

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie Januar/Februar 2003 – 24. Jahrg.

Übersicht

Otitis media

„Ein sonst gesunder, 17 Monate alter Junge leidet seit einigen Tagen an einem Virusinfekt der Atemwege mit Schnupfen und Husten sowie Fieber bis 38,8°C. Am fünften Tag wird er zunehmend unruhig und wacht in der Nacht mehrmals schreiend auf. Bei der ärztlichen Untersuchung am folgenden Tag ist das Kind fieberfrei und es ergeben sich normale Befunde bis auf eine Vorwölbung des rechten Trommelfells, weißliche Flüssigkeit im Mittelohr verwischt die Trommelfellkonturen; im linken Ohr findet sich eine leichte Rötung des Trommelfells ohne Zunahme der Mittelohrflüssigkeit. Welche therapeutischen Maßnahmen halten Sie in dem folgenden Fall für angebracht?“ Mit dieser Frage wird die geschilderte Kasuistik vom Autor eines unlängst publizierten Übersichtsartikels zur Otitis media abgeschlossen.¹ Obwohl entsprechende Situationen jedem Arzt wohl bekannt sind und die Mittelohrentzündung zu den häufigsten Erkrankungen im Kindesalter gehört, fällt die rational begründete und Evidenz-basierte Antwort auf diese Frage nicht leicht und verschiedene Aspekte müssen für eine fundierte Antwort in Betracht gezogen werden.

Pathogenese

Die eingangs geschilderte Kasuistik beschreibt den typischen Ablauf einer akuten Otitis mit einer zunächst viralen Infektion, die zu einer Funktionsstörung der Tuba Eustachii führt. Überschreitet die Störung ein gewisses Ausmaß, ist die Ventilation des Mittelohrs beeinträchtigt, es resultiert ein negativer Druck, und es kann zur Aszension von Infektionserregern aus dem Nasen-Rachenraum kommen. Unter pathogenetischen Aspekten ist weiterhin von Bedeutung, dass die mukoziliäre Clearance während einer Virusinfektion meist beeinträchtigt ist. Schließlich kommt es zur Vermehrung bakterieller Erreger, die sich in ihrer Häufigkeit etwa wie folgt verteilen: in 20 bis 35 % der Fälle *S. pneumoniae*, 20 bis 30 % *H. influenzae*, etwa 20 % *M. catarrhalis*. In weiteren 20 bis 30 % ließen sich in Parazentese-gestützten Untersuchungen keine Bakterien nachweisen. Viren, als alleinige Erreger oder

zusammen mit Bakterien, sind bei solchen Studien im Exsudat von etwa 20 bis 40 % der Patienten nachgewiesen worden.

Diagnose

Die beiden entscheidenden diagnostischen Kriterien für eine bakterielle Otitis media sind Entzündungszeichen und purulente Flüssigkeit im Mittelohr, die zu einer Vorwölbung des Trommelfells führt oder nach Perforation zur Otorrhö. Ein gerötetes Trommelfell alleine – ohne vermehrte Mittelohrflüssigkeit – rechtfertigt nicht die Diagnose „akute Otitis media“. Weiterhin ist abzugrenzen

die „Otitis media mit Erguss“ („Sero-Mukotympanon“), die durch vermehrte Flüssigkeit im Mittelohr ohne lokalisierte oder systemische Krankheitszeichen charakterisiert ist.

Problematik der klinischen Studien

Es fehlt nicht an Studien, in denen die Wirksamkeit und Verträglichkeit zahlreicher Antibiotika bei Otitis media untersucht wurden. Bei der Interpretation der Ergebnisse müssen aber die Limitierungen dieser Studien berücksichtigt werden, die vor allem durch die hohe Spontanheilungsrate begründet sind. Mehrere Studien haben gezeigt, dass sich die Otitis

Inhalt

1/2003

Übersicht

– Otitis media Seite 1 – 3

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (49)

– Salpingitis Seite 3

Neueinführungen

– Aktiviertes Protein C Seite 3 – 4

Mittel der Wahl

– Optimale Therapie der schweren Pneumonie Seite 4 – 5

– Doxycyclin zur Malaria-Prophylaxe Seite 5

Resistenzen

– Linezolid-resistente Enterokokken Seite 5

– Fluorchinolon-resistente Gonokokken Seite 5 – 6

Antibiotikaverbrauch

– Antibiotikaverschreibungen in Europa Seite 6

Influenza

– Impfraten unzureichend Seite 6 – 7

– Ältere Patienten besonders gefährdet Seite 7

– Oseltamivir früh einnehmen Seite 7

Kardiale Nebenwirkungen

– Makrolide und Rhythmusstörungen Seite 7 – 8

– Efavirenz und QT-Intervall Seite 8

media auch unter Placebogabe innerhalb einer Woche bei etwa 80 % der Patienten bessert, ein Wert, der durch die Gabe eines Antibiotikums nur um etwa 10 % gesteigert werden kann.¹

Zwei auf infektiologischem Gebiet sehr erfahrene Pädiater haben dazu detailliert Stellung genommen.^{2,3} Wenn die Interpretation einer Vergleichsstudie sich nur auf die klinischen Befunde und nicht auf die mikrobiologische Diagnostik stützt, ist fast immer eine „therapeutische Gleichwertigkeit“ der untersuchten Substanzen das Fazit. Nach fundierten Schätzungen sind mehr als 500 Patienten notwendig, um zwischen einem gut wirksamen Antibiotikum, das 90 % der Erreger erfasst, und Placebo zu unterscheiden. Signifikante Unterschiede zwischen einem Antibiotikum mit begrenzter Wirksamkeit (70 %) und einem gut wirksamen Antibiotikum (90 %) würde sogar den Einschluss mehrerer Tausend Patienten erfordern. Generell lässt sich sagen, dass die Anzahl der Patienten, die in solchen Studien notwendig sind, um Unterschiede nachzuweisen, deutlich ansteigt, je geringer die Unterschiede in der antibakteriellen Aktivität der untersuchten Substanzen sind. Da der Umfang der Studien eine Größenordnung erreicht, die praktisch kaum zu organisieren und wohl auch nicht zu finanzieren ist, bleiben erhebliche Unsicherheiten bei der Auswahl des optimalen Therapeutikums zurück und es überrascht auch die Erkenntnis nicht, dass etliche Antibiotika zur Therapie der Otitis media zugelassen sind, die nicht optimal geeignet sind.³

Therapie

Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) gilt in einer Dosierung von 80–100 mg/kg täglich für sieben Tage als Standardantibiotikum zur Behandlung der akuten Otitis media. Auch für das Kind im eingangs geschilderten Fall besteht aufgrund des vorgewölbten Trommelfells eine Indikation zur Behandlung mit einem Antibiotikum. Wenn nichts dagegen spricht, sollte in solchen Fällen primär Amoxicillin in hoher Dosierung angewandt werden. Alle relevanten Erreger liegen im Spektrum dieses Penicillins und die Verträglichkeit ist gut. Problematisch ist allerdings die zunehmende, wenn auch regional sehr unterschiedliche Resistenzentwicklung. Sowohl bei Pneumokokken, als auch bei *H. influenzae* oder *M. catarrhalis* werden in einigen Ländern erhebliche Resistenzraten ermittelt. Klinische Studien zeigten, dass die 7- bis 10-tägige Therapie mit Amoxicillin ebenso wirksam ist, wie die Einmalgabe von 50 mg/kg Ceftriaxon (ROCEPHIN). Falls das Kind Penicillin-allergisch ist, kommt die drei- bis fünf-tägige Behandlung mit Azithromycin (ZITHROMAX) in Frage; allerdings war das Azalid-Antibiotikum hinsichtlich der bakteriellen Eradikation den vergleichsweise eingesetzten, hochdosierten β -Laktamantibiotika unterlegen.⁴ Unklar ist, ob höher dosiertes Azithromycin zu besseren Resultaten führt, wie es kürzlich für andere Indikationen ge-

zeigt wurde. Als weitere Alternative zur Behandlung der Otitis media werden Cefuroxim-Axetil (ELOBACT u. a.) oder ein anderes Cephalosporin mit ähnlichem Spektrum empfohlen.¹

