfangreichen Doppelblind-Studie zeigten, dass aktiviertes Protein C (XIGRIS) keine positiven Wirkungen bezüglich der Letalität einer Sepsis hat, soweit die Patienten einen APACHE II-Score ≤ 25 oder ein singuläres Organversagen aufweisen.

ABRAHAM, E. et al.
N Engl J Med 2005; 353: 1332-1341

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050 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.