

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie Januar/Februar 2004 – 25. Jahrg.

Übersicht

Antibiotikatherapie: Quo vadis?

„...many pharmaceutical companies are no longer researching new antibiotics. Resources have been re-allocated to other chronic disease therapeutic areas that promise greater commercial opportunity.“

Thomas D. Gootz, 2003
Pfizer Global Research and Development

Die Entwicklung neuer Antibiotika war für die pharmazeutische Industrie in der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts ein erstrebenswertes und ökonomisch lohnendes Ziel. Therapeutisch bedeutsame „Lücken“ im antibakteriellen Spektrum der verfügbaren Substanzen wurden geschlossen, neue Wirkstoffklassen wurden entwickelt, das Angebot an so genannten „Breitspektrum-Antibiotika“ nahm kontinuierlich zu. „Das umfangreiche Antibiotika-Angebot sollte nicht dazu führen, dass unsere Wachsamkeit gegenüber den drohenden Resistenzproblemen nachlässt – neue Substanzen zur antibakteriellen Therapie sind ebenso notwendig wie ein rationaler und zurückhaltender Einsatz der verfügbaren Antibiotika.“ Auf diese grundlegenden Aspekte wurde bereits 1992 in einem viel beachteten Übersichtsartikel von kompetenter Seite hingewiesen.¹

Stagnation bei der Antibiotika-Entwicklung

Die Entwicklung der antibakteriell wirksamen Arzneistoffe hat sich in den neunziger Jahren grundlegend geändert und Antibiotika mit neuen Wirkmechanismen sind heute eine seltene Ausnahme. Weiterentwicklungen betreffen vor allem die Substanzen mit antiviraler Wirksamkeit – die Möglichkeiten zur antibakteriellen Therapie haben sich seit Jahren kaum verändert. Wie das eingangs erwähnte Zitat zeigt, wurden die Schwerpunkte in den Entwicklungsabteilungen der forschenden Industrie verlagert – aus nahe liegenden Gründen werden die vorhandenen Ressourcen offenbar bevorzugt in die Entwicklung von solchen Wirkstoffen investiert, die für die Behandlung chronischer Erkrankungen geeignet sind.

Diesem Trend steht eine bedrohliche Entwicklung resistenter Erreger entgegen, die nicht nur im Krankenhaus, sondern in zu-

Die Zeitschrift für Chemotherapie begeht in diesem Jahr ihr 25-jähriges Jubiläum.

Wir danken unseren Lesern für ihr kontinuierliches Interesse und Vertrauen. Für die Kontinuität unserer Arbeit spricht, dass noch drei der fünf ursprünglichen Redaktionsmitglieder nach wie vor bei der Herausgabe der Zeitschrift mit 51.000 Exemplaren alle zwei Monate aktiv sind. Seit mehr als fünf Jahren werden wesentliche Inhalte der ZCT auch über das Internet angeboten – täglich wird unsere Seite www.zct-berlin.de von 300 bis 400 Interessenten besucht. Die Internetausgabe der ZCT erscheint auch in spanischer und demnächst in chinesischer Sprache. Wir hoffen, unsere Aktivitäten in den kommenden Jahren im Sinne einer rationalen Infektionstherapie fortzusetzen – trotz zunehmend schwierigerer Bedingungen.

Inhalt

1/2004

Übersicht

- Antibiotikatherapie: Quo vadis? Seite 1 – 3
- Antibiotika in der Tierzucht?! Seite 3

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (1)

- Staphylococcus aureus Seite 3

Neueinführungen

- Emtricitabin Seite 3 – 4

HIV

- Aktuelle Epidemiologie Seite 4 – 5
- HAART – wann anfangen, wie erfolgreich? Seite 5
- Lipoatrophie bei Nukleosiden Seite 5

Staphylokokken-Infektionen

- Bakteriämie: Optimale Behandlung Seite 5 – 6
- Fosfomycin bei MRSA Seite 6
- Fußinfektionen bei Diabetikern Seite 6 – 7

Influenza

- Impfung reduziert nicht Otitis media Seite 7
- Oseltamivir vermindert Komplikationen Seite 7

Otitis media

- Immer Antibiotika? Seite 7
- Azithromycin-Einmaldosis Seite 8

Letzte Meldung

- Was ist LRVREF? Seite 8

nehmendem Ausmaß auch im ambulanten Bereich Probleme bereitet. Sowohl in der pharmazeutischen Industrie als auch im Bereich der öffentlich finanzierten Forschung werden in den kommenden Jahrzehnten erhebliche Anstrengungen notwendig sein, wenn die diversen biologischen und epidemiologischen Aspekte der bakteriellen Resistenzentwicklung erforscht werden sollen. Nur auf einer derartigen wissenschaftlich soliden Grundlage wird es möglich sein, auf die Resistenzentwicklung mit der gebotenen Konsequenz und Nachhaltigkeit zu reagieren.²

Resistenzproblematik in Praxis und Klinik

Besorgniserregend ist die weltweit zunehmende Resistenzentwicklung bei *Streptococcus pneumoniae* – dem führenden Erreger bakterieller Infektionen der Atemwege. In den USA sind bereits 30% der Pneumokokken resistent gegenüber Makroliden, die Häufigkeit der Penicillinresistenz liegt sogar noch höher. Die Makrolidresistenz wird durch zwei Mechanismen bewirkt: entweder über bakterielle Gene, auf denen ribosomale RNA-Methylasen kodiert sind (ermA und B), oder durch Modifikation von Effluxsystemen (mefA). Die Weiterentwicklung der seit mehr als 50 Jahren bekannten Makrolide hat bisher nur zu einem neuen Antibiotikum geführt, das bei erm- und mef-haltigen Erregern angewandt werden kann: Durch Modifikation der Makrolidstruktur ist Telithromycin (KETEK), ein Ketolid, entwickelt worden, das auch bei diesen resistenten Stämmen wirksam ist (vgl.: www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen). Allerdings liegen die im menschlichen Organismus erreichbaren Konzentrationen nicht sehr weit oberhalb der minimalen Hemmkonzentrationen der Erreger von 0,25 bis 0,5 mg/l und es kann erwartet werden, dass die Hemmkonzentrationen die heute gültigen Grenzwerte (1,0 mg/l) übersteigen und auch dieses Antibiotikum an Wert verlieren wird. Höhere Dosierungen von Telithromycin sind aus Gründen der Verträglichkeit kaum möglich.

Der in den vergangenen Jahren zu verzeichnende kontinuierliche Anstieg der Hemmkonzentrationen von Pneumokokken gegenüber Penicillinen wird durch bakterielle Gene verursacht, die für die „Penicillin-bindenden Proteine“ kodieren. Neben der Bildung diverser β -Laktamasen ist dies ein wesentlicher Mechanismus der bakteriellen Resistenz gegenüber β -Laktamantibiotika. Der nachlassenden Empfindlichkeit der Erreger kann wegen der geringen Toxizität von β -Laktamantibiotika zunächst durch erhöhte Dosierungen begegnet werden, aber auch diesen Möglichkeiten sind vor allem im ambulanten Bereich Grenzen gesetzt. Wichtige Alternativen in der Therapie von Infektionen durch resistente Pneumokokken stellen die Fluorchinolone wie Levofloxacin (TAVANIC) und Moxifloxacin (AVALOX) dar, deren Aktivität gegen Pneumokokken in der genannten Reihenfolge zunimmt. Die Ent-

wicklung von Chinolonen mit noch höherer Pneumokokken-Aktivität, wie zum Beispiel Gemifloxacin oder Garenoxacin, wurde von den Herstellern aus verschiedenen Gründen aufgegeben.

Noch ist die Resistenzsituation günstig, aber der irrationale, zunehmende Einsatz von Fluorchinolonen mit unzureichender Pneumokokkenaktivität, wie zum Beispiel Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), bei Infektionen der Atemwege führt zu steigenden Resistenzraten bei Pneumokokken gegen alle Fluorchinolone. Die Zunahme der missbräuchlichen Verwendung von Ciprofloxacin fällt zeitlich zusammen mit dem Ablauf des Patentschutzes und der Verfügbarkeit preiswerter Ciprofloxacin-Generika. Auf die bedrohliche Situation, an deren Entstehung sicherlich zum Teil auch die finanziellen Zwänge im Gesundheitswesen beteiligt sind, hatten wir mehrfach in früheren Ausgaben hingewiesen (vgl. ZCT 2003; 24: 22 und ZCT 2003; 24: 38-39).