Bei jedem zweiten Kind lässt sich Flüssigkeit im Mittelohr bis zu einem Monat nach der Erkrankung nachweisen; dieser Befund bildet sich zu 90 % innerhalb von drei Monaten zurück und ist nicht durch eine Antibiotikatherapie zu beeinflussen. Falls jedoch die komplette Symptomatik der akuten Otitis media drei Tage oder länger nach dem Beginn der antibiotischen Therapie noch besteht, wurde die Infektion wahrscheinlich durch resistente Bakterien hervorgerufen. Eine Parazentese mit mikrobiologischer Diagnostik des gewonnenen Materials kann bei der Auswahl des Antibiotikums in diesen Fällen sinnvoll sein. Ansonsten kann mit einem Aminopenicillin plus β -Laktamase-Inhibitor [Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN u. a.) oder Sultamicillin (UNACID u. a.)] bzw. mit Cefuroxim-Axetil behandelt werden oder Ceftriaxon wird drei Tage lang intramuskulär verabreicht.

Wie bereits erwähnt, ist die antibiotische Therapie nur bei einem relativ kleinen Teil der Patienten von eindeutigem Nutzen. Da eine überflüssige Gabe von Antibiotika die Ausbreitung von resistenten Erregern begünstigt, ist vorgeschlagen worden, den Beginn der Antibiotikatherapie für 48 bis 72 Stunden nach Diagnosestellung zu verzögern und gegebenenfalls nur symptomatisch mit Paracetamol (div. Handelsnamen) zu behandeln. Diese Strategie wird vor allem in den Niederlanden propagiert und wurde in einer randomisierten Studie überprüft.⁵ Eine Gruppe von Kindern wurde sofort behandelt, in der Vergleichsgruppe wurde das Antibiotikum zur Abholung bereitgestellt. Die rasche Therapie mit Amoxicillin reduzierte die Dauer der Symptomatik um etwa einen Tag; die Besserung war bereits am ersten Behandlungstag zu erkennen. Bemerkenswert ist jedoch, dass in der Vergleichsgruppe nur 24 % der Eltern die Medikation abholte. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle war also die Besserung innerhalb weniger Tage auch spontan erfolgt. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass zwar bei allen Kindern eine Rötung des Trommelfells festgestellt wurde, aber nur bei 46 % der Kinder eine Vorwölbung des Trommelfells bestand; Symptome einer Perforation lagen nur bei 7 bis 9 % der jungen Patienten vor.⁵

In seltenen Fällen, bei etwa 2 von 100.000 Kindern pro Jahr, entwickelt sich eine Mastoiditis als gefürchtete Komplikation der Otitis media – dies gilt zumindest in Ländern mit traditionell frühzeitiger und konsequenter Antibiotikatherapie der Erkrankung. Es wird geschätzt, dass bei einem verzögerten Beginn der Antibiotikatherapie diese lebensbedrohliche Komplikation etwa doppelt so häufig auftritt.⁶

Prävention

Auch Viren können gelegentlich eine Otitis media verursachen; häufiger ist eine Virusinfektion aber der Wegbereiter für eine bakterielle Infektion. Die Vakzination gegen Influenza bewirkte im Vergleich zu Placebo eine Reduktion der Mittelohrentzündungen um etwa ein Drittel in einem Zeitraum von sechs Wochen, in der Fälle von Influenza auftraten. Eine ähnlich deutliche Reduktion um 40 % ergab sich während einer Influenza-Epidemie auch bei Kindern zwischen 1 und 12 Jahren mit Influenza durch die antivirale Therapie mit Oseltamivir (TAMIFLU).¹ Die Ergebnisse mit der Pneumokokken-Vakzination sind leider nicht so günstig. Die Daten einer umfangreichen Studie aus Finnland zeigten, dass die Impfung mit der konjugierten 7-valenten Vakzine zwar Infektionen mit diesen sieben Serotypen reduzierte, dass andererseits aber vermehrt Infektionen durch andere Pneumokokken-Arten oder durch *Hämophilus* auftraten.⁷

Rezidivierende Otitis media

Eine rezidivierende Otitis besteht, wenn die Erkrankung innerhalb von sechs Monaten mindestens dreimal bzw. innerhalb von 12 Monaten mindestens viermal diagnostiziert wird. Über die optimale Therapie der rezidivierenden Otitis media besteht nach wie vor Unsicherheit. Die prophylaktische Antibiotikagabe ist aus verschiedenen Gründen problematisch. Auch operative Maßnahmen, wie zum Beispiel Tonsillektomie oder Adenotomie sind nur in einigen Fällen erfolgreich. Die Häufigkeit der Rezidive geht jedoch mit zunehmendem Lebensalter zurück.

ZUSAMMENFASSUNG: Die bakteriell verursachte akute Otitis media ist neben den Symptomen einer akuten Infektion vor allem durch eine Rötung und Vorwölbung des Trommelfells charakterisiert. Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) sollte in hoher Dosierung verordnet werden. Bei geringer Symptomatik – Rötung des Trommelfells ohne Vorwölbung oder Perforation – kann auf eine Antibiotikatherapie verzichtet werden. Bei anhaltender Symptomatik über mehrere Tage muss mit der Beteiligung resistenter Erreger gerechnet werden, die Gabe von Amoxicillin plus Clavulansäure (AUGMENTAN u. a.) oder Sultamicillin (UNACID) kommt dann in Betracht. Bei Kindern mit Penicillinallergie stellt Azithromycin (ZITHROMAX) eine Alternative zur Behandlung der akuten Mittelohrentzündung dar, auch Cephalosporine, wie Cefuroxim-Axetil (ELOBACT u. a.) oder intramuskulär verabreichtes Ceftriaxon (ROCEPHIN), sind geeignete Antibiotika zur Therapie der akuten Otitis media.

1. HENDLEY, J. O.
N Engl J Med 2002; 347: 1169-1174

2. MARCHANT, C. D.
Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 891-893

3. DAGAN, R., MCCRACKEN, G.H.
Pediatr Infect Dis J 2002; 21:894-902

4. DAGAN, R. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 43-50

5. LITTLE, P. et al.
Brit Med J 2001; 322: 336-342

6. VAN ZUIJLEN, D.A. et al.
Pediatric Inf Dis J 2001; 20: 140-144

7. ESKOLA, J. et al.
N Engl J Med 2001; 344: 403-409

Steroidbehandlung sinnvoll bei Exsudat im Mittelohr?

Nach einer Otitis media haben viele Kinder Flüssigkeitsansammlungen im Mittelohr, durch die die Hörfähigkeit vermindert werden kann. Es ist ungeklärt, wieweit die Behandlung mit Antibiotika, antiinflammatorisch wirkenden Substanzen oder mit abschwellenden Pharmaka bei einer derartigen Situation wirksam ist. In dieser nordamerikanischen randomisierten Doppelblindstudie erhielten Kinder in einem Alter zwischen ein und neun Jahren, bei denen Mittelohrflüssigkeit mindestens zwei Monate nachweisbar war, eine antibiotische Therapie über zwei Wochen mit oder ohne Prednison in einer Dosis von 1 mg/kg täglich. Die antibiotische Therapiedauer wurde nochmals unterteilt in eine zweiwöchige und eine vierwöchige Periode. Zwischen 1994 und 1999 wurden 144 Kinder in die Studie aufgenommen. 135 konnten nach zwei Wochen und 132 vier Wochen nach Behandlungsbeginn analysiert werden. Zum Untersuchungszeitpunkt nach zwei Wochen wiesen 67 % der Kinder noch Flüssigkeit auf, die beide Substanzen (Antibiotikum plus Prednison) erhalten hatten; in der Amoxicillingruppe waren es noch 83 % der Kinder ($p=0.003$). Zu dem späteren Untersuchungszeitraum (vier Wochen) war die Zahl der Kinder mit der Zweifachbehandlung (67 %) unverändert, bei der ausschließlich mit Antibiotika behandelten Gruppe hatten noch 80 % einen positiven Flüssigkeitsnachweis. Bei einer späteren Nachuntersuchung nach 16 Wochen waren die Flüssigkeitsansammlungen im Mittelohr in allen Behandlungsgruppen in gleicher Weise zurückgebildet. Bezüglich der Höreinschränkung wiesen zwar die mit Steroiden behandelten Kinder nach zwei Wochen ein etwas günstigeres Resultat auf, diese Unterschiede waren bei der Vier-Wochen-Kontrolle allerdings nicht mehr vorhanden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die zusätzliche Prednisongabe zur antibiotischen Therapie bei Kindern mit persistierenden Flüssigkeitsansammlungen im Mittelohr nach abgelaufener Otitis media vermindert zwar in der akuten Phase die Flüssigkeitsansammlung und verbessert die Hörfähigkeit, diese positiven Effekte sind

