

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie November/Dezember 2003 – 24. Jahrg.

## Übersicht

### Therapie der Tuberkulose

Weltweit sterben mehr Menschen an Tuberkulose als an jeder anderen behandelbaren Infektionskrankheit: zwei bis drei Millionen Menschen pro Jahr, darunter etwa 200.000 bis 400.000 Kinder. Jedes Jahr erkranken acht bis neun Millionen Menschen neu an Tuberkulose und die Tendenz ist noch immer steigend. 95% der Erkrankungen und etwa 98% der Todesfälle treten in den so genannten Entwicklungsländern auf. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat sich im Einvernehmen mit den Mitgliedsländern das anspruchsvolle Ziel gesetzt, bis Ende des Jahres 2005 70% der manifesten Erkrankungen an Tuberkulose weltweit zu erkennen und 85% der Erkrankten zu heilen. Bei der Heilung setzt die WHO dabei auf die so genannte DOTS-Strategie (directly observed treatment, short course), die als Kernstück eine überwachte Medikamenteneinnahme zur Sicherstellung des Behandlungserfolges vorsieht. Die Medikamente im Rahmen der internationalen Hilfsprogramme kosten nur 50,- Euro pro Patient für die gesamte Therapie.

In Deutschland besteht heute eine vergleichsweise günstige Situation. 2002 wurden dem Robert-Koch-Institut 7.732 Neuerkrankungen an Tuberkulose gemeldet. Das entspricht einer Inzidenzrate von 9,4 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner und einer Zunahme um 184 Fälle oder 2,4% gegenüber 2001.<sup>1</sup> Trotz dieser Zunahme bzw. einer Stagnation der Meldezahlen setzt sich insgesamt gesehen der abnehmende Trend der letzten zehn Jahre fort. Sehr ungünstig ist allerdings die Situation in den osteuropäischen Ländern, die Neuerkrankungsraten bis zu dem 16fachen der Inzidenz in Deutschland aufweisen. Zusätzlich ist in einigen osteuropäischen Ländern ein bedrohlicher Anstieg von resistenten Erregern zu beobachten.

Die Auswertung zur Erregerresistenz für die bundesweiten Daten 2001 zeigt nach Validierung der Ergebnisse einen Anteil jeglicher Resistenz von 11,3% und einen Anstieg des Anteils multiresistenter Erreger auf 2,7%. Auch bei den Resistenzen gegen andere Medikamente der ersten Wahl wurde eine Zunahme im Vergleich zu den vergangenen Jahren beobachtet.

### Mikrobiologische Diagnostik

Die diagnostischen Untersuchungen bei dem Verdacht auf eine Tuberkulose variieren bezüglich der Sensitivität, Spezifität, Schnelligkeit und Kosten.<sup>2</sup> Eine Kultur aus repräsentativen Materialien (Sputum, Trachealsekret, BAL) sollte unbedingt angelegt werden, da sie für den positiven Erregernachweis bei niedrigen Keimzahlen und insbesondere für die Resistenzbestimmung notwendig ist. In 50–80% der Patienten mit pulmonaler Tuberkulose wird die mikroskopische Untersuchung positiv ausfallen, diese Patienten müssen unbehandelt als infektiös eingeordnet

werden. Für die Anzucht stehen heute feste Kulturmedien, aber auch Flüssigkulturen zur Verfügung, wobei in Letzteren schon ein Wachstum nach sieben bis 21 Tagen erfolgt. Damit ist eine wesentlich schnellere kulturelle Diagnose im Vergleich zu den Festkulturmedien möglich. Die Resistenztestung auf normalen Kulturböden benötigt nochmals vier bis sechs Wochen, jedoch kann bei Patienten mit positivem mikroskopischen Befund durch eine direkte Empfindlichkeitstestung ein Resistenzergebnis innerhalb von zehn bis 14 Tagen erbracht werden. Neuere diagnostische Verfahren sind die Amplifi-

## Inhalt

# 6/2003

### Übersicht

- Therapie der Tuberkulose

Seite 41 – 44

### Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (54)

- Fieber nach Tropenreisen

Seite 43

### Neueinführungen

- Enfuvirtid
- Pegfilgrastim

Seite 44

Seite 45

### Tiefe Atemwegsinfektionen

- Exazerbation der chronischen Bronchitis:  
Gatifloxacin versus Co-Amoxiclav
- Hoch-dosierte kurzzeitige Levofloxacin-Therapie bei ambulanter Pneumonie