Resistenzprobleme bei nosokomialen Infektionen

Neben den Pneumokokken waren es vor allem Erreger von nosokomialen Infektionen, die durch eine nachlassende Empfindlichkeit gegenüber gängigen Antibiotika Beachtung gefunden haben. Europäische Daten zeigten bereits vor Jahren, dass sich mindestens ein Drittel aller Pseudomonas-Stämme gegenüber Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) und Imipenem (ZIENAM u.a.) resistent verhielten. Auch andere Arten unter den „Nonfermentern“, wie zum Beispiel *Stenotrophomonas maltophilia* und *Acinetobacter* spp., gehören hinsichtlich ihres Resistenzverhaltens zu den problematischen Verursachern von Infektionen im Krankenhaus. Sowohl Effluxmechanismen als auch die Ausstattung mit verschiedenen inaktivierenden Enzymen machen diese Bakterienstämme zu schwer behandelbaren Infektionserregern. Insbesondere β -Laktamasen mit breitem Substratprofil (sog. „extended spectrum β -lactamases, ESBLs“) sind eine weit verbreitete Ursache für Resistenz unter bakteriellen Erregern. Die Gene, auf denen diese Enzyme kodiert sind, tragen oftmals auch die Resistenzeigenschaften für zahlreiche andere Antibiotikaklassen. ESBL-Stämme, die auch Mutationen in der Gyrase aufweisen und dadurch resistent gegen Fluorchinolone sind, wurden zum Beispiel schon isoliert.

Unter den neu entwickelten Antiinfektiva der vergangenen Jahre, die bei nosokomialen Infektionen eingesetzt werden können, ist vor allem Linezolid (ZYVOXID) zu nennen. Es ist die erste Substanz aus einer neuen Wirkstoffklasse („Oxazolidinone“), die bei MRSA (= Meticillin-resistenten Staphylococcus aureus)-Stämmen und Enterokokken sowohl oral als auch intravenös angewandt werden kann. Die Tatsache, dass das Patent für die Gruppe der Oxazolidinone bereits 1978 erteilt wurde und schon 1987 diese Wirkstoffe als potenzielle Humantherapeutika vorgestellt wurden, unterstreicht aber nur die

schwierige Situation in der Entwicklung neuer Antiinfektiva.

Völlig neue Substanzklassen zur antibakteriellen Therapie sind derzeit kaum in der „pipeline“ der Hersteller, vor allem die gezielte Entwicklung bereitet nach wie vor Schwierigkeiten. Zur Überraschung der Untersucher zeigte nur eine von 300.000 im „Screening“ untersuchten chemischen Substanzen eine ausreichende, wenn auch nicht besonders hohe Aktivität gegen Pneumokokken. Die Struktur der in den Laboratorien von Abbott in den USA identifizierten Substanz weist eine hohe Übereinstimmung mit der Struktur von Clinafloxacin und anderen Chinolonen auf. Da sie aber nicht die bakterielle DNA beeinflusst, sondern auf bakterielle Ribosomen wirkt, wird sie als erster Vertreter einer neuen „Klasse“ angesehen. Viele Jahre aufwendiger Entwicklungsarbeit werden notwendig sein, um herauszufinden, ob sich die Verbindung zur Anwendung als Arzneimittel jemals eignen wird.³

Ökonomische Aspekte

Eine Berücksichtigung des Preisniveaus ist eine notwendige und unabdingbare Aufgabe des Arztes bei der Verordnung von Medikamenten. Gerade im Bereich der Antiinfektiva kann eine Umkehrung der Bewertungsreihenfolge „Wirksamkeit – Verträglichkeit – Kosten“ aber auch negative Auswirkungen haben, wie sich an den Zusammenhängen zwischen den Preisen und Resistenzraten zeigen lässt. Der massenhafte Absatz von Doxycyclin (div. Handelsnamen) hat zu einer hohen Resistenzquote der Erreger gegen Tetracycline beigetragen. Das extrem niedrige Preisniveau für Doxycyclin-haltige Arzneimittel hat diese Entwicklung sicherlich begünstigt. In der ersten Ausgabe der „Zeitschrift für Chemotherapie“ vom Januar 1980 (vgl. ZCT 1980; 1: 5) berichteten wir über die Preise für Doxycyclin-Präparate: eine Kapsel VIBRAMYCIN kostete damals etwa 5 DM, ein generisches Präparat war für knapp die Hälfte zu bekommen, fast 25 Jahre später kostet eine Tablette eines Doxycyclin-Generikums weniger als 0,25 Euro.

Es ist doppelt sinnvoll, auf die Verordnung von Antibiotika gelegentlich zu verzichten, wenn sie nicht eindeutig indiziert sind, und dafür Präparate zu verordnen, die vielleicht etwas weniger preiswert sind, aber dafür dem entsprechen, was die Antibiotikatherapie in ihrem primären Ansatz darstellt: eine kausale und kurative Therapie von Infektionen durch hochwirksame, meist gut verträgliche und wertvolle Arzneimittel.

ZUSAMMENFASSUNG: Während die Ausbreitung von resistenten Bakterienstämmen in Klinik und Praxis rasch fortschreitet, kann eine Stagnation bei der Entwicklung neuer Antibiotika durch die forschende pharmazeutische Industrie festgestellt werden. Strenge Indikationsstellung, optimale Auswahl und höhere Dosierungen von Antibiotika können die Resistenzausbreitung verlangsamen, aber es ist absehbar, dass neue therapeutische Ansätze

notwendig sein werden. Es ist zurzeit nicht klar, ob wir in Zukunft auf die Resistenzprobleme adäquat reagieren können oder ob es zunehmend bakterielle Infektionen geben wird, für die kein geeignetes Antibiotikum mehr zur Verfügung steht.

1. NEU, H.C.
Science 1992; 257: 1064-1073
2. GOOTZ, T.D.
Expert Rev Antiinfect Ther 2003; 1: 1-3
3. DANDLIKER, P.J. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3831-3839

Antibiotika zur Wachstumsförderung in der Tierzucht – bedeutsam für die Streptogramin-Resistenz?

Eine kontinuierliche Zunahme resistenter Stämme unter den grampositiven Bakterien wird seit zwei Jahrzehnten beobachtet. Diese Erreger erweisen sich zunehmend als wichtige Verursacher von Infektionen. Besorgnis bereitet vor allem der Anstieg Methicillin-resistenter *S. aureus*-Stämme (MRSA) und der Nachweis von *S. aureus*-Stämmen mit Resistenz gegen Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.).¹ Angesichts der therapeutischen Probleme ist die Entwicklung von neuen Präparaten gegen resistente grampositive Bakterien begrüßenswert. Im Blickpunkt steht dabei vor allem das Streptogramin-Präparat Quinupristin/Dalfopristin (SYNERCID).

Besonders beunruhigend war der Nachweis von Resistenzen sogar vor der Einführung von Quinupristin/Dalfopristin, der offenbar mit dem Gebrauch des eng verwandten Virginiamycins in der Tierhaltung in Verbindung steht. Noch sind Resistenzen gegen diese Antibiotika-Kombination beim Menschen selten, sie lassen sich jedoch häufig bei Isolaten von Tieren nachweisen.² Die Mechanismen der Resistenzentwicklung gegen Streptogramine sind vielfältig und in einigen Details bekannt: Die Erreger bilden modifizierende Enzyme, sie entwickeln aktive Transportmechanismen zur Reduktion der intrazellulären Antibiotikakonzentrationen („Efflux“) oder sie verändern den Angriffspunkt der Antibiotika, also ribosomale Strukturen. Obwohl nachgewiesen wurde, dass der vermehrte Einsatz von Antibiotika in der Aufzucht von Schlachttieren mit einem Anstieg von Resistenzen verbunden ist und neue Resistenzgene auf diese Weise entstehen können, bleibt die Bedeutung des massenhaften Antibiotikaeinsatzes in der Tierzucht ein kontroverses Thema – vor allem was die Übertragung der resistenten Stämme auf den Menschen angeht.³ Selbstverständlich ist es in allen Bereichen sinnvoll, Antibiotika rational anzuwenden und z.B. Kontrollmaßnahmen in Krankenhäusern zu etablieren, um die Ausbreitung resistenter Stämme einzudämmen. Darüber hinaus sind sich aber doch die meisten Wissenschaftler darüber einig, dass es dringend notwendig ist, auch im Bereich der Tierhaltung

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (1)

Staphylococcus aureus

Staphylokokken sind grampositive Kokken, die sich zumeist zu einem Haufen bzw. einer Traube (griechisch: Staphylos) anordnen. Die größte klinisch-bakteriologische Bedeutung hat die koagulasepositive Spezies *Staphylococcus aureus*.