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (49)

Salpingitis

Kasuistik: Eine 28 Jahre alte Patientin erscheint in der Praxis und klagt über akute Schmerzen im linken Unterbauch seit 24 Stunden. Dabei bestehen keine Beschwerden beim Wasserlassen und keine Stuhlauffälligkeiten; die letzte Menstruation war vor einer Woche. Zusammen mit dem abrupt auftretenden Schmerz sei auch Fieber bis 39 °C gemessen worden.

Diagnostik: Die körperliche Untersuchung bestätigt zunächst die erhöhte Körpertemperatur mit 38,5 °C. Darüber hinaus besteht ein deutlicher Druckschmerz im linken Unterbauch mit einer schmerzhaften, wenig verschieblichen Resistenz in dem spontan angegebenen Schmerzbereich. Die rektale Untersuchung ist unauffällig, gleichfalls auch die Sedimentanalyse des Urins. Die gynäkologische Untersuchung ergibt den gleichen Tastbefund mit einer druckschmerzhaften Resistenz im Bereich der linken Eierstöcke und ein mäßig eitriges zervikales Sekret. Dieses Sekret wird zur mikrobiologischen Untersuchung auf Chlamydien und Gonokokken gewonnen. Die mikroskopische Untersuchung auf Gonokokken verlief negativ, ebenfalls auch die PCR, bzw. die LCR auf Chlamydien. Differentialdiagnostisch muss eine ektopische Schwangerschaft ausgeschlossen werden, weshalb ein Schwangerschaftstest unbedingt durchgeführt werden sollte.

Pathogenese: Die Salpingitis entsteht üblicherweise durch eine ascendierende bakterielle Infektion, welche zumeist aus dem unteren Genitaltrakt über die Zervix und das Endometrium die Adnexe erreicht. Die Menstruation wird als potentieller Risikofaktor für eine Salpingitis angesehen, da die zervikalen Abwehrmechanismen während der Menstruation nicht effektiv sind. Die exakten Mechanismen dieser Abwehrfaktoren sind zwar nicht bekannt, jedoch produzieren die zervikalen Gewebe sekretorische Immunglobuline und der zervikale Schleim enthält eine Vielzahl von antimikrobiell wirksamen Faktoren wie Laktoferrin, Peroxydasen und Komplementbestandteile.

Therapie: Bei dem eher mäßig schweren Krankheitsbild der Patientin wird auf eine Krankenhausbehandlung mit dann auch möglicher laparoskopischer und sonographischer Diagnosesicherung verzichtet. Die orale Therapie sollte mit Ofloxacin (TARIVID u. a.) 400 mg alle 12 Stunden oder Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) zweimal 500 mg täglich plus Clindamycin (SOBELIN u. a.) dreimal 600 mg täglich oder Metronidazol (CLONT u. a.) zweimal 500 mg täglich über 14 Tage erfolgen; Alternativen sind bei schweren Verläufen Ceftriaxon (ROCEPHIN) 250 mg i.m. oder i.v. plus Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) zweimal 100mg täglich ebenfalls über 14 Tage. Trotz frühzeitiger Antibiotikatherapie muss mit einer postinfektiösen Infertilitätsrate von 10–30 % gerechnet werden.

allerdings nach vier Wochen gegenüber der nicht mit Prednison behandelten Gruppe nicht mehr nachweisbar. Eine Behandlung mit Kortikosteroiden bei dieser Indikation kann daher nicht empfohlen werden.

MANDEL, E.M. et al.
Pediatrics 2002; 110: 1071-1080

Neueinführung

Aktiviertes Protein C

Neben den üblichen intensivmedizinischen Maßnahmen stellt eine möglichst gezielte antibiotische Behandlung die Basis der Sepsistherapie dar. Zahlreiche Antibiotika mit hoher antibakterieller Aktivität stehen zur Verfügung – trotzdem ist es seit Jahrzehnten kaum gelungen, die Letalität der Sepsis wesentlich zu senken. Pathophysiologisch handelt es sich bei der Sepsis und dem septischen Schock um eine proinflammatorische und prokoagulatorische Antwort des Wirtsorganismus auf invasive Erreger. Dabei spielt vor allem die exzessive Aktivierung der Blut-

gerinnung in der Mikrozirkulation eine Rolle. Es liegt daher nahe, in den komplexen pathophysiologischen Ablauf des Sepsissyndroms neben der Antibiotikatherapie auch mit anderen Medikamenten einzugreifen. Leider sind zahlreiche entsprechende Versuche in den vergangenen zwei Jahrzehnten fehlgeschlagen – dies gilt zum Beispiel für die Gabe von Antikörpern gegen Endotoxin, TNF-alpha oder Interleukine.

Andere therapeutische Ansätze haben jedoch in jüngster Zeit Fortschritte bei der Behandlung der Sepsis gebracht. Hierzu zählen: (1) die intensive Behandlung der gestörten Hämodynamik, (2) die Behandlung einer relativen Nebenniereninsuffizienz mit niedrigdosierten Glukokortikoiden, (3) die konsequente Normalisierung des Blutzuckerspiegels durch Insulin, und (4) die intravenöse Gabe von aktiviertem Protein C. Rekombinantes aktiviertes Protein C ist seit kurzem in Europa unter dem Namen Drotrecogen (XIGRIS) im Handel.

Drotrecogen ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 46.000 Dalton (ohne Kohlenhydratanteil). Die inaktive Vorstufe des Proteins wird biotechnologisch in einer

humanen Nierenzelllinie hergestellt, chromatographisch gereinigt und durch Thrombin aktiviert; von dem physiologischen Protein unterscheidet es sich nur geringfügig im Kohlenhydratanteil des Moleküls. Das Protein weist Serinprotease-Aktivität auf und ist ein wichtiger Regulator der Blutgerinnung. Es begrenzt die Thrombinbildung durch Inaktivierung der Faktoren Va und VIIIa, was zu einer negativen Rückkopplung auf die Blutgerinnung führt. Außerdem ist das Protein ein wichtiger Modulator der systemischen Infektantwort und besitzt antithrombotische und profibrinolytische Eigenschaften.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Innerhalb von zwei Stunden werden mit Drotrecogen bei kontinuierlicher Infusion steady-state-Spiegel erreicht. Nach Beendigung der Infusion wird die Substanz initial mit einer Halbwertszeit von 13 Minuten rasch eliminiert, anschließend folgt eine langsamere zweite Phase für die eine Halbwertszeit von 1,6 Stunden berechnet wurde. Drotrecogen wird durch endogene Proteaseinhibitoren inaktiviert, der Mechanismus der Plasmaclearance ist jedoch unbekannt. Bei Patienten mit schwerer Sepsis war durch Niereninsuffizienz und Leberdysfunktion die Plasmaclearance signifikant verringert, aber das Ausmaß der Clearance-Reduktion liegt bei weniger als 30 % und erfordert keine Dosisanpassung.¹