Seite 46

Seite 46

### Malariaphylaxe

- Prophylaxe häufig unzureichend
- Verträglichkeit von Azithromycin

Seite 46 – 47

### SARS

- Coronaviren als gesicherte Ätiologie

Seite 47

### Hinweis in eigener Sache:

Eine CD mit drei früheren Jahrgängen der „Zeitschrift für Chemotherapie“ (2000, 2001, 2002) ist über die Redaktion erhältlich (Anschrift siehe Impressum). Der Preis beträgt 49,- Euro plus Versandkosten. Die CD kann auch über unsere Internetseite bestellt werden.

kation von Nukleinsäuren und deren Differenzierung in klinischen Materialien, bei denen teilweise eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 98% erreicht werden kann. Zu beachten ist, dass bis zu 20% der Patienten mit einer Tuberkulose negative Sputumkulturen haben können, wobei insbesondere bei Kindern derartige negative diagnostische Ergebnisse vorkommen.

### Behandlung

Die Behandlungsziele sind eine komplette Heilung ohne Rezidiv, die Verhinderung eines letalen Verlaufs, die Beendigung der Infektiosität und die Prävention einer Resistenzentwicklung.

Für diese Behandlungsinhalte stehen dem Arzt so genannte Erstrang- oder Standardmedikamente zur Verfügung, zu denen das Isoniazid (ISOZID u.a.), Rifampicin (RIFA u.a.), Pyrazinamid (PYRAFAT u.a.), Ethambutol (MYAMBUTOL u.a.) und Streptomycin (STREPTOFATOL u.a.) gehören. Daneben gibt es Zweitrang- oder Reservemedikamente, die bei Resistenzen oder Unverträglichkeiten zum Einsatz kommen.<sup>4</sup> Hierzu gehören unter anderem Protionamid (EKTEBIN), Amikacin (BIKLIN), Capreomycin (in Deutschland nicht im Handel), Kanamycin (in Deutschland nicht im Handel), Terizidon (TERIZIDON), Cycloserin (in Deutschland nicht im Handel), Fluorchinolone [Ofloxacin (TARIVID), Levofloxacin (TAVANIC), Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), Moxifloxacin (AVALOX), Gatifloxacin (BONOQ)], Rifabutin (MYCOBUTIN), Paraaminosalicylsäure (PAS-FATOL N) und Thioactazon (in Deutschland nicht im Handel).

### Therapieprinzipien

In zahlreichen kontrollierten Studien sind Therapieprinzipien entwickelt worden, die bei einem maximalen Therapieerfolg am Ende der Behandlung (>95%) eine minimale Rezidivrate (<5%) innerhalb von fünf Jahren nach Ende der Behandlung garantieren. Als Standardtherapie bei nicht immunsupprimierten Patienten ist die sechsmonatige Therapie anzusehen, bei der in den ersten zwei Monaten (intensive Initialphase) INH, RMP, PZA und EMB oder SM und in den folgenden vier Monaten (Kontinuitätsphase) INH und RMP gegeben werden. Bei vollständig sensiblen Bakterien ist die Gabe der Medikamente INH, RMP und PZA in den ersten zwei Monaten ausreichend, da der zusätzliche Einsatz einer vierten Substanz