Krankheitsbilder: Die durch *S. aureus* verursachten Infektionen lassen sich in invasive Prozesse und toxinvermittelte Erkrankungen einteilen. Zu den lokalisierten invasiven Prozessen gehören Furunkel (wenn zusammenfließend: „Karbunkel“), Pyodermie, Wundinfektionen, Sinusitis und Otitis media. Tiefer gehende Infektionen sind die eitrige Parotitis, Mastitis puerperalis sowie die primäre und sekundäre (postoperative oder posttraumatische) Osteomyelitis. Die *S. aureus*-Pneumonie tritt meist im Anschluss an eine Influenza-A-Infektion oder als nosokomiale Pneumonie bei beatmeten Patienten auf. Abszesse können sowohl in Weichteilen als auch in Organen auftreten, Empyeme in Körperhöhlen und Gelenken. Alle Prozesse können eine Keimausschwemmung in die Blutbahn nach sich ziehen und damit zur Sepsis und Endokarditis führen.

Lebensmittelintoxikationen kommen durch die Einnahme von Enterotoxinen zustande, die von *S. aureus* vor der Nahrungsaufnahme in kontaminierten Speisen produziert wurden. Die Enterotoxine werden durch Hitzebehandlung nicht abgetötet.

Diagnostik: Bei der Bestimmung der Antibiotikaempfindlichkeit ist der Nachweis von Oxacillin(Methicillin)-resistenten *S. aureus* (MRSA) von großer Bedeutung. Der Resistenzmechanismus beruht auf dem Vorhandensein eines zusätzlichen Penicillin-bindenden-Proteins (PBP 2a), das durch das *mecA*-Gen kodiert wird und nur geringe Affinität zu Penicillinen aufweist. Gleichzeitig ist auch die Empfindlichkeit gegenüber anderen β -Lactamantibiotika erniedrigt, so dass eine Kreuzresistenz gegen alle derzeitigen Vertreter dieser Substanzgruppe (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme) resultiert. MRSA stellen auch in Deutschland zunehmend ein Problem dar.

Antibiotische Therapie: Für eine kalkulierte Therapie (vor Vorliegen des Antibiogramms) wurden lange Zeit die penicillinasefesten Isoxazolylpenicilline (z.B. Flucloxacillin, STAPHYLEX u.a.) sowie Cephalosporine der 1. oder 2. Generation (z.B. Cefazolin, ELZOGRAM u.a.) eingesetzt. Dabei bieten die Cephalosporine aufgrund der geringeren Proteinbindung pharmakokinetische Vorteile. Bei hoher Prävalenz von MRSA ist Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.) die Therapie der Wahl. Schwere *S. aureus*-Infektionen sollten initial nicht allein mit einem Antibiotikum behandelt werden. Als günstiger haben sich Kombinationen wie Cephalosporin + Rifampicin (RIFA u.a.), Clindamycin (SOBELIN u.a.) oder einem Aminoglykosid bzw. bei MRSA Glykopeptid + Rifampicin erwiesen.

Für die gezielte Therapie von MRSA-Infektionen sind die Glykopeptide die erste Wahl. Alternativ kommt eine Therapie mit dem Oxazolidinon Linezolid (ZYVOXID) oder der Streptograminkombination Quinupristin/Dalfopristin (SYNERCID) in Betracht. Rifampicin und Fusidinsäure (FUCIDINE) dürfen wegen der raschen Resistenzentwicklung nur in Kombination mit einem anderen MRSA-wirksamen Antibiotikum angewendet werden. Fosfomycin (INFECTOFOS) kommt als Alternative zur Behandlung der *S. aureus*-Osteomyelitis in Betracht.

die Resistenzausbreitung durch restriktiven Einsatz von Antibiotika zu begrenzen.⁴

FOLGERUNG DER AUTOREN: Neue Antibiotika, wie Quinupristin/Dalfopristin (SYNERCID) stehen zur Therapie von Infektionen durch resistente grampositive Bakterien zur Verfügung, doch auch gegen diese Wirkstoffe können sich Resistenzen entwickeln. Es müssen verschiedene Strategien verfolgt werden, um diese ungünstige Tendenz zu stoppen. Neben dem rationalen Einsatz in der Humanmedizin sollte auch der Einsatz in der Veterinärmedizin auf ein Minimum beschränkt werden.

1. CHANG, S. et al.
N Engl J Med 2003; 348: 1342-1347
2. HERSHBERGER, E. et al.
Clin Infect Dis 2004; 38: 92-98
3. PHILLIPS, I. et al.
J Antimicrob Chemother 2004; 53: 28-52
4. TURNIDGE, J.
J Antimicrob Chemother 2004; 53: 26-27

Neueinführungen

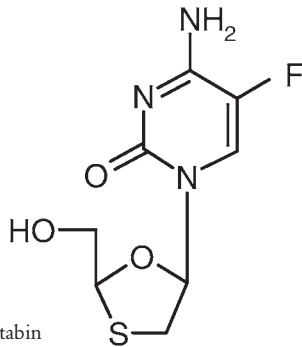
Emtricitabin – ein Nukleosid zur vereinfachten antiretroviralen Therapie

Alle derzeit bekannten antiretroviral wirksamen Arzneimittel führen bei einer Monotherapie rasch zur Resistenzentwicklung von HIV. Konsequenterweise besteht die antiretrovirale Therapie stets aus einer Kombination mehrerer Wirkstoffe, die oft mehrmals täglich eingenommen werden müssen. Die damit zusammenhängenden Compliance-Probleme sind häufig beschrieben und diskutiert worden. Ohne Zweifel ist die nur einmal tägliche Einnahme von möglichst nur einer Tablette oder Kapsel pro Medikament ein erstrebenswertes Ziel.¹ Dies gilt bei der antiretroviralen Therapie vor allem unter dem Aspekt, dass die Compliance der Patienten und die Risiken der Resistenzentwicklung der Erreger eng miteinander verbunden sind. Eine

neue Therapieoption, bei der die Voraussetzung für eine verbesserte Compliance gegeben ist, besteht in der Verordnung von Emtricitabin (EMTRIVA), einem neuen Präparat zur Behandlung von HIV-Patienten, das nur einmal täglich eingenommen werden muss.