Therapie

Im März 2001 wurde erstmals über eine Senkung der Letalität durch Drotrecogen bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock berichtet², im September 2002 erschienen in einer Ausgabe des New England Journal of Medicine fünf weitere fundierte wissenschaftliche Beiträge, die sich aus unterschiedlicher Perspektive mit dem rationalen Einsatz dieses neuen Arzneimittels beschäftigen.^{3,4,5,6,7}

Die empfohlene Dosierung von Drotrecogen beträgt 24 mg/kg pro Stunde über einen Zeitraum von 96 Stunden. Die Sterblichkeit lag in der primären, umfangreichen Doppelblindstudie an mehr als 1600 Patienten („PROWESS“) bei 30,8 % in der Placebo-behandelten Kontrollgruppe und bei 24,7 % in der Gruppe mit der Protein C-Therapie; der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,005$). Die Ausschlusskriterien umfassten Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko, Patienten mit schlechter, nicht Sepsis-bedingter Prognose, Patienten mit chronischer Dialysepflicht und andere Patientengruppen mit schweren Grunderkrankungen. Die Reduktion der Sterblichkeit beschränkte sich auf die Subgruppe von Patienten mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung, d. h. mit einem APACHE II Ausgangswert von > 25 oder mindestens zwei Organdysfunktionen. In der Subgruppe der Patienten mit niedrigerem Schweregrad der Erkrankung wurde keine niedrigere Sterblichkeit beobachtet. Andererseits war jedoch die erzielte Reduktion der Sterblichkeit unabhängig von

Alter, Geschlecht und Infektionstyp. Die Zulassung des Arzneimittels wurde daher auf Patienten mit schwerer Sepsis und multiples Organversagen als zusätzliche Maßnahme zur Standardtherapie beschränkt.

Die Kosten der Behandlung sind ungewöhnlich hoch. Berechnungen zeigten, dass unter Berücksichtigung der Kosten von etwa 6.800 US\$ pro therapeutischem Einsatz von XIGRIS und der bisher vorhandenen Wirksamkeitsdaten etwa 20.000 bis 30.000 US\$ pro gewonnenem Lebensjahr zu veranschlagen sind.³

Unerwünschte Wirkungen

Da Drotrecogen das Blutungsrisiko erhöhen kann, ist das Medikament kontraindiziert bei aktiver innerer Blutung, gleichzeitiger Heparintherapie, einer Thrombozytopenie, bekannter Blutungsneigung sowie generell bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko. Eine detaillierte Analyse der intrakraniellen Blutungen bei 13 von insgesamt 2.786 Patienten zeigte, dass neun dieser Blutungen bei Patienten mit Werten von < 30.000 Thrombozyten/ μ l auftraten, die überwiegend an Meningitis erkrankt waren.⁴

ZUSAMMENFASSUNG: Aktiviertes Protein C (XIGRIS) stellt einen therapeutischen Fortschritt in der Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks dar. Bedingt durch seine antithrombotischen, profibrinolytischen und antiinflammatorischen Wirkungen sind erstmals positive Therapieergebnisse bei dieser schweren Infektion mit hoher Letalität nachgewiesen worden. Das hohe Preisniveau und das Blutungsrisiko erfordern allerdings einen möglichst gezielten Einsatz. Nur Patienten mit einer schweren Sepsis (mindestens zwei Organdysfunktionen) oder einem septischen Schock sollten mit dem Arzneimittel behandelt werden. Es ist kontraindiziert, wenn eine volle Antikoagulation nicht möglich wäre.

1. Fachinformation XIGRIS, Lilly Deutschland, Bad Homburg, Juni 2002

2. BERNARD, G.R. et al.
N Engl J Med 2001; 344: 699-709

3. MANN, B.J. et al.
N Engl J Med 2002; 347: 993-1000

4. ELY, E.W. et al.
N Engl J Med 2002; 347: 1035-1036

5. SIEGEL, J.
N Engl J Med 2002; 347:1030-1034

6. WARREN, H.S. et al.
N Engl J Med 2002; 347: 1027-1030

7. WENZEL, R.P.
N Engl J Med 2002; 347:966-967

Mittel der Wahl

Was ist die optimale Therapie für die schwere ambulant erworbene Pneumonie?

Bis zu 10 % aller hospitalisierten Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) werden intensivpflichtig; diese Infektionen werden als schwere Pneumonien definiert. Die Letalität dieser Patienten liegt im Mittel bei 30 % und kann bis zu 75 % ansteigen, wenn nur beatmete Patienten betrachtet werden. In einer retrospektiven Analyse aus Spanien in den Jahren 1991 bis 1999 wurden 460 Patienten mit einer schweren CAP und Intensivbehandlung bezüglich der optimalen antibiotischen Therapie untersucht. Insgesamt acht unterschiedliche Antibiotikaregime wurden identifiziert und die Therapieergebnisse hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung, der Notwendigkeit einer Beatmung, der Letalität und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation analysiert. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 59 Jahre und die überwiegende Mehrzahl der Patienten ($n=349$) waren Männer. Führende Grunderkrankungen waren chronische Bronchitis und Alkoholismus, der mittlere APACHE II-Score lag bei 21; 66,7 % der Patienten wurden beatmet und 30,2 % litten an einer Schocksymptomatik. Die häufigsten bakteriellen Erreger waren Pneumokokken (15 %), gefolgt von Legionella pneumophila (5,6 %), Haemophilus influenzae (3 %) und Pseudomonas aeruginosa (2 %). 35 Episoden hatten eine polymikrobielle Ätiologie, 11 % hatten eine Bakteriämie und in 42,6 % konnte keine mikrobielle Ätiologie nachgewiesen werden. Die mittlere Gesamtletalität auf der Intensivstation betrug 30 %. Unter den verschiedenen Antibiotikabehandlungen war die häufigste die Kombination von Makrolidantibiotika mit Betalaktamen bei 261 Patienten. Hier fiel der Behandlungserfolg am günstigsten aus; die Letalität betrug 27,2 %. Die Autoren konnten dabei keine Unterschiede bezüglich der Wahl des Betalaktam-Antibiotikums (Cephalosporin oder Betalaktam plus Betalaktamase-Inhibitor) erkennen. Am ungünstigsten schnitt die Patientengruppe mit der Mono- bzw. Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid-Antibiotikum ab, die Letalität lag bei 40 %. Allerdings war der Schweregrad der Erkrankung in dieser Gruppe trotz nicht wesentlich erhöhtem APACHE II-Score ungünstiger, da signifikant mehr Patienten beatmet werden mussten oder auch Katecholamine erhielten. Nur elf Patienten wurden mit Fluorchinolonen [vorwiegend Ciprofloxacin (CIPROBAY)] behandelt, von denen drei verstarben. Der Vergleich der Letalität zwischen Monotherapie oder Kombination ergab keinen signifikanten Unterschied mit 27,2 % versus 31,6 %.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Trotz der üblichen Einschränkungen einer retrospektiven Analyse können einige Ergeb-

nisse doch als therapeutisch bedeutsam bewertet werden. So scheint die empirische Anfangstherapie der schweren CAP mit Aminoglykosiden nicht sinnvoll. Die kombinierte Gabe eines Makrolidantibiotikums mit einem Betalaktam-Antibiotikum (Cephalosporin oder Betalaktam plus Betalaktamase-Inhibitor) erwies sich hingegen als eine sichere und wirksame Behandlung. Wie weit auch die Monotherapie mit modernen Fluorchinolonen zu gleich günstigen Ergebnissen kommt, sollte in kontrollierten, prospektiven Studien bei der schweren ambulant erworbenen Pneumonie in Zukunft untersucht werden.