(EMB oder SM) in der Initialphase vermutlich nur bei einer Resistenz gegenüber einem der eingesetzten Medikamente eine Rolle spielt. Die Dosierung der Medikamente erfolgt bei Erwachsenen in der Regel bezogen auf das Körpergewicht, jedoch sind Höchstdosen zu beachten (s. Tabelle). Die unbedingt notwendige Medikamentenkombination ergibt sich u. a. daraus, dass *Mycobacterium tuberculosis* innerhalb der tuberkulösen Läsion in biologisch sehr verschiedenen Populationen vorkommt, so befinden sich innerhalb einer Kaverne bei hohen Sauerstoffpartialdrücken und neutralen pH-Werten rasch wachsende *M. tuberculosis*-Populationen, auf die besonders INH und, wenn auch in etwas geringerem Ausmaß, RMP bakterizid wirken. Ein weiterer Grund für die Kombinationsbehandlung liegt in dem Ansatz, Resistenzen zu vermeiden oder bei bereits vorhandenen die Entwicklung weiterer Resistenzen zu verhindern. Dies ist stets notwendig, da sich in jeder Population von *M. tuberculosis* spontan mutierte resistente Erreger befinden können, die bei inadäquater Therapie selektioniert würden. Dabei ist die stochastische Frequenz spontan resistenter Mutanten für die einzelnen Medikamente durchaus unterschiedlich. So kann eine Spontanresistenz gegen INH in jeweils einem von  $10^7$  bis  $10^8$  Erregern, gegenüber RMP in einem von  $10^9$  bis  $10^{10}$  Erregern und gegenüber EMB und SM in einem von  $10^7$  Erregern erwartet werden; für PZA wird die Mutationsfrequenz auf 1:10<sup>6</sup> geschätzt. Aus den oben angeführten Gründen ergibt sich innerhalb der Erstrangmedikamente eine Gewichtung der einzelnen Substanzen. Danach sind INH und RMP die wichtigsten bakteriziden Substanzen unter den Resistenz vermeidenden Medikamenten, deren besondere Bedeutung in der raschen Dezimierung der am Beginn der Erkrankung vorhandenen großen Erregermengen liegt; wohingegen RMP und PZA die wichtigsten sterilisierenden Medikamente sind, die entscheidende Bedeutung für die endgültige Elimination der Bakterien und somit für den langfristigen Therapieerfolg haben. Es ist also davon auszugehen, dass die Kombination der genannten Substanzen zu einer synergistischen und nicht nur additiven Wirkungsverstärkung beiträgt.

### Standardtherapie

Auf der Basis der für Deutschland bekannten Resistenzsituation wird, wie auch generell in Europa, eine initiale Vierfachtherapie mit INH, RMP, PZA und EMB empfohlen<sup>2,4</sup>.

Diese sollte bei positiven Kulturen bis zum Ergebnis der Sensibilitätsprüfung beibehalten werden. Besteht gegenüber den Erstrangmedikamenten eine nachgewiesene Sensibilität, ist im weiteren Verlauf der Initialphase eine Dreifachtherapie unter Verzicht auf EMB ausreichend. In der Kontinuitätsphase der Therapie sollte dann mit INH und RMP bis zum Abschluss der sechsmonatigen Gesamttherapiedauer behandelt werden. Eine primäre Reduktion der Initialtherapie auf drei Medikamente (INH, RMP, PZA) kann in gut begründeten Einzelfällen erfolgen. Hierzu gehören in der Regel Kinder sowie Patienten mit mikroskopisch negativen Tuberkulosen ohne Kavernen und ohne Risikofaktoren für eine Resistenz, deren Infektion mit hoher Wahrscheinlichkeit in Deutschland erfolgt ist. Die große Gefahr einer initialen Dreifachtherapie mit INH, RMP und PZA liegt vor allem in einer nicht bekannten INH-Resistenz, da in einem solchen Fall wegen der Unwirksamkeit des PZA im nichtsauren pH-Milieu eine RMP-Monotherapie verabreicht wird, die in großen Erregerpopulationen zu einer Selektion RMP-resistenter Mutationen führen kann. Eine solche Mutation kann durch EMB als viertes Medikament verhindert werden.

Liegt eine bekannte Resistenz vor oder besteht eine Unverträglichkeit gegen eines der Medikamente, so muss die Gesamttherapiedauer bedeutend verlängert werden, sofern INH, RMP oder PZA betroffen sind. EMB kann hingegen bei gleicher Effektivität durch das parenteral zu verabreichende SM ersetzt werden. Empfohlen wird außerdem die tägliche Medikamentengabe über den gesamten Behandlungszeitraum, da sie eine maximale Therapiesicherheit garantiert. Eine intermittierende Therapie sollte nur in der Kontinuitätsphase eingesetzt werden und nur dann, wenn sich eine tägliche Medikamentengabe nicht realisieren lässt. Ergeben sich auch nur die geringsten Zweifel an der regelmäßigen Einnahme der Medikamente durch den Patienten, wird auch bei der täglichen Gabe eine überwachte Einnahme der Medikamente über den gesamten Therapiezeitraum empfohlen.