Antivirale Wirkung

Emtricitabin ist ein synthetisches Nucleosid-Analogon von Cytosin. Die Substanz kann auch als 5-fluoriertes Derivat von Lamivudin (EPIVIR) angesehen werden und zählt zu den nucleosidischen Hemmstoffen der reversen-Transkriptase (NRTI) von HIV-1 und HIV-2.^{2,3}



Emtricitabin

Das Nucleosid wird durch Phosphorylierung aktiviert und besitzt neben der antiretroviralen Wirkung auch eine hohe Aktivität gegen das Hepatitis B-Virus (HBV). Die Wirksamkeit gegen HBV ist *in vitro* und im Tiermodell ähnlich wie die von Lamivudin.^{4,5} Die *In-vitro*-Aktivität von Emtricitabin gegen HIV war in den meisten Versuchsansätzen deutlich höher als die von Lamivudin. Je nach untersuchtem Isolat und den jeweiligen Versuchsbedingungen wurde die IC₅₀ (= Konzentration, bei der eine 50%ige Hemmung der Virusvermehrung in der Zellkultur eintritt) von Emtricitabin mit 0,0013 bis 0,5 µM bestimmt (Molekulargewicht der Substanz: 247; 1 µM = 0,25 mg/l).^{2,3} Stämme von HIV mit Resistenz gegen Emtricitabin wurden beschrieben; die entsprechende Mutation betrifft das Codon 184 der reversen Transkriptase und führt zu einem Austausch der Aminosäure Methionin gegen Valin oder Isoleucin im Enzym (M184V/I). Diese Viren zeigten Kreuzresistenz zu den anderen verfügbaren Cytidin-Analoga Lamivudin und Zalcitabin (HIVID), waren aber empfindlich gegenüber anderen Nucleosiden, wie zum Beispiel Didanosin (VIDEX), Zidovudin (RETROVIR), sowie Nevirapin (VIRAMUN) oder anderen nicht-nucleosidischen Hemmstoffen.⁶

Pharmakokinetische Eigenschaften

Emtricitabin wird nach oraler Gabe gut und rasch resorbiert. Die verfügbaren Hartkapseln zu 200 mg können zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden. Nach mehrfacher, einmal täglicher Einnahme von 200 mg lagen die maximalen Plasmakonzentrationen bei $1,8 \pm 0,7$ mg/l, die mittleren Talspiegel wurden mit $0,09 \pm 0,07$ mg/l berechnet, für den Parameter „Fläche unter der Kurve“ (AUC) ergab sich ein Wert von 10 ± 3 mg/l x h. Emtricitabin wird primär

über die Nieren eliminiert und nur in geringem Umfang von ca. 13% metabolisiert. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei etwa 10 Stunden. Die intrazelluläre Halbwertszeit des Triphosphats (in Monozyten) wurde in einer Studie mit 39 Stunden bestimmt, aufgrund dieser langen Verweildauer ist die einmal tägliche Anwendung möglich.

Klinische Studien

Emtricitabin ist in Kombination mit anderen antiretroviral wirksamen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener und Kinder indiziert. Bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Dosierung 1x täglich 200 mg, für Kinder ab dem 4. Lebensmonat steht voraussichtlich ab Mitte 2004 eine individuell dosierbare Lösung zur oralen Gabe zur Verfügung. Die klinischen Studien mit Emtricitabin wurden sowohl an nicht vorbehandelten als auch an vorbehandelten Patienten durchgeführt. Bei virologisch stabilen, vorbehandelten Erwachsenen erwies sich Emtricitabin in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen als gleichwertig zu Lamivudin im Hinblick auf das virologische Ansprechen über 48 Wochen. Bei einem weiteren Vergleich von zwei Gruppen, die als Teil der Kombination entweder einen Protease-Inhibitor erhielten oder Emtricitabin, ergab sich ein gleich gutes bis überlegenes Ergebnis für Emtricitabin in Abhängigkeit von dem zur Bewertung herangezogenen Endpunkt. Die bisherigen klinischen Erfahrungen sind also insgesamt als günstig zu bezeichnen. Dies bezieht sich nicht nur auf die antivirale Wirksamkeit, sondern auch auf die Verträglichkeit.⁶

Unerwünschte Wirkungen, Interaktionen

Emtricitabin wurde in den bisherigen Studien gut vertragen. Relativ häufig traten unter der Kombinationstherapie mit mehreren Virustatika Kopfschmerzen, Grippe-symptome, Schwäche und gastrointestinale Störungen auf. In einer Doppelblindstudie an mehr als 500 Patienten wurden Emtricitabin und Stavudin (ZERIT) direkt miteinander verglichen. Beide wurden in Kombination mit Didanosin und Efavirenz (SUSTIVA) gegeben, alle Virustatika wurden einmal täglich verabreicht. Übelkeit, Diarrhö, Paraesthesien und Laktatazidose wurden als Komplikationen signifikant häufiger unter der Kombinationstherapie mit Stavudin gesehen als in der Gruppe, die mit Emtricitabin behandelt wurde. Keine der beobachteten unerwünschten Wirkungen trat in der Emtricitabin-Gruppe signifikant häufiger auf. Auch ein Vergleich der Abbruchraten unterstreicht die überlegene Verträglichkeit des neuen Nucleosids. Im Vergleich mit der Emtricitabin-Gruppe brachen doppelt so viele Teilnehmer eine Stavudin-haltige Kombinationstherapie aus Verträglichkeitsgründen ab (13,9% vs. 6,7%; $p < 0,03$).

In vitro zeigte Emtricitabin kein inhibierendes Potenzial auf diverse CYP450-Isoformen; der Wirkstoff führte auch nicht zu einer

Hemmung der für die Glucuronidierung verantwortlichen Enzymsysteme. Erwartungsgemäß ließen sich keine Interaktionen nachweisen, als Emtricitabin zusammen mit Indinavir (CRIVAN), Zidovudin, Stavudin, Famciclovir (FAMVIR) oder Tenofovir (VIREAD) verabreicht wurde.

ZUSAMMENFASSUNG: Emtricitabin (EMTRIVA) ist ein neues Nucleosid zur antiretroviralen Therapie. Von Vorteil ist die relativ lange Halbwertszeit, wodurch eine einmal tägliche Verabreichung möglich ist. Die bisherigen klinischen Erfahrungen unterstreichen die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substanz. Interaktionen durch Hemmung von Cytochrom-Enzymen, wie sie etwa bei Protease-Inhibitoren vorkommen, sind nicht zu erwarten. Insgesamt ist es durch das neue Arzneimittel möglich, die Dauertherapie der HIV-Infektion zu vereinfachen und damit patientenfreundlicher zu machen.

Hinweis:

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

1. ENA, J., PASQUAU, F. Clin Inf Dis 2003; 36: 1186-1190
2. Emtriva, Full prescribing Information, Gilead Sciences (www.emtriva.com), 2003
3. Emtriva 200 mg Hartkapseln, Fachinfo, Gilead, UK (www.fachinfo.de), 2003
5. GISH, R. et al. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1734-1740
6. BANG, L.M., SCOTT, L.J. Drugs 2003; 63: 2413-2424

HIV

Aktueller Stand der HIV-Epidemie in Deutschland

Seit Beginn der HIV-Epidemie vor mehr als 20 Jahren sind in Deutschland etwa 22.000 Menschen an AIDS gestorben. Trotz aller Anstrengungen ist es bis heute nicht möglich, eine wirksame Vakzination anzubieten oder durch eine antiretrovirale Chemotherapie den Erreger aus dem Organismus infizierter Patienten komplett zu eliminieren. Aufgrund einer kontinuierlichen Weiterentwicklung der therapeutischen Möglichkeiten ist die Zahl der AIDS-Todesfälle jedoch in den vergangenen zehn Jahren von über 2.000 auf 600 bis 700 pro Jahr gesunken. Da sich im gleichen Zeitraum die Zahl der Neuinfektionen nicht wesentlich geändert hat, resultiert ein Anstieg der HIV-infizierten Patienten um etwa 1.000 bis 1.300 Personen jährlich. Insgesamt lebten 43.000 Menschen Ende 2003 in Deutschland mit einer HIV-Infektion, darunter waren 33.500 Männer, 9.500 Frauen und weniger als

400 Kinder. Der häufigste Infektionsweg waren homosexuelle Kontakte bei Männern (50%), heterosexuelle Kontakte wurden bei 18% als Infektionsweg ermittelt.

RKI Epidem Bull
Nr. 48, 26. 11. 2003 (www.rki.de)

Wann soll mit einer HAART-Therapie begonnen werden?