RELLO, J. et al.
Intensive Care Med 2002; 28: 1030-1035

Doxycyclin zur medikamentösen Prophylaxe der Malaria tropica

In den letzten Jahren sind zahlreiche Studien publiziert worden, die eine sehr gute Effektivität von Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.) in der Chemoprophylaxe der Malaria belegen. Aufgrund der Ergebnisse dieser Untersuchungen, die vor allem von der australischen und französischen Armee durchgeführt wurden, ist Doxycyclin mittlerweile in die offiziellen Empfehlungen zur Malariaphylaxe von Australien, den USA und auch der WHO aufgenommen worden. In Deutschland ist die Substanz zur Therapie zugelassen, jedoch nicht zur Chemoprophylaxe der Malaria.

Neben einer ausgezeichneten Wirksamkeit wies Doxycyclin in allen Untersuchungen eine gute Verträglichkeit auf. In Bezug auf eine längerfristige Einnahme (Monate bis Jahre) liegen ausreichende Erfahrungen vor, diese scheint weitgehend unproblematisch zu sein. Allerdings sollte die Indikation zur Dauermedikation mit einer breit antibakteriell wirksamen Substanz im Einzelfall gut begründet sein.

Trotz der fehlenden Zulassung in Deutschland für diese spezielle Indikation sieht die Arbeitsgemeinschaft der PEG (Paul-Ehrlich-Gesellschaft) insbesondere in Anbetracht des Preis-/Leistungsverhältnisses ein nicht unerhebliches Potential für dieses bisher weitgehend ignorierte Malariamittel. Entsprechend der internationalen Richtlinien kann Doxycyclin gleichwertig neben Mefloquin (LARIAM) und Atovaquon/Proguanil (MALARONE) zur Chemoprophylaxe in Gebieten mit multiresistenter Malaria tropica verordnet werden. Auf mögliche Nebenwirkungen (unter anderem Magen-Darm-Beschwerden, vaginale Pilzinfektionen, Photosensibilisierung) und Kontraindikationen (Kinder unter acht Jahren, Schwangere) muss hingewiesen werden. Doxycyclin wird in zwei verschiedenen galenischen Varianten produziert: Monohydrat (1 H₂O) und Hydrat (HCl). Bei gleicher Effektivität scheint hierbei das Monohydrat (VIBRAMYCIN u.a.) ein deutlich geringeres Nebenwirkungspotential ins-

besondere in Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden aufzuweisen. Die empfohlene Dosis liegt bei 1 x 100 mg/die ab Abreisetag bis vier Wochen nach Reiseende; Personen über 90 kg sollten eventuell 200 mg täglich zu sich nehmen.

Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Malaria der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Dezember 2002

Resistenz

Linezolid-resistente Enterokokken – erstmals in Europa

Enterokokken sind in den letzten 20 Jahren zu bedeutsamen Erregern von nosokomialen Infektionen geworden. Die Auswahl von Substanzen zur Behandlung von ernsthaften Enterokokkeninfektionen ist auf der anderen Seite recht begrenzt, da Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY)-resistente Enterokokken in zahlreichen Ländern beobachtet wurden. Linezolid (ZYVOXID) ist der erste Vertreter der sogenannten Oxazolidinone, die auch gegen zahlreiche grampositive Erreger einschließlich Vancomycin-resistente Enterokokken aktiv sind. Über Linezolid-resistente Enterokokken ist schon in den USA berichtet worden, nun sind kürzlich auch Berichte über Linezolid-resistente Enterokokken aus Großbritannien und Österreich publiziert worden. Fünf Patienten mit schweren Infektionen (drei Bakteriämien, zwei nekrotisierende Pankreatitiden) wiesen Linezolid-resistente Enterokokken auf; sie wurden über mehrere Wochen mit unterschiedlichen Antibiotika behandelt. Alle Patienten erhielten Linezolid in einer Dosis von zweimal 600 mg täglich. Zu Beginn der Behandlung war Linezolid voll aktiv mit MHK-Werten < 2 mg/l. Über eine Behandlungsdauer von mindestens zwei Wochen entwickelten alle fünf isolierten Enterokokken-Stämme (drei E. faecium, zwei E. faecalis) Resistenzen mit MHK-Werten von 64 mg/l. Zwei Patienten verstarben. Eine molekulare Typisierung der Linezolid-sensiblen und -resistenten Isolate bewies, dass drei der fünf resistenten Stämme identisch waren mit den primär sensiblen Erregern; damit wurde gesichert, dass die Resistenz sich unter der Therapie entwickelt hatte. Die resistenten Enterokokken-Stämme wiesen eine G2576U-Mutation auf am Basenpaar 2576, der Peptidyl-Transferase-Region der 23 sRNA; dieses war die gleiche Mutation, wie sie schon in Laborstämmen mit Linezolid-Resistenz früher beschrieben worden waren.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Linezolid (ZYVOXID)-Resistenz entwickelte sich bei fünf schweren Enterokokkeninfektionen während einer antimikrobiellen Therapie und auch als Resultat einer Kreuzinfektion. Als Risikofaktoren für eine derartige Resistenzentwicklung wurden langliegende intravaskuläre Katheter, eine

antibiotische Unterdosierung, eine immun-suppressive Therapie bei Organtransplantation und eine sehr lange Linezolid-Behandlung (über 20–40 Tage) erkannt. Um derartige Resistenzentwicklungen zu vermeiden, sollte die Linezolid-Therapie so kurz wie möglich erfolgen und die beschriebenen Risikofaktoren vermehrt berücksichtigt werden.

JOHNSON, A.P. et al.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 751-754

AUCKLAND, C. et al.
J Antimicrob Chemother 2002; 50: 743-746

GONZALES, R.D. et al.
Lancet 2001; 357: 1179

HERRERO, I.A. et al.
N Engl J Med 2002; 346: 867-869

Fluorchinolon-Resistenz von Gonokokken beachten

Die zentrale Gesundheitsbehörde der USA (CDC) berichtete Ende November 2002 über eine zunehmende Fluorchinolon-Resistenz von Neisseria gonorrhoeae in Hawaii und Kalifornien. Bekanntlich ist es in den letzten Jahren wieder zu einer Zunahme der Häufigkeit von sexuell übertragbaren Erkrankungen gekommen mit Anstieg der Erkrankungen an Syphilis und Gonorrhö; in Hawaii zum Beispiel ist die Häufigkeit der Gonorrhö vom Jahr 2000 bis zum Jahr 2002 um 25 % angestiegen. Beunruhigend dabei ist, dass die Resistenz gegenüber Fluorchinolonen von weniger als 2 % im Jahr 1997 auf fast 20 % im Jahr 2001 angestiegen ist. Derartige resistente Stämme wurden überwiegend bei heterosexuell aktiven Männern nachgewiesen, weniger bei homosexuellen Männern. Eine ähnliche Entwicklung, allerdings auf niedrigerem Niveau, wurde auch für Kalifornien beobachtet, wo innerhalb von wenigen Jahren von einer Resistenzrate unter 1 % ein Anstieg im Jahr 2001 auf über 5 % und im ersten Halbjahr 2002 auf über 9 % Fluorchinolon-resistenten Gonokokken berichtet wurde. In Kalifornien waren von dieser Resistenz mehr homosexuelle Männer betroffen als in Hawaii. Eine Analyse der erkrankten Personen in Kalifornien ergab als weiteren Risikofaktor Reisekontakte in Asien, den pazifischen Inseln und Hawaii. Bekanntlich liegt die Fluorchinolon-Resistenz in Asien bei über 40 %. Als Therapie in Regionen mit einer Fluorchinolon-Resistenz über 1 % wird die Gabe von Cefixim (CEPHORAL u.a.), Ceftriaxon (ROCEPHIN) oder Spectinomycin (STANILLO) empfohlen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die deutliche Zunahme der Fluorchinolon-Resistenz von Gonokokken in Hawaii und vor allem auch in Kalifornien zeigt, dass diese Stämme den nordamerikanischen Kontinent erreicht haben. Eine optimale

Therapie der Gonorrhö sollte daher die Reiseanamnese und auch das Sexualverhalten des Patienten berücksichtigen. Vermehrte Resistenz-Testung erscheint notwendig, um in Gebieten mit einer Fluorchinolon-Resistenz über 1 % die empirische Therapie grundsätzlich mit Cefixim (CEPHORAL u.a.) oder Ceftriaxon (ROCEPHIN) vorzunehmen.