Erfolgt keine neue bakteriologische Sicherung der Diagnose, wird in Relation zum klinischen Therapieerfolg in gleicher Weise behandelt wie bei kulturell gesicherten Tuberkulosen. Eine Behandlungsdauer von sechs Monaten ist ausreichend, sofern sich kein begründeter Verdacht auf eine Resistenz ergibt. Bei allen Patienten mit negativem Kulturergebnis muss jedoch eine exakte Differentialdiagnose (insbesondere Tumore, unspezifische Pneumonien, Lungeninfarkte, Sarkoidose) erfolgen.

### Extrapulmonale Tuberkulose

Die WHO unterscheidet in schwere und weniger schwere extrapulmonale Tb-Erkrankungen. Zu den schweren Formen gehören die Meningitis, die spinale Tuberkulose, die abdominelle Tuberkulose, eine bilaterale Pleurabeteiligung, die Perikard-Tuberkulose sowie auch die Knochen- und Gelenktuber-

### Erstrang- oder Standardmedikamente (Erwachsene): Tägliche Gabe der Medikamente

| Substanz          | Dosis (mg/kg KG) | Dosisbereich (mg/kg KG) | Minimal- und Maximal-Dosis (mg) | Wirkungsweise    |
|-------------------|------------------|-------------------------|---------------------------------|------------------|
| Isoniazid (INH)   | 5                | 4–6                     | 200–300                         | bakterizid       |
| Rifampicin (RMP)  | 10               | 8–12                    | 450–600                         | bakterizid       |
| Pyrazinamid (PZA) | 25               | 20–30                   | 1.500–2.500                     | bakterizid       |
| Ethambutol (EMB)  | 20–25            | 15–25                   | 800–2.000                       | bakteriostatisch |
| Streptomycin (SM) | 15               | 12–18                   | 600–1.000                       | bakterizid       |

kulose, soweit mehr als ein Bereich befallen ist. Prinzipiell gelten die gleichen Behandlungsempfehlungen wie bei der pulmonalen Tuberkulose, jedoch sollte die Therapie über einen längeren Zeitraum von neun bis zwölf Monaten erfolgen. Bei der Meningitis, der Perikarditis und auch der spezifischen Pleuritis wird häufig auch der Einsatz von Kortikosteroiden empfohlen.

### Behandlung von Schwangeren und stillenden Frauen

INH, RMP, PZA und EMB sind beim Menschen in therapeutischer Dosierung nicht teratogen, so dass sie durchaus bei schwangeren Frauen eingesetzt werden können. Die amerikanischen Richtlinien vermeiden allerdings PZA und empfehlen einen alternativen Ersatz. Die Konzentrationen in der Muttermilch sind im Allgemeinen so niedrig, dass keine Unverträglichkeiten für das Neugeborene bestehen.

### Behandlung bei Hepatopathien

Bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollte primär auf PZA verzichtet werden. Bei der dekompensierten Leberzirrhose sollte auch RMP vermieden werden. Alternativen sind Streptomycin, EMB und neuerdings auch ein Fluorchinolon wie z. B. Moxifloxacin.

### Behandlung bei Niereninsuffizienz

Bei eingeschränkter Nierenfunktion können INH, RMP und PZA in normaler Dosierung verabreicht werden, da diese Medikamente entweder extrarenal eliminiert oder in nicht-toxische Produkte metabolisiert werden. EMB muss allerdings der Nierenfunktion angepasst werden.

### Behandlung von HIV-infizierten Patienten

Prinzipiell gelten für HIV-infizierte Patienten die gleichen Richtlinien und Dosierungsempfehlungen wie bei HIV-negativen Patienten. Offensichtlich ist RMP bei HIV-infizierten Patienten besonders wirksam und sollte deshalb unbedingt in jede Kombination aufgenommen werden. Allerdings bestehen bei mehreren antiretroviralen Substanzen (insbesondere Protease-Inhibitoren und nicht-nukleosidische Transkriptase-Inhibitoren) Interaktionen mit Rifampicin. Rifabutin ist gleich wirksam wie RMP gegen *M. tuberculosis*, weist aber weniger pharmakokinetische Interaktionen gegenüber den antiretroviralen Medikamenten auf und wird deshalb als äquivalente Alternative in den USA empfohlen.