Der Einsatz einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) hat seit 1996 zu einer eindrucksvollen Verminderung der HIV-bedingten Morbidität und Letalität in den westlichen Industrieländern beigetragen. In den ersten Richtlinien wurde ein recht aggressiver Ansatz verfolgt mit dem Beginn einer HAART-Therapie bei allen HIV-infizierten Patienten mit einer CD4-Lymphozytenzahl von weniger als 500/ μ l, zusammen mit einer hohen Viruslast. Die in den letzten Jahren vermehrt realisierten akuten und chronischen toxischen Auswirkungen einer derartigen Therapie zusammen mit den häufig erheblichen Compliance-Problemen sowie auch der Resistenzentwicklung haben neuerdings zu zurückhaltenden Empfehlungen bezüglich der HAART-Therapie geführt. In der vorliegenden Studie vom CDC in Atlanta wurde analysiert, wann der optimale Behandlungsbeginn einer HAART-Therapie sein könnte. Insgesamt 2.729 Patienten, die an einer prospektiven Studie des CDC in elf klinischen Zentren in Nordamerika teilnahmen, wurden in diese Studie aufgenommen. Sämtliche Patienten hatten die HAART-Therapie in den Jahren 1996 bis 2002 begonnen und wurden danach intensiv bezüglich des Verlaufs überwacht. 44% dieser Patienten waren jünger als 35 Jahre und 73% waren Männer. 55% waren Afroamerikaner, 28% waren kaukasisch (weiß). Über 65.000 Personen-Monate konnten insgesamt ausgewertet werden, im Median waren dies 21 Monate pro Patient. Während dieser Zeit kam es zu einem Progress in Richtung AIDS oder Tod bei 324 Patienten. Die höchste Wahrscheinlichkeit bezüglich einer Progression bestand bei den Personen mit den niedrigsten CD4-Zellen (unter 200/ μ l). Auch Patienten mit CD4-Zellen zwischen 200 und 349 und mit einer hohen Viruslast wiesen einen ungünstigen Verlauf auf. In einem multiplen Regressionsmodell wurde ebenfalls die Personengruppe mit CD4-Zellen unter 350 und hoher Viruslast als eine Risikogruppe identifiziert, die von einer HAART-Therapie profitierte. Bezüglich der Gruppe von Patienten mit 350–499 CD4-Zellen pro Mikroliter und hoher Viruslast ergab sich ein nur mäßig gesteigertes Risiko bezüglich einer Progression des Krankheitsbildes.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Analyse von mehr als 2.700 HIV-infizierten Patienten mit einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) seit Januar 1996 bis zum Jahr 2002 ergab, dass der Beginn der HAART-Therapie bei Abfall der CD4-Zellen auf unter 350/ μ l sinnvoll ist. Dieses gilt

insbesondere, wenn gleichzeitig auch eine hohe Viruslast vorliegt.

KAPLAN, J. E. et al.
Clin Infect Dis 2003; 37: 951-958

Frühzeitiger Erfolg einer HAART-Therapie bestimmt die Prognose

Die bisherige Auffassung bezüglich des Erfolges einer antiviralen Therapie bei HIV-infizierten Patienten sollte nach neueren Daten revidiert werden. Bisher wurde davon ausgegangen, dass je niedriger die CD4-Zellzahl zu Beginn der Therapie war, desto ungünstiger musste der Erfolg einer Behandlung eingeordnet werden. In einer umfangreichen, vorwiegend europäischen Studie wurde gezeigt, dass offensichtlich die CD4-Zellzahl sechs Monate nach Therapiebeginn einen aussagefähigeren Parameter darstellt. Mehr als 9.000 HIV-infizierte Patienten wurden analysiert, die sich auf 13 unterschiedliche europäische und nordamerikanische Kohorten-Gruppen verteilten. Insgesamt 13.408 Personen-Jahre konnten ausgewertet werden, wobei die Patienten mindestens sechs Monate nach Beginn der Therapie kontrolliert wurden. Die Prognose war am ungünstigsten für die Patienten mit einem Sechsmonats-CD4-Wert von < 25/ μ l. Weitere unabhängige Risikofaktoren bezüglich eines ungünstigen Verlaufs (definiert als neu aufgetretene AIDS-bezogene Erkrankung oder Tod) waren eine Viruslast im Plasma von mehr als 100.000 Kopien/ml nach sechsmonatiger Behandlung, ein Lebensalter über 50 Jahre, eine über Drogengebrauch akquirierte HIV-Infektion sowie eine AIDS-bezogene Infektion oder Tumordiagnose vor oder innerhalb der ersten sechs Monate der Behandlung.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Daten unterstützen die häufige klinische Beobachtung, dass Patienten mit einem schnellen Anstieg der CD4-Zellzahlen nach Beginn der antiretroviralen Therapie insgesamt eine günstigere Prognose aufweisen als die Patienten mit einem verzögerten und langsamen Anstieg. Offensichtlich spielt die Zellzahl zu Beginn der Therapie nur eine untergeordnete Rolle.

ART Cohort Collaboration
Lancet 2003; 362: 679-686

Risiko für Lipoatrophie – Unterschiede zwischen den Nukleosiden

Zahlreiche Arzneimittel stehen heute zur antiretroviralen Therapie zur Verfügung. Um das Risiko einer Resistenzentwicklung von HIV zu reduzieren, werden stets mehrere Substanzen in Kombination angewandt. Das Ziel einer optimierten Therapie besteht darin, eine möglichst maximale Virussuppression zu erreichen und gleichzeitig die möglichen unerwünschten Wirkungen der Langzeittherapie auf ein Minimum zu reduzieren. Eine bekannte Nebenwirkung der antiretroviralen Therapie ist die Lipoatrophie, die durch den Verlust von Fettgewebe im Ge-

sicht und an den Extremitäten gekennzeichnet ist. Bei etwa zwei Drittel aller Patienten, die Stavudin (ZERIT) ein Jahr lang erhalten, stellt sich diese Nebenwirkung ein. Das Potenzial der Nukleosid-Analoga, das Phänomen auszulösen, hängt offenbar mit ihrer inhibierenden Wirkung auf die mitochondriale DNA- γ -Polymerase zusammen. In Zellkultursystemen wurde gezeigt, dass diese Hemmwirkung bei den Nukleosiden Didanosin (VIDEX) und Stavudin deutlich ausgeprägter ist als zum Beispiel bei Zidovudin (RETROVIR) oder Abacavir (ZIAGEN). Da die Interpretation von In-vitro-Daten immer mit gewissen Unsicherheiten verbunden ist und die Lipoatrophie auch von den zusätzlich gegebenen Medikamenten, sowie anderen Faktoren abhängig ist, wurde in einer offenen Multicenterstudie in den USA untersucht, wie sich der Ersatz von Stavudin durch Zidovudin oder durch Abacavir auf eine bestehende Lipoatrophie auswirkt. Es wurden insgesamt 118 überwiegend männliche Patienten in die Studie eingeschlossen. Der Wechsel des Nukleosids führte innerhalb von 24 bis 48 Wochen zu einer Besserung der Fettverteilungsstörung, wobei die Verbesserung unter Abacavir geringfügig ausgeprägter war als bei Gabe von Zidovudin. Hinsichtlich der antiviralen Wirkung waren keine Nachteile mit der Therapieumstellung verbunden. Im Zusammenhang mit den günstigen Ergebnissen dieser Studie muss bedacht werden, dass bei einem Wechsel von Stavudin auf andere Nukleoside das Risiko für eine Anämie (Zidovudin) oder eine Überempfindlichkeitsreaktion (Abacavir) zunimmt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Stavudin (ZERIT)-assoziiierter Lipoatrophie kann ein Wechsel auf Zidovudin (RETROVIR) oder Abacavir (ZIAGEN) eine Besserung der Symptomatik bewirken. Allerdings sind auch mit den als Ersatz angewandten Nukleosiden andere spezifische Risiken verbunden.