MMWR 2002; 51: 1041-1044

Antibiotika- verbrauch

Antibiotika-Verschreibungen: Deutliche Unterschiede innerhalb Europas

Die Resistenzentwicklung von klinisch bedeutsamen Bakterien wie Pneumokokken, Staphylokokken, Enterokokken oder auch gramnegativen Erregern ist ein weltweites Problem und beruht auf vielen Ursachen. Zweifellos ist aber der zu intensive Einsatz und häufig auch die unnötige Verschreibung von Antibiotika ein wesentlicher Faktor für diese bedrohliche Entwicklung. Einige Studien in den letzten Jahren haben gezeigt, dass innerhalb Europas ein deutlicher Unterschied bezüglich der Verschreibungshäufigkeit von Antibiotika besteht. In der vorliegenden Studie wurden die Antibiotika-Verordnungen aus dem Jahr 1999 der Insel Fünen in Dänemark (471.000 Einwohner) mit den Verschreibungen der Provinz Ravenna in Italien (350.000 Einwohner) verglichen. Die Zahl der Allgemeinmediziner war mit 312 in Ravenna und 305 in Fünen vergleichbar und auch die Zahl der Einwohner, die von dem jeweiligen allgemein-medizinisch tätigen Arzt betreut wurden, unterschieden sich mit 1007 in Ravenna und 1268 in Dänemark nicht wesentlich. Die entsprechenden Verschreibungsdaten wurden von den zuständigen dänischen bzw. italienischen Datenbasen erfasst und als Grundlage wurden definierte tägliche Dosierungen pro 1000 Einwohner täglich (DDD) zu Grunde gelegt. In Ravenna ergab sich ein Antibiotika-Verbrauch von 16,5 DDD/1000 Einwohnern gegenüber nur 10,4 DDD/1000 Einwohner in Fünen. Während in Ravenna 40 von 100 Einwohnern pro Jahr ein Antibiotikum einnahmen, waren es nur 30 in Fünen. Vorwiegend verantwortlich für diesen Unterschied waren allerdings die Antibiotika-Verschreibungen bei Kindern, die in Italien vierfach höher lagen als in Dänemark. In den anderen Altersgruppen lagen diese Unterschiede nur unwesentlich höher in Italien. Auffällig war darüber hinaus die Gabe von injizierbaren Antibiotika in Italien, insbesondere Drittgenerations-Cephalosporine oder Aminoglykoside, die 4 % der gesamten DDDs ausmachten. In Fünen wurden praktisch keine parenteralen Antibiotika eingesetzt. 90 % der gesamten Antibiotika-Verschreibungen in Fünen bestanden aus acht

von 38 verfügbaren unterschiedlichen Antibiotika, wobei vorwiegend Schmalspektrum-Penicilline und Makrolide verordnet wurden. In Italien wurden hingegen 18 von 74 verfügbaren Antibiotika verschrieben, darunter vorwiegend Breitspektrum-Penicilline, Makrolide, Fluorchinolone und Cephalosporine.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die dargestellten Unterschiede in den Verschreibungen von Antibiotika sind erstaunlich. Auch wenn die Studie nicht die Erfolge der Infektionstherapie analysieren konnte, erscheint doch in der italienischen Provinz Ravenna ein zu hoher Gebrauch und auch ein unnötiger Einsatz von Antibiotika vorzuliegen. Vermehrte Information und Fortbildung auf diesem Sektor erscheint notwendig, um das Phänomen des Antibiotika-Missbrauchs und der daraus resultierenden Resistenzsituation zu verbessern.

VACCHERI, A. et al.

J Antimicrob Chemother 2002; 50: 989-997

Reduktion von Vancomycinverschreibungen durch Restriktionsrichtlinien?

1994 wurde in Oregon eine Studie durchgeführt, die zeigte, dass in 66 erfassten Kliniken 40 % der Vancomycinverschreibungen nicht sinnvoll waren, wenn man die Richtlinien der CDC zugrunde legte. In einer Studie im Jahre 1999 wurde untersucht, ob sich hinsichtlich des sinnvollen Einsatzes von Vancomycin (VANCO u.a.) seit 1994 etwas geändert hat. Die Apotheker der jeweiligen Kliniken mussten während einer dreiwöchigen Periode alle Patienten auflisten, die das Medikament erhielten. Nur 20 % der untersuchten Kliniken verfolgten seit 1994 eine restriktive Politik bei der Verschreibung von Vancomycin. Im Jahre 1999 wiesen die Kliniken mit einer restriktiven Anwendung deutlich niedrigere Raten hinsichtlich des nicht sinnvollen Einsatzes von Vancomycin auf, verglichen mit den Kliniken, die keine Restriktionen hatten (1,0 versus 1,8 Gaben pro 1000 Patiententage; $p=0,01$). Verglichen mit 1994 nahmen bei den Kliniken mit einer restriktiven Verschreibungspolitik die Vancomycinverschreibungen ab (1,5 versus 1,0 Verschreibungen/1000 Patiententage, $p=0,13$), während bei den Kliniken ohne restriktive Politik ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen war (0,9 versus 1,8/1000 Patiententage, $p=0,001$). Die Restriktionen hatten den größten Einfluss bei der Reduzierung des nicht sinnvollen Einsatzes von Vancomycin bei der Behandlung von nachgewiesenen grampositiven Infektionen und in der Prophylaxe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Strategien zur Einschränkung des Vancomycinverbrauches (VANCO u.a.) führen zu einer Abnahme der nicht sinnvollen gezielten therapeutischen und prophylaktischen

Vancomycingabe, haben jedoch nur wenig oder keinen Einfluss auf den empirischen Vancomycineinsatz.

THOMAS, A.R. et al.

Infect Control Hsp Epidemiol 2002 ; 23 : 683-88

Influenza

Influenza- und Pneumokokken- vakzination – USA weit voraus

Die ständige deutsche Impfkommision (STIKO) hat in ihrer letzten Empfehlung vom Sommer 2002 die Pneumokokkenimpfung für alle Personen über 60 Jahre für notwendig gehalten. Die bisherigen Statistiken aus Deutschland deuten daraufhin, dass nur 15 % dieser Zielgruppe in Deutschland eine Pneumokokkenvakzination erhalten. Etwas günstiger sieht es mit der Influenzavakzination aus, die etwa 30 % der zu impfenden Personengruppen erfasst. Die Ziele der amerikanischen Gesundheitsbehörde (CDC) für das Jahr 2010 sind wesentlich ehrgeiziger und streben an, über 90 % aller Personen im Lebensalter über 65 Jahren mit einer Influenza- und Pneumokokkenvakzination zu versorgen. In einer Analyse der letzten Jahre in den USA wird allerdings ein geringer Rückgang der Vakzinations-Rate von einigen Prozent bei beiden Impfungen registriert. Dennoch sind die für das Jahr 2002 stichprobenartig erhobenen Daten mit 64,9 % für die Influenza-Schutzimpfung und mit 60 % für die Pneumokokkenvakzination bei 65-jährigen Personen ein beachtliches Beispiel, wie mit entsprechenden Werbemaßnahmen die Impfbereitschaft erhöht werden kann. Die optimale Vakzinationszeit für die Influenzavakzine sind die Monate Oktober und November. Allerdings kann diese Impfung auch bis in den Dezember ausgedehnt werden, da in der Regel Influenza-Epidemien nicht vor Januar des jeweiligen Winterhalbjahres beginnen. Die Pneumokokkenvakzination braucht nur alle fünf Jahre appliziert zu werden und kann daher ganzjährig, aber vor allem in den Winterhalbjahren angeboten werden. Hausärzte sollten ihre Patienten vermehrt auf diese wissenschaftlich gesicherten Impfstrategien ansprechen; kontinuierliche überzeugende Informationen in den Arztpraxen oder auch die Impfung der Patienten am Ende von Krankenhausaufenthalten sind Methoden, um die Impffrequenz zu erhöhen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In den USA ist das ehrgeizige Ziel einer 90%igen Impfrate gegen Influenza und Pneumokokken bis zum Jahre 2010 noch längst nicht erreicht. Dennoch liegen die Zahlen mit 60 % für die Pneumokokkenvakzination und knapp 65 % für die Influenzavakzination deutlich über den deutschen Zahlen. Es ist nicht einzusehen, warum Menschen in Deutschland die positiven Ergebnisse der Impfung gegen die beiden bedeutsam-

sten Erreger von Atemwegsinfektionen in so beträchtlichem Umfang vorenthalten werden.