### Behandlung bei resistenten Erregern

Unter dem Begriff „primäre Resistenz“ wird die Infektion mit resistenten Stämmen verstanden, die bei einer hohen Prävalenz von ansteckenden Tuberkuloseformen, welche durch resistente Erreger verursacht werden, eine Rolle spielt und in Deutschland eher selten ist. Die klinisch wichtigste und bei weitem auch häufigste Form ist die sekundäre Resistenz; sie wird erworben und entwickelt sich

## Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (54)

### Fieber nach Tropenreisen

**Kasuistik:** Ein 22 Jahre alter Patient kommt in die Praxis und berichtet von seit über 14 Tagen bestehenden Fieberschüben mit Schüttelfrost, Nachtschweiß, Kopf- und Rückenschmerzen. Aus der Anamnese ist zu entnehmen, dass der Patient vor vier Monaten eine Reise nach Ekuador und Peru unternommen hatte mit zahlreichen Aktivitäten in ländlichen Bereichen und im Dschungel. Vor der Reise hatte er Impfungen gegen Hepatitis B und Gelbfieber erhalten sowie zur Malariaphylaxe täglich Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) eingenommen.

**Diagnostik:** Die körperliche Untersuchung des Patienten verlief weitgehend unauffällig, ein Hautexanthem oder vergrößerte Lymphknoten konnten nicht festgestellt werden; es bestand keine Nackensteifigkeit, die physikalischen Befunde von Lungen, Herz, Abdomen und Extremitäten waren völlig normal. Die Körpertemperatur betrug 36,8 °C, die Urinuntersuchung war positiv auf Eiweiß, Bilirubin und Urobilirubin. Die Laboruntersuchungen ergaben eine geringe Anämie und mäßige Transaminasenerhöhung. Gleichfalls zeigte das EKG einen Sinusrhythmus in einer Frequenz von 93 pro Minute mit geringen, unspezifischen ST- und T-Veränderungen. Ein Blutausschlag in Form eines „dicken Tropfen“ ergab Parasiten in vergrößerten Erythrozyten und bestätigte die vermutete Malariainfektion. Die weitere Analyse zeigte eine Infektion durch *Plasmodium vivax*.

**Besonderheiten der Diagnostik:** Bei der Anamneseerhebung von Patienten mit Symptomen nach einer Tropenreise sollte besonderer Wert gelegt werden auf die exakten Reisedaten, die Inhalte der Reise (beruflich, touristisch, Abenteuerreise), Art der Unterkünfte, durchgeführte Aktivitäten (Schwimmen, Zelten, Dschungelwanderungen, sexuelle Aktivitäten etc.), Ess- und Trinkgewohnheiten (Aufnahme von nicht gekochtem Wasser, Zufuhr von nicht ausreichend gekochter oder gebratener Nahrung), Kontakt zu Wildtieren, Insektenstiche, Einnahme von Medikamenten und Impfanamnese. Hinsichtlich der Inkubationszeiten von Tropenerkrankungen bestehen große Unterschiede, wie aus der Tabelle entnommen werden kann.

**Therapie:** Die Malariatherapie bei diesem Patienten bestand aus Chloroquin (RESOCHIN u. a.) und Primaquin (in Deutschland nicht im Handel).

New Engl J Med 2003; 349: 287-295

### Inkubationszeiten von ausgewählten Tropeninfektionen

#### < 10 Tage

Lassa-Fieber  
Leptospirose – 7 bis 12 Tage  
Dengue-Fieber  
Typhus abdominalis – 7 bis 14 Tage  
Rückfallfieber (*Borrelia recurrentis*)  
Gelbfieber  
Pest (*Yersinia pestis*)  
Meningokokken-Krankheit (*Neisseria meningitidis*)  
Rocky-Mountain-spotted-Fieber

#### 10–30 Tage

Amoebiasis (*Entamoeba histolytica*)  
Hepatitis A – 2 bis 4 Wochen  
Trypanosomiasis  
Malaria  
Lassa-Fieber

Epidemisches haemorrhagisches Fieber (Hantavirus)  
Brucellose  
Schistosomiasis  
Typhus abdominalis  
Babesiosis