McCOMSEY, G.A. et al.
Clin Infect Dis 2004; 38: 263-270

Staphylokokken-Infektionen

Staphylococcus aureus-Bakteriämie – Optimierung der Behandlung

S. aureus-Bakteriämien sind bedrohliche Infektionen und können eine Endokarditis auslösen oder auch zum Tode führen. In zwei Publikationen berichten amerikanische Ärzte von einer prospektiven Studie an sechs Krankenhäusern mit über 505 konsekutiv erfassten erwachsenen Patienten mit einer S. aureus-Bakteriämie, die an einer Endokarditis und/oder rezidivierenden Bakteriämie erkrankt waren. 64 Patienten wiesen eine Endokarditis auf, von denen 21% der Patienten diese ambulant erworben hatten, 5% hatten

eine nosokomiale Infektion und 12% der Patienten waren in chronischer Hämodialyse-Behandlung. Eine persistierende Bakteriämie – definiert als positive Blutkulturen für die Staphylokokken am Tag drei unter einer adäquaten Therapie – erwies sich als ein unabhängiger Risikofaktor bezüglich der Entwicklung einer Endokarditis oder auch eines tödlichen Verlaufs. Ein Rezidiv nach einer wirksamen Anti-Staphylokokken-Behandlung wurde bei 9% der Patienten beobachtet. Mittels einer exakten Identifikationsmethode wurde gezeigt, dass in der Mehrzahl dieser Fälle (79%) der gleiche Keim wie bei der Primärinfektion für das Rezidiv verantwortlich war. Die Zeit bis zum Rezidiv betrug 36 Tage (Medianwert) mit dem gleichen Keim und 99 Tage bei den Patienten, bei denen es sich um eine Reinfektion mit einem anderen Keim handelte. Von Bedeutung war, dass die Bakteriämie signifikant häufiger persistierte während einer Behandlung mit Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u.a.) im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Staphylokokken-Penicillin. Hieraus leiteten die Autoren die Empfehlung ab, dass zumindest bei Hochrisikopatienten eine wirksame Anti-Staphylokokken-Therapie mit einem Antibiotikum oder auch eine Kombinationsbehandlung über mindestens vier Wochen notwendig ist.

In einer weiteren prospektiven Studie von der Duke Universität versuchten die Autoren ebenfalls Patienten mit einem erhöhten Risiko hinsichtlich einer kompliziert verlaufenden Staphylokokken-Bakteriämie zu definieren. Bei 724 konsekutiv erfassten erwachsenen Patienten eines Hospitals lag in einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren in 43% eine derartige komplizierte Infektion vor; diese war definiert worden als eine Infektion mit embolischen zerebralen Komplikationen, einem Rezidiv innerhalb von zwölf Wochen oder auch einem tödlichen Verlauf. Vier Risikofaktoren erwiesen sich als besonders eng korreliert zu einem komplizierten Verlauf: eine ambulant erworbene Infektion, Hautveränderungen im Sinne von embolischen bzw. systemischen Beteiligungen, ein persistierendes Fieber über 72 Stunden und ganz besonders positive Blutkulturen 48 bis 96 Stunden nach Beginn der antibiotischen Therapie.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese drei Studien zu Bakteriämien durch *Staphylococcus aureus* belegen erneut die Ernsthaftigkeit dieser schweren Infektion. Insbesondere die nach Beginn der Therapie über zwei bis drei Tage positiven Blutkulturen haben einen prognostisch ungünstigen Stellenwert. Die Therapie sollte bei Risikopatienten aus einem wirksamen Penicillinpräparat oder auch aus einer antibiotischen Kombination über einen längeren Zeitraum bis zu vier Wochen bestehen. Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u.a.) als Monotherapie wird nicht empfohlen.

1. CHANG, F.Y. et al.
Medicine 2003; 82: 322-332

2. CHANG, F.Y. et al.
Medicine 2003; 82: 333-339

3. FOWLER, V.G. Jr. et al.
Arch Intern Med 2003; 163: 2066-2072

Fosfomycin – eine therapeutische Alternative bei MRSA-Infektionen

Staphylococcus aureus ist mit einem Anteil von etwa 30% in Europa einer der wichtigsten Erreger nosokomialer Infektionen. Beunruhigend ist der innerhalb dieser Bakterienart steigende Anteil Methicillin-resistenter Isolate (MRSA), deren Anteil sich von unter 3% von 1976 bis 1990 auf 20,7% bis zum Jahr 2001 in Deutschland erhöht hat. Von diesen Durchschnittswerten kann die Resistenzrate in verschiedenen Regionen und einzelnen Krankenhäusern erheblich abweichen. Daher ist eine regionale Erhebung ergänzend zu nationalen und internationalen Surveillance-Systemen sinnvoll, die in der vorliegenden Studie in den Großräumen Berlin, Köln und München vorgenommen wurde. Aus diesen drei genannten Städten wurden jeweils 100 MRSA-Isolate in dem Zeitraum 1998 bis 2000 hinsichtlich ihrer Resistenz gegenüber Fosfomycin (INFECTOFOS), Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY), Linezolid (ZYVOXID), Clindamycin (SOBELIN u.a.) sowie Levofloxacin (TAVANIC) untersucht. Bei allen Stämmen handelte es sich um Erstisolate, wobei der weitaus größte Teil (etwa 75%) von Patienten mit Wundinfektionen stammte.

Alle getesteten Isolate waren gegenüber Vancomycin und Linezolid empfindlich und die MHK-Werte lagen in einem engen Bereich von ein bis drei Verdünnungsstufen. Für Fosfomycin betrug die Rate empfindlicher Isolate in Berlin 99%, in Köln 96,8% und in München 93,8%. Die MHK90-Werte für Vancomycin lagen durchweg bei 1 mg/l, für Linezolid bei 2 mg/l und bei Fosfomycin zwischen zwei und 16 mg/l. Die MHK50- wie auch die MHK90-Werte von Clindamycin und Levofloxacin bewegten sich durchweg im resistenten Bereich. Die hohen Resistenzraten von Clindamycin wurden auf Resistenzphänotypen der sich überregional ausbreitenden virulenten MRSA-Klone zurückgeführt. So wurden nach den Beobachtungen des Nationalen Referenzentrums für Staphylokokken (Wernigerode) im Jahre 1999 acht Klone mit überregionaler Verbreitung in Deutschland nachgewiesen, von denen sechs obligatorisch einen Resistenzphänotyp gegenüber Clindamycin und Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) exprimierten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Neben den beiden hochaktiven Substanzen Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.) sowie Linezolid (ZYVOXID) gegen MRSA-Stämme weist Fosfomycin (INFECTOFOS) eine interessante Aktivität gegenüber diesen Keimen auf. Wichtig ist für den therapeutischen Einsatz zunächst zu unterscheiden zwischen einer Infektion und einer Kolonisation; bei invasiven Infektionen sollte Fosfomycin immer in Kombination mit den beiden erstgenannten Substanzen einge-

setzt werden, um Resistenzbildungen zu vermeiden.

SCHOLZ, H. et al.
Chemother J 2003; 12: 106-108

Fußinfektionen bei Diabetikern – Linezolid oder ein Aminopenicillin mit β -Laktamase-Inhibitor?

Fußinfektionen bei Diabetikern stellen eine häufige und meist schwer zu behandelnde Erkrankung dar. Sie können in eine Osteomyelitis übergehen und nicht selten steht eine Amputation am Ende einer Reihe von vergeblichen Behandlungsversuchen. Bei akuten Infektionen sind oft grampositive Kokken die wesentlichen Erreger, bei einem chronischen Verlauf lässt sich in der Regel eine komplexe mikrobielle Flora nachweisen. *S. aureus* erwies sich in vielen Untersuchungen als der bedeutsamste Erreger, wobei eine kontinuierliche Zunahme von Methicillin-resistenten Stämmen (MRSA) festzustellen ist. Da eine kalkulierte antibiotische Therapie diese Erreger berücksichtigen sollte, zählt Linezolid (ZYVOXID) zu den möglichen Antiinfektiva, die zur Therapie von Fußinfektionen bei Diabetikern eingesetzt werden können.

In einer umfangreiche, offene Vergleichsstudie zu dieser Erkrankung wurden insgesamt 361 Patienten aufgenommen, bei denen zumeist (ca. 80%) die Diagnose „infiziertes Ulkus“ bestand. 120 Patienten wurden mit einem Aminopenicillin plus β -Laktamase-Inhibitor behandelt [Ampicillin/Sulbactam (UNACID u.a.) bzw. Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.)]; aufgrund eines Verdachts oder Nachweises von MRSA wurde Vancomycin (VANCOMYCIN CP) in Kombination bei fünf Patienten aus dieser Gruppe verabreicht, drei Teilnehmer bekamen zusätzlich Aztreonam (AZACTAM). Diese Patienten wurden verglichen mit der doppelten Anzahl von Diabetikern, die Linezolid erhielten; von diesen bekamen 12 (5%) zusätzlich Aztreonam. Die primär verabreichten Antiinfektiva wurden initial entweder oral oder intravenös verabreicht, ein Wechsel von parenteraler zu oraler Behandlung war möglich.