MMWR 2002; 51: 1019-1024

Influenza bei älteren Patienten

Personen aller Altersgruppen erkranken in jedem Winter an Influenza. In den USA führt die Virusinfektion pro Jahr zu 150.000 Einweisungen ins Krankenhaus, die Zahl der Influenza-verursachten Todesfälle liegt dort bei 20.000 pro Jahr. Kinder erkranken relativ häufig, jedoch sind Komplikationen in diesem Lebensalter vergleichsweise selten. Dagegen kommt es bei älteren Menschen jenseits des 65. Lebensjahres am häufigsten zu Komplikationen und Todesfällen. Die jährliche Schutzimpfung ist ohne Zweifel die beste Maßnahme gegen die Influenza, doch zeigt die Erfahrung, dass der Impfschutz nicht vollständig ist. Mit Zanamivir (RELENZA) und Oseltamivir (TAMIFLU) stehen heute zwei Neuraminidase-Inhibitoren zur spezifischen Therapie der Influenza-Infektion zur Verfügung. Über ihre Anwendbarkeit bei älteren Patienten liegen umfangreiche klinische und epidemiologische Daten vor.

Diagnose

Voraussetzung für eine rationale Therapie mit Neuraminidase-Inhibitoren ist die genaue Diagnose einer Influenza-Infektion, da die Virustatika nur gegen Influenza A und B Viren aktiv sind. Die typischen klinischen Symptome der Influenza-Infektion, also Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, sowie Husten, sind jedoch nicht spezifisch für die Influenza, denn andere Erreger, wie RS-Viren oder Parainfluenza-Viren, verursachen eine ähnliche Symptomatik. Bei der exakten Diagnosestellung ist ferner zu berücksichtigen, dass die Symptomatik gerade bei älteren Patienten modifiziert sein kann. Häufig sind die Symptome von Seiten der Atemwege weniger ausgeprägt und es bestehen vor allem Fieber, Abgeschlagenheit und Verwirrtheit. Eine exakte virologische Diagnose der Influenza ist vor Beginn der Therapie nicht möglich, da der Nachweis in Zellkulturen zu lange dauert. Diverse verfügbare Schnelltests besitzen andererseits nicht die erforderliche Sensitivität und / oder Spezifität. Der klinischen Beurteilung unter möglicher Berücksichtigung von aktuellen epidemiologischen Daten kommt daher die größte Bedeutung zu.

Prophylaxe und Therapie mit Virustatika

Die Gabe von Influenza-wirksamen Virustatika bei älteren Patienten ist vor allem in drei unterschiedlichen Situationen zu erwägen: 1. zur prophylaktischen Gabe in Alten- und Pflegeheimen an nicht geimpfte Personen während einer Influenza-Epidemie, 2. zur prophylaktischen Gabe an Personen, bei denen eine Vakzination kontraindiziert ist, und 3. zur Therapie von Personen mit einem hohen Risiko für Komplikationen. Amantadin (div. Handelsnamen) gilt heute nicht mehr als

Mittel der Wahl, da die Aktivität auf Influenza A Viren limitiert ist, Resistenzen häufig vorkommen und zentralnervöse Nebenwirkungen, wie Konzentrationsschwäche, Nervosität und Schwindel, nicht selten sind. Die Neuraminidase-Inhibitoren stellen aufgrund fehlender ZNS-Wirkungen die besser verträgliche, allerdings auch teurere Alternative dar. Die beiden verfügbaren Substanzen weisen gewisse Vor- und Nachteile auf.

Zanamivir muss aufgrund mangelnder Resorbierbarkeit aus dem Magendarmtrakt per Inhalation angewandt werden. Das Pulver wird in einem speziellen Gerät („Diskhaler“) verabreicht und erfordert die Kooperation des Patienten, der in der Lage sein muss, koordiniert zu inhalieren. Bei insgesamt guter Verträglichkeit wird empfohlen, das Präparat nicht bei Patienten mit Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung einzusetzen, da es zu Bronchospasmen kommen kann. Das oral verabreichte Oseltamivir verursacht bei einigen Patienten Übelkeit und Erbrechen, das aber meist nur zu Beginn der Einnahme besteht. Es muss beachtet werden, dass Oseltamivir über die Niere eliminiert wird und bei Niereninsuffizienz die Dosis angepasst werden muss.

ZUSAMMENFASSUNG: Die Neuraminidase-Inhibitoren Zanamivir (RELENZA) und Oseltamivir (TAMIFLU) stellen eine Bereicherung der Möglichkeiten bei der Prophylaxe und Therapie der Influenza dar. Beide Substanzen sind bei rechtzeitiger Verabreichung wirksam und gut verträglich. Dies gilt auch ohne Einschränkung für ältere Patienten. Das inhalativ gegebene Zanamivir und das oral verabreichte Oseltamivir verursachen verschiedene unerwünschte Wirkungen, die bei der Auswahl des Präparates beachtet werden müssen.

DUMYATI, G., FALSEY, A.R.
 Drugs Aging 2002; 19: 777-786

Oseltamivir – frühe Einnahme optimiert Therapieergebnis

Oseltamivir (TAMIFLU) ist ein Neuraminidase-Inhibitor zur Prophylaxe und Behandlung der Influenza A und B (siehe ZCT 2002; 23:43-44 oder www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen). Durch orale Gabe des Virustatikums innerhalb von 36 Stunden kann die Dauer der Symptomatik um etwa 30 % verkürzt werden.¹ Voraussetzung für den therapeutischen Effekt ist ein frühzeitiger Behandlungsbeginn. In einer Studie an fast 1500 Patienten zwischen 13 und 70 Jahren wurde jetzt überprüft, ob ein noch frühzeitiger Beginn zu besseren therapeutischen Ergebnissen führt. Oseltamivir wurde in einer Dosis von zweimal täglich 75 mg verabreicht; bei 958 Patienten (= 67 %) wurde die Diagnose „Influenza“ durch Abstriche und/oder einen mindestens vierfachen Anstieg der Antikörpertiter gesichert. Es bestätigte sich eindeutig,

dass ein sehr früher Behandlungsbeginn innerhalb von 12 Stunden zu deutlich besseren Therapieresultaten führte, als ein Therapiebeginn nach 48 Stunden. Die erzielte Reduktion der Erkrankungsdauer betrug mehr als drei Tage.

Gastrointestinale Reaktionen waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen der Therapie. Zum Erbrechen kam es bei 11 % der Patienten, doch bestand diese Nebenwirkung nur vorübergehend. Bei etwa 70 % der Patienten trat die Symptomatik zwischen der ersten und zweiten Dosis auf; weniger als 1 % der Patienten brachen die Behandlung auf Grund der gastrointestinalen Störungen ab. Erbrechen war signifikant seltener, wenn die erste Dosis Oseltamivir zusammen mit Nahrung eingenommen wurde (8,6 % vs. 13,6 %). Ein interessantes Ergebnis brachte die Auswertung der Verträglichkeitsdaten unter Berücksichtigung der Diagnosebestätigung: Erbrechen war signifikant häufiger bei Patienten mit bestätigter Influenza-Diagnose (9,9 % vs. 6 %).