#### > 3 Monate

Leberabszess (*Entamoeba histolytica*)  
Malaria  
Bartonella bacilliformis  
Trypanosomiasis  
Tuberkulose  
Hepatitis C  
Babesiosis  
Hepatitis B  
Visceral larva migrans (toxocara)  
Akute HIV-Infektion –> 6 Wochen

bei erkrankten Patienten durch die Selektion spontan resistenter Erreger auf dem Boden einer inadäquaten Behandlung. Erworbene Resistenzformen kommen daher definitionsgemäß nur bei Patienten vor, die eine mindestens vierwöchige antituberkulotische Therapie in der Vorgeschichte aufweisen. Zu unterscheiden sind drei weitere Definitionen, die für die Behandlung von Bedeutung sind. Neben der einfachen Resistenz gegenüber einem der fünf Standardmedikamente wird noch die so genannte Polyresistenz (Resistenz gegen mindestens zwei der Standardpräparate) unterschieden. Eine klinisch besonders

bedeutsame Untergruppe der Polyresistenzen ist die Multiresistenz, bei der die Erreger mindestens gegenüber INH und RMP resistent sind.

Generell ist die Behandlung dieser Patienten schwierig und sollte erfahrenen Zentren vorbehalten sein. Auf der Basis der Resistenzbestimmung sollten drei oder vier oral zu verabreichende Substanzen plus einem injizierbaren Medikament (z. B. ein Aminoglykosid) über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten gegeben werden und danach drei wirksame orale Medikamente für 15–18 Monate; eine Gesamttherapiedauer von 12–18 Mo-

naten nach der kulturellen Konversion sollte angestrebt werden. Unter den Reservemedikamenten hat sich in den letzten Monaten insbesondere Moxifloxacin als sehr wirksam in klinischen und experimentellen Untersuchungen herausgestellt; das Chinolon kann offensichtlich INH sogar wirksam in der dreifachen Anfangstherapie ersetzen, was jedoch noch in klinischen Studien endgültig belegt werden muss.

### Verträglichkeitsprobleme

Bis zu 30% der Patienten weisen Unverträglichkeitsreaktionen unter der antituberkulotischen Therapie auf, die nicht selten zum Absetzen eines oder mehrerer Medikamente zwingen. Unter INH sind insbesondere Transaminasenerhöhungen, seltener hepatische Reaktionen und Polyneuropathien zu beobachten; RMP induziert ebenfalls Transaminasenerhöhungen und cholestatische Reaktionen und seltener Übelkeit, Thrombopenien und Fieber. Am häufigsten werden Nebenwirkungen unter PZA beobachtet mit hepatischen Reaktionen, Übelkeit, Brechreiz, Myopathien, Arthralgien und Hyperurikämie. Bei EMB muss eine regelmäßige Augenkontrolle durchgeführt werden, damit eine retrobulbäre Neuritis rechtzeitig erkannt wird. Während der Behandlung mit EMB kann es zu Arthralgien und Hyperurikämien kommen. Unter Streptomycin sind typische Aminoglykosid-Unverträglichkeitsreaktionen wie Gleichgewichtsstörungen, Tinnitus, Hörverlust und Nierenfunktionseinschränkungen zu beachten.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Die pulmonale und extrapulmonale Tuberkulose stellt unverändert eine wichtige, häufig vernachlässigte Differentialdiagnose dar. In der Diagnostik sind insbesondere durch Nachweisverfahren für Nukleinsäuren erhebliche Fortschritte zu verzeichnen. Die Therapie sollte in Deutschland immer aus einer vierfachen Kombinationsbehandlung mit INH, RMP, PZA und EMB bestehen, die nach Erhalt der Resistenzergebnisse auf eine Dreifachtherapie für zwei bis drei Monate reduziert werden kann. Die Initialtherapie wird dann in der Kontinuitätsphase als Zweifachtherapie fortgesetzt, die sich je nach Umfang des klinischen und bakteriologischen Befundes über insgesamt sechs bzw. neun Monate erstrecken sollte. Spezielle Situationen wie extrapulmonale Tuberkulose, Therapie in der Schwangerschaft oder auch die Behandlung von HIV-Infizierten bedürfen ebenso wie das Vorliegen von resistenten Stämmen besonderer Therapieformen, die zumeist in pneumologischen/infektiologischen Kompetenzzentren durchgeführt werden. Bis zu 30% der Patienten entwickeln Unverträglichkeitsreaktionen, die häufig zu Veränderungen der Standardtherapie zwingen.