Die mikrobiologische Diagnostik bestätigte das bekannte Erregerspektrum: Bei der Mehrheit der Patienten wurden *S. aureus* oder andere grampositive Kokken nachgewiesen. Alle Erreger waren gegenüber Linezolid empfindlich, 12 Staphylokokken-Isolate waren gegen die Penicillin- β -Laktamase-Inhibitor-Kombinationen resistent. Linezolid war bei den Ulkus-Patienten signifikant wirksamer als die β -Laktamantibiotika. Die Heilungsrate nach klinischen Kriterien lag unter Linezolid bei 81% im Vergleich zu 68% nach Gabe eines Penicillins mit β -Laktamaseschutz. Auch bei einer Auswertung der Gesamtdaten konnten 10% mehr Patienten unter Linezolid als „geheilt“ eingestuft werden (81% vs. 71%), jedoch war dieser Unterschied nach üblichen Kriterien nicht statistisch signifikant. Die mittlere Behandlungsdauer lag in beiden Gruppen bei 17 ± 8 Tagen.

Die Behandlung mit den Aminopenicillinen war besser verträglich als die Therapie mit Linezolid. Arzneimittel-verursachte unerwünschte Ereignisse wurden bei 10% und bei 27% der Patienten beobachtet. Auch die Rate der Therapieabbrüche war mit 8% unter Linezolid deutlich höher als unter den Penicillinen (3%). Die folgenden Veränderungen traten nur unter Linezolid auf und wurden in der Vergleichsgruppe nicht registriert: Übelkeit (5,8%), Anämie (5%) und Thrombozytopenie (4%). Die hämatologischen Veränderungen traten häufiger bei den Patienten auf, die länger als 14 Tage behandelt wurden; sie waren in allen Fällen nach Absetzen des Medikamentes rasch reversibel. Die Beobachtungen unterstreichen die Notwendigkeit von Blutbildkontrollen bei einer längeren Behandlung mit Linezolid.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer umfangreichen Vergleichsstudie bei Diabetikern mit Fußinfektionen wurde die Behandlung mit einer Kombination aus Aminopenicillin plus β -Laktamase-Inhibitor mit der Therapie mit Linezolid (ZYVOXID) verglichen. Linezolid war besser wirksam, führte aber häufiger zu unerwünschten Wirkungen. Die beobachteten hämatologischen Veränderungen traten vor allem bei einer mehr als 14-tägigen Therapie auf.

LIPSKY, B.A. et al.

Clin Infect Dis 2004; 38: 17-24

Influenza

Influenza-Impfung schützt nicht vor Otitis media bei Kindern

Viren spielen in der Ätiologie einer akuten Otitis media bei Kindern eine bedeutsame Rolle. In Pittsburgh (USA) wurde eine Doppelblindstudie durchgeführt, um die Wirksamkeit einer Influenza-Vakzine bezüglich eines positiven Effektes hinsichtlich der Otitis media bei Kindern zu analysieren. Insgesamt 786 Kleinkinder im Alter zwischen sechs und 24 Monaten erhielten entweder den Impfstoff oder Placebo. Zwei Studiengruppen wurden während der Jahre 1999 und 2000 rekrutiert, um unterschiedliche Influenzaepidemien zu erfassen. Die erste Gruppe wurde über ein Jahr beobachtet, die zweite Studiengruppe nur während der Saison mit respiratorischen Infektionen.

Die Influenzamanifestation von kulturgesicherten Infektionen unterschied sich signifikant zwischen den beiden Studienjahren. In der Gruppe I entwickelte sich eine Influenza in 5% der vakzinierten Kinder und in 15,9% der Placebogruppe. In Studiengruppe II lagen diese Zahlen mit 3,6% und 3,3% deutlich niedriger. Die Influenza-Vakzination veränderte nicht den prozentualen Anteil der Kinder, die eine akute Otitis media in der Nachuntersuchungsperiode entwickelten. Die betreffenden Zahlen betragen 57,3% und 61,9% in der Gruppe I und 55,8% bzw. 48,3% in der Gruppe II. Nur bei älteren Kin-

dem zwischen 19–24 Monaten in der Studiengruppe I war die unterschiedliche Inzidenz der akuten Otitis media signifikant.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine inaktivierte Influenza-Vakzine ist offensichtlich nicht in der Lage, eine akute Otitis media bei jungen Kindern zu verhindern. Ein protektiver Effekt bei älteren Kleinkindern in Winterhalbjahren mit hoher Influenzainzidenz erscheint allerdings möglich. Insgesamt kann jedoch nicht von einer wirksamen Prävention der akuten Otitis media bei Kleinkindern durch die Influenza-Vakzination ausgegangen werden.

HOBERMANN, A. et al.

JAMA 2003; 290: 1608-1616

Oseltamivir vermindert Influenza-bedingte Komplikationen

Ausgeprägte Influenzaepidemien führen in den USA zur Hospitalisierung von bis zu 300.000 Patienten und zu etwa 50.000 Todesfällen. Verantwortlich hierfür sind insbesondere die Influenza-bedingten Komplikationen wie akute Bronchitis, Pneumonie und Exazerbation einer chronischen Bronchitis. Oseltamivir (TAMIFLU) ist ein wirksamer und selektiver Inhibitor der Neuraminidase von Influenza A- und Influenza B-Viren und hat sich in der Behandlung der Influenza bei frühzeitigem Einsatz innerhalb der ersten zwei Tage nach Beginn der Symptomatik als wirksam erwiesen. In zehn placebokontrollierten Doppelblindstudien in den Jahren 1997 bis 2000 wurden insgesamt 3.564 Patienten behandelt. Die Patienten erhielten entweder zweimal täglich 75 mg Oseltamivir oder ein Placebo über insgesamt fünf Tage. Eine manifeste Influenzainfektion wurde durch eine Virusisolierung in Nasen- und Rachenabstrichen oder mittels eines vierfachen oder größeren Anstiegs von hämagglutinierenden Antikörpern gesichert. Unter den Patienten mit einer gesicherten Influenzainfektion konnte die Häufigkeit von Influenza-bedingten Infektionen der unteren Atemwege um 55% gesenkt werden und der Antibiotikagebrauch um im Mittel 26,7%. 18 (1,7%) von 1.063 Placebo-behandelten Patienten mussten hospitalisiert werden, hingegen nur neun (0,7%) von 1.350 Oseltamivir-behandelten Patienten. Im Gegensatz hierzu war bei Patienten mit einer viralen Infektion ohne Nachweis einer Influenzainfektion kein Unterschied bezüglich tiefer Atemwegsinfektionen, Antibiotikagebrauch oder auch Hospitalisierung zwischen der Placebogabe und der Oseltamivirtherapie nachweisbar.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine akute Bronchitis war die häufigste Komplikation einer Influenzainfektion. Eine frühzeitige Oseltamivir (TAMIFLU)-Behandlung verminderte signifikant das Auftreten einer Infektion der unteren Atemwege einschließlich des damit verbundenen Antibiotikaeinsatzes und verminderte auch signifikant die Zahl der Krankenhauseinweisungen im Rahmen einer Influenzainfek-

tion. Diese positiven Effekte wurden nicht nur bei Risikopatienten sondern auch bei sonst gesunden Erwachsenen beobachtet.

KAISER, L. et al.

Arch Intern Med 2003; 163: 1667-1672

Otitis media

Otitis media – Behandlung immer mit Antibiotika?