ZUSAMMENFASSUNG: In einer umfangreichen Studie wurde eindeutig gezeigt, dass sich der Nutzen einer spezifischen antiviralen Therapie mit Oseltamivir (TAMIFLU) bei Influenza durch einen sehr frühzeitigen Behandlungsbeginn optimieren lässt. Übelkeit und Erbrechen, die häufigsten unerwünschten Wirkungen, traten meist nur initial auf und lassen sich durch Einnahme des Medikamentes zusammen mit Nahrung in ihrer Häufigkeit reduzieren.

1. TREANOR, J. J. et al.
 JAMA 2000; 283:1016-1024

2. AOKI, F.Y. et al.
 J Antimicrob Chemother 2003; 51:123-129

Kardiale Nebenwirkungen

Makrolide und kardiale Rhythmusstörungen

Im vergangenen Jahrzehnt ist unter Sicherheitsaspekten zunehmende Aufmerksamkeit auf Arzneimittel gerichtet worden, die ein Potenzial zur Verlängerung des QT-Intervalls aufweisen. Unter ungünstigen Umständen kann diese oftmals nur geringe Veränderung zu schweren lebensbedrohlichen Tachyarrhythmien („Torsades de pointes“) führen. Unter den Antiinfektiva sind es vor allem Makrolide, Chinolone und Azole, bei denen entsprechende Effekte bekannt geworden sind. Allerdings zeigen neuere Untersuchungen, dass nicht alle Substanzen einer Gruppe als gleich anzusehen sind, sondern dass zum Teil erhebliche Unterschiede bestehen.

Mitarbeiter der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) haben ihre Datenbank über unerwünschte Arzneimittelwirkungen hinsichtlich der Rate von Torsades de pointes im Zusammenhang mit der Anwendung von Makroliden ausgewertet. Insgesamt wurden 156 Fälle identifiziert, davon war bei jedem zweiten Fall nur das Makrolid und keine weitere Medikation gegeben worden. Erythromycin (div. Handelsnamen) hatte am häufigsten Arrhythmien verursacht (53 % der Berichte), Clarithromycin (KLACID) war bei 36 % gegeben worden. Azithromycin (ZITHROMAX) wurde als möglicher Verursacher der Torsaden nur bei 11 % der Fälle identifiziert. Bei etwa 40 % der Patienten lagen kardiale Grunderkrankungen vor (z. B. Kardiomyopathie, Myokardinsuffizienz, Koronarinsuffizienz). Die Interpretation der Daten wird zusätzlich durch die Tatsache erschwert, dass nicht selten andere Medikamente gleichzeitig gegeben worden waren, die ebenfalls das Potenzial für eine QT-Verlängerung aufweisen.

Die Autoren weisen ausdrücklich auf die Limitierungen der Auswertung hin. Einerseits kann davon ausgegangen werden, dass nicht alle Fälle gemeldet werden – es wird sogar angenommen, dass nur etwa 10 % erfasst werden. Andererseits ist angesichts der häufigen Komedikation ein kausaler Zusammenhang einer bestimmten Substanz mit der Nebenwirkung oft nicht mit der gebotenen Zuverlässigkeit zu ermitteln. Insbesondere betonen die Autoren, dass die Daten noch problematischer werden, wenn versucht wird Inzidenzen zu berechnen, etwa auf der Basis der Verschreibungshäufigkeit der einzelnen Makrolide.

Angesichts der Schwierigkeiten, die sich bei derartigen Auswertungen von selten auftretenden unerwünschten Wirkungen ergeben, können experimentelle Ansätze wichtige Informationen über das Potenzial der Arzneistoffe für arrhythmogene Wirkungen liefern. Aus Deutschland wird über interessante Unterschiede zwischen den einzelnen Makroliden hinsichtlich ihrer QT-verlängernden Wirkung berichtet, die auf ähnliche Unterschiede hindeuten, wie sie in der FDA-Analyse ermittelt wurden. Am isolierten Kaninchenherz wurde das proarrhythmogene Potenzial der Makrolide Erythromycin und Clarithromycin mit dem des Azalids Azithromycin verglichen. Unter den gegebenen experimentellen Bedingungen verlängerten alle drei Antibiotika das QT-Intervall, führten also zu einer Verlängerung der Repolarisation, aber nur Erythromycin und Clarithromycin führten zu frühen Nachdepolarisationen und Torsaden.² Die Gründe für dieses deutlich unterschiedliche Verhalten der drei verwandten Substanzen in diesem Modell sind nicht klar. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass eine Gleichsetzung von Verlängerung des QT-Intervalls und proarrhythmogener Wirkung von Arzneimitteln generell nicht gerechtfertigt ist. Ein bekanntes Beispiel ist das Antiarrhythmikum Amiodaron (CORDAREX u. a.): trotz deutlicher QT-Verlängerung verur-

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
Steinplatz 1, 10623 Berlin
Telefon 030/31 25059

sacht die Substanz nur relativ selten schwere Tachyarrhythmien.³

FOLGERUNG DER AUTOREN: Erythromycin (div. Handelsnamen) und andere Makrolide, wie Clarithromycin (KLACID), können das QT-Intervall verlängern. Wie die Auswertungen von Fallberichten und tierexperimentelle Daten zeigen, ist dies Potenzial bei dem verwandten Azalid Azithromycin (ZITHROMAX) offenbar deutlich geringer ausgeprägt. Die QT-Verlängerung durch Arzneimittel stellt einen Risikofaktor für Torsades de pointes dar, doch wird zunehmend deutlich, dass nicht automatisch von einer QT-verlängernden Wirkung auf eine proarrhythmogene Wirkung geschlossen werden kann.

1. SHAFFER, D. et al.
Clin Inf Dis 2002; 35: 197-200
2. MILBERG, P. et al.
J Pharmacol Exper Ther 2002; 303: 218-225
3. HAVERKAMP, W. et al.
Cardiovasc Drugs Ther 2002; 16: 101-109

Verlängerung des QT-Intervalls durch Efavirenz

Kardiologen aus New York (USA) publizierten den Fall einer 63-jährigen HIV-positiven Patientin, die unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie aus drei Nukleosid-Analoga plus Efavirenz (SUSTIVA) eine Ta-

chykardie mit Synkopen entwickelte. Im EKG zeigte sich ein mit 580 msec deutlich verlängertes QTc-Intervall, das während des stationären Aufenthaltes unter kardiologischer Kontrolle zu mehrfachen Torsade de pointe-Episoden führte, die Wiederbelebungsmaßnahmen und eine Schrittmacher-Behandlung erforderlich machten. Da sich kein anderer Grund für die QT-Verlängerung erkennen ließ, wurde nach einigen Tagen die HIV-Therapie abgebrochen. Innerhalb von 72 Stunden nach Absetzen der antiretroviralen Chemotherapeutika normalisierten sich die EKG-Befunde, das QTc-Intervall lag bei etwa 400 msec.

Efavirenz muss in diesem Fall als Ursache der kardialen Komplikationen angesehen werden, denn die Normalisierung des EKGs innerhalb von drei Tagen nach Absetzen der primären Medikation steht in Übereinstimmung mit der langen Eliminationshalbwertszeit von Efavirenz (ca. 40–55 Stunden). Außerdem wurden unter einer modifizierten antiretroviralen Chemotherapie, in der anstelle von Efavirenz ein Protease-Inhibitor gegeben wurde, keine weiteren kardialen Symptome beobachtet.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Efavirenz (SUSTIVA) ist ein weiteres Medikament, das als Auslöser von QT-Verlängerungen und Tachykardien erkannt wurde.

CASTILLO, R. et al.
Ann Pharmacother 2002; 36:1006-1008

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Steinplatz 1, 10623 Berlin

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

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

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