1. RKI  
Epid Bulletin 2003; 12: 87-88
2. FRIEDEN, T.R. et al.  
Lancet 2003; 362: 887-899

3. ATS, CDC and CDP  
Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1376-1395
4. Dt. Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose  
Pneumologie 2001; 55: 494-511

### Behandlung der multiresistenten Tuberkulose in Peru

Die Tuberkulose ist in Europa und den USA selten geworden. Weltweit gesehen hat sie jedoch keinesfalls an Bedeutung verloren – im Gegenteil, die Gesamtzahl der an Tuberkulose Erkrankten ist unverändert hoch. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen liegt bei etwa acht Millionen. In Entwicklungsländern macht vor allem die Behandlung von Tuberkulose-Patienten Schwierigkeiten, deren Infektion durch mehrfach resistente Mykobakterien verursacht wird. Es gibt Befürchtungen, dass derartige Erreger mit den verfügbaren Antituberkulotika nicht mehr behandelt werden können und dass sie sich global ausbreiten könnten. Eine aktuelle Publikation aus Lima, Peru, beschreibt die Möglichkeiten einer ambulanten Therapie bei 75 Patienten mit multiresistenten M. tuberculosis. Nur einer der Patienten war HIV-positiv. Die verursachenden Erreger waren gegen mindestens zwei und maximal gegen 12 der getesteten Antituberkulotika resistent. Die Patienten waren meist relativ jung (27 Jahre, Medianwert) und erhielten zur Behandlung mindestens fünf Chemotherapeutika über einen Zeitraum von 18 Monaten. Neben klassischen Präparaten, wie zum Beispiel p-Aminosalicylsäure (PAS-FATOL), wurden am häufigsten Fluorchinolone als Reservepräparate angewandt. Die Einnahme der Medikamente wurde überwacht. Unter den 66 Patienten, die mindestens vier Monate lang behandelt wurden, wurden 55 (83%) am Ende der Therapie als geheilt angesehen. Risikofaktoren für ein Versagen der Therapie waren Anämie, niedriges Körpergewicht sowie Resistenz der Erreger gegen Pyrazinamid (PYRAFAT) und Ethambutol (MYAMBUTOL u. a.). Die mittleren Behandlungskosten betragen mehr als 15.000 US-\$, die Behandlung größerer Patientengruppen mit multiresistenter Tuberkulose in Entwicklungsländern wird daher nur mit finanzieller Unterstützung von außerhalb durchzuführen sein. Angesichts der globalen Bedrohung durch multiresistente Tuberkuloseerreger erscheint aber ein entsprechendes Finanzierungsprogramm als eine sinnvolle Investition.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Tuberkulose durch multiresistente Erreger kann auch in Entwicklungsländern ambulant behandelt werden. Der therapeutische Erfolg liegt bei über 80%, die Kosten sind für ein Entwicklungsland sehr hoch.

- MITNICK, C. et al.  
N Engl J Med 2003; 348: 119-128

### Verträglichkeit der Tuberkulosetherapie

Zur Behandlung einer Tuberkulose durch empfindliche Mykobakterien werden initial die vier Standardsubstanzen Isoniazid (ISO-