Amerikanische Kinderärzte behandeln im Allgemeinen jede Otitis media mit Antibiotika, während in einigen europäischen Ländern eine antimikrobielle Therapie erst bei schweren oder persistierenden Symptomen verordnet wird. Unter Berücksichtigung der vermehrten Antibiotikaresistenz von Pneumokokken und anderen Erregern setzt sich auch unter nordamerikanischen Experten eine abwartende Haltung durch. Unter der Forderung von manchen Eltern, unbedingt antibiotische Behandlungen durchzuführen, hat sich in den letzten Jahren eine neue Methode der so genannten Sicherheitsnetz-Antibiotikaverschreibung (SNAP) durchgesetzt; bei dieser Methode wird den Eltern ein Rezept mitgegeben, aber die Einlösung des Rezeptes sollte erst bei einer entsprechenden Symptomatik erfolgen. In einer Studie an 194 Kindern mit einem Lebensalter zwischen ein und zwölf Jahren wurde diese Methode überprüft. Kinder mit einer ausgeprägten Symptomatik oder mit bestimmten Grunderkrankungen wurden nicht in diese Studie aufgenommen. Auf der Basis einer strukturierten Information erhielten die Eltern ein Antibiotika-Rezept mit der Auflage, dieses nur einzulösen, wenn die Symptome sich verschlechterten oder länger als 48 Stunden anhielten. Zusätzlich wurden analgetisch wirkende Medikamente den Eltern mitgegeben. Bei 120 (69%) der 175 Patienten wurden die Rezepte nicht eingelöst. Die führenden Gründe, doch ein Antibiotikum zu verabreichen, waren kontinuierlicher Schmerz, Fieber oder auch Schlaflosigkeit. Als signifikanter Faktor für eine antibiotische Therapie erwies sich eine Anamnese mit zwei oder mehr vorangegangenen Otitis-Manifestationen. Komplikationen wurden während dieser Studie nicht beobachtet.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser Studie demonstrieren, dass Eltern durchaus akzeptieren, dass eine abwartende und sorgfältige Überwachung der Symptome ihrer Kinder eine Alternative zu einer sofortigen antibiotischen Therapie darstellt. Dieses Vorgehen reduziert den Antibiotikaverbrauch und scheint auch nicht zu vermehrten infektiösen Komplikationen zu führen. Sicherlich ist aber eine umfangreichere Studie notwendig, um die Möglichkeit auszuschließen, dass seltene Komplikationen (z.B. Mastoiditis) häufiger auftreten können bei SNAP-behandelten Kindern.

SIEGEL, R. M. et al.

Pediatrics 2003; 112: 527-531

Azithromycin bei Otitis media – eine Dosis ist ausreichend!

Die Kurzzeittherapie mit Azithromycin (ZITHROMAX) über drei Tage hat sich seit 10 Jahren bewährt und stellt bei verschiedenen Indikationen eine gut verträgliche Alternative zur längerfristigen Behandlung mit Makroliden oder β -Laktamantibiotika dar. Auch in der Pädiatrie ist diese Form der Antibiotikatherapie – zum Beispiel bei Otitis media acuta – weitverbreitet. Aufgrund der ungewöhnlichen pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanz und auf der Basis von experimentellen Befunden wurden die Möglichkeiten einer Einmaltherapie mit Azithromycin bei Kindern mit Mittelohrentzündung im direkten Vergleich zu anderen Formen der Antibiotikatherapie überprüft.¹ Zwei umfangreiche klinische Studien wurden hierzu publiziert. In der ersten Studie wurden insgesamt 198 Kinder entweder mit einer Einzeldosis von 30 mg/kg Azithromycin oder mit drei Dosen des Azalids von 10 mg/kg oral behandelt. Zum Vergleich bekam jedes dritte teilnehmende Kind eine Einzeldosis von 50 mg/kg Ceftriaxon (ROCEPHIN) intramuskulär injiziert. Sowohl zwei als auch vier Wochen nach Abschluss der Behandlung war der Therapieerfolg in allen drei Gruppen gleich gut: Bei mehr als 90% der Patienten wurde eine erfolgreiche Behandlung festgestellt. Auch hinsichtlich der Verträglichkeit gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen.²

In einer weiteren Studie wurde bei mehr als 300 Kindern die Einmaltherapie mit Azithromycin (30 mg/kg) mit der Standardbehandlung mit Coamoxiclav (AUGMENTAN u.a.) verglichen. Auch diese Doppelblindstudie ergab keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsregimen. Bei der abschließenden Untersuchung vier Wochen nach der Behandlung wurde in beiden Gruppen bei 75% der Teilnehmer ein Therapieerfolg festgestellt. Gastrointestinale Beschwerden gehörten zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen. Während Symptome wie Übelkeit oder Erbrechen in beiden Gruppen gleich häufig auftraten (4%), war die Rate an Diarrhöen unter Azithromycin deutlich geringer als unter dem β -Laktamantibiotikum (6,4 vs. 12,7%). Exantheme führten bei 2 Patienten in der Coamoxiclav-Gruppe zum Therapieabbruch; aufgrund von gastrointestinalen Beschwerden wurde die Therapie mit Coamoxiclav bei 3 Patienten vorzeitig beendet, dies war nur bei einem Patienten der Azithromycin-Gruppe der Fall.

ZUSAMMENFASSUNG: Azithromycin (ZITHROMAX) eignet sich zur Therapie der Mittelohrentzündung auch in Form der Einmaltherapie. Die zur Behandlung notwendige Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht kann über 3 Tage verteilt eingenommen oder als Einmaldosierung verabreicht werden. Beide Dosierungen sind in Deutschland bei dieser Indikation zugelassen und werden in der Fachinformation des Präparates als gleichwertige Alternativen angegeben.

1. ROTHERMEL, C.D.
Curr Ther Res 2003; 64 (Suppl A): A4-A15

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
Steinplatz 1, 10623 Berlin
Telefon 030/31 250 59

2. ARGUEDAS, A. et al.
Curr Ther Res 2003; 64 (Suppl A): A16-A29
3. BLOCK, S.L. et al.
Curr Ther Res 2003; 64 (Suppl A): A30-A42

Letzte Meldung

LRVREF – müssen wir uns an diese Abkürzung gewöhnen?

Linezolid (ZYVOXID) ist ein Oxazolidinon, das zunehmend häufiger gegen grampositive Erreger eingesetzt wird. Da es einen grundsätzlich anderen Wirkungsmechanismus besitzt, ist es nicht überraschend, dass es auch gegen Vancomycin (VANCOMYCIN CP)-resistente Stämme von Enterococcus faecium angewandt werden kann. Trotz der unterschiedlichen Angriffspunkte dieser Antibiotika wurden aber bereits Stämme dieser Erre-

gerart beschrieben, die gegen beide Substanzen resistent sind (LRVREF = Linezolid-resistente und Vancomycin-resistente Enterococcus faecium). Sie wurden zum Beispiel im Krankenhaus ausgehend von einem Linezolid-behandelten Patienten auf andere, unbehandelte Patienten übertragen. Daraus resultierten nicht nur Kolonisationen, sondern auch Infektionen, wie die Berichte von Infektiologen und Mikrobiologen aus Boston und New York zeigen.¹ Beide Fälle betrafen Patienten mit diversen Grunderkrankungen, die wahrscheinlich den Erreger im Krankenhaus akquirierten, ohne dass sie selbst zuvor mit Linezolid behandelt worden waren. Ein weiterer, ähnlicher Fall wurde aus Texas gemeldet.²

1. RAHIM, S. et al.
Clin Infect Dis 2003; 36: e146-e148
2. SCHWARTZ, M.D. et al.
Clin Infect Dis 2004; 38: 155-156

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Steinplatz 1, 10623 Berlin

Herausgeber: Prof. Dr. med. H. Lode, Mitherausgeber:
Prof. Dr. med. R. Stahlmann (Arzt und Apotheker)

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

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

Kündigung der Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

Die gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 1980 Zeitschrift für Chemotherapie (H. Lode), Berlin

Alle Rechte weltweit vorbehalten. Diese Publikation darf auch nicht auszugsweise ohne schriftliche Einwilligung des Copyright-Eigentümers auf irgendeine Weise und in irgendeiner Sprache vervielfältigt werden. Obwohl die in dieser Publikation enthaltenen Informationen mit großer Sorgfalt zusammengestellt und auf Richtigkeit geprüft wurden, übernehmen weder die Verfasser, der Herausgeber, die Angestellten oder ihre Vertreter die Verantwortung dafür, dass die Informationen ihre Gültigkeit behalten, noch haften sie für Irrtümer, Auslassungen oder Ungenauigkeiten in dieser Publikation, die durch Fahrlässigkeiten oder andere Ursachen entstanden sind sowie für alle sich hieraus ergebenden Folgen.

Bestellschein

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

Vor- und Zuname _____

Anschrift _____

Datum und Unterschrift _____

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

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