ZID u. a.), Rifampicin (RIFA u. a.), Ethambutol (MYAMBUTOL u. a.) und Pyrazinamid (PYRAFAT u. a.) in Kombination angewandt. Im allgemeinen wird die Therapie gut vertragen, schwerwiegende unerwünschte Wirkungen können aber durch jedes dieser Medikamente hervorgerufen werden. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen vor allem durch Pyrazinamid ist umstritten, denn die Ergebnisse aus verschiedenen Studien sind nicht einheitlich. Ärzte in Montreal, Kanada, werteten daher die Daten von mehr als 400 Patienten aus und gingen der Frage der Verträglichkeit der Tuberkulosetherapie gezielt nach. Mehr als 40% der Patienten waren asiatischer Herkunft, insgesamt 18 Patienten waren HIV-positiv. Alle Patienten wurden mit einer Kombination der genannten vier Antituberkulotika in üblicher Dosierung behandelt. Bei 37 Patienten (9%) wurde eine schwerwiegende Nebenwirkung diagnostiziert, neun Patienten hatten mehr als eine schwerwiegende Nebenwirkung. In den meisten Fällen war das verursachende Medikament eindeutig zu identifizieren, da der Effekt nach dem Absetzen reversibel war oder bei Fortsetzen der Therapie wieder auftrat. Die Symptomatik wurde als „schwerwiegend“ eingestuft, wenn sie zum Absetzen eines oder mehrerer Chemotherapeutika führte oder eine stationäre Behandlung notwendig wurde. Am häufigsten kam es zu Hautreaktionen oder zu Arzneimittelfieber. Bei 12 Patienten wurde eine Arzneimittel-verursachte Hepatitis festgestellt. Die Inzidenz der durch Pyrazinamid verursachten Fälle von Hautausschlag war doppelt so hoch wie die Inzidenz dieser Nebenwirkung durch Isoniazid oder Rifampicin. Auch Hepatitis wurde durch Pyrazinamid wesentlich häufiger ausgelöst als durch Isoniazid. Die folgenden Risikofaktoren wurden für das Auftreten einer schwerwiegenden unerwünschten Wirkung erkannt: 1. weibliches Geschlecht, 2. Alter über 60 Jahre, 3. asiatische Herkunft und 4. HIV-Infektion.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Unter den Standard-Antituberkulotika verursacht offenbar Pyrazinamid (PYRAFAT) häufiger als die anderen Substanzen schwerwiegende unerwünschte Wirkungen. Vor allem bei Frauen und bei Patienten asiatischer Herkunft besteht ein erhöhtes Risiko, das eine sorgfältigere Überwachung ratsam erscheinen lässt.

- YEE, D. et al.  
Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1472-1477

## Neueinführungen

### Enfuvirtid – ein Fusionsinhibitor erweitert die Möglichkeiten der antiretroviralen Therapie

Eine beeindruckende Zahl von Wirkstoffen steht zur antiretroviralen Therapie zur Verfügung. Neben den Hemmstoffen der reversen Transkriptase sind vor allem die Protease-

Inhibitoren zu nennen, durch die vor einigen Jahren erhebliche Fortschritte in der Behandlung von HIV-infizierten Patienten erzielt wurden (siehe „Übersichtstabellen“ unter [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)). Da sich jedoch bei einer Monotherapie mit allen derzeit bekannten antiretroviral wirksamen Virustatika rasch eine Resistenzentwicklung des Erregers feststellen lässt, ist eine Kombinationstherapie mit mindestens drei Substanzen notwendig und stellt heute die Standardtherapie dar. Da HIV auch unter der Kombinationstherapie resistent werden kann und zudem nicht selten Verträglichkeitsprobleme die Auswahl der Medikamente erschweren, ist die Entwicklung neuer antiretroviraler Wirkstoffe sinnvoll und begrüßenswert. Mit Enfuvirtid (FUZEON), das während der Entwicklung als T-20 bezeichnet wurde, steht erstmals eine Substanz aus einer neuen Gruppe der „Fusionsinhibitoren“ zur Verfügung; weitere Fusionsinhibitoren befinden sich in der Entwicklung.<sup>1,2</sup> Enfuvirtid ist ein synthetisches Peptid aus 36 Aminosäuren; die komplette Strukturformel ist auf der Internetseite der „Zeitschrift für Chemotherapie“ unter [www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen](http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen) abrufbar.

### Wirkungsmechanismus, antivirale Aktivität

Enfuvirtid verhindert die Fusion von HIV-1 und der Wirtszelle und somit die Infektion der Zelle. Die ersten Schritte dieser Fusion bestehen in der Anlagerung des viralen Oberflächenproteins gp120 an den CD4-Rezeptor und einen Korezeptor (z.B. CCR5) auf der Wirtszelle. Diese Anlagerung bewirkt Konformationsänderungen des Proteins, wodurch das transmembranäre Protein gp41 freigelegt wird und in die Membran der menschlichen Zelle eindringen kann. Durch die dann folgenden Konformationsänderungen des gp41 werden die Membranen des Erregers und der Wirtszelle zusammengeführt und das Virus kann schließlich in die Lymphozyten und andere Zellen eindringen. Enfuvirtid blockiert die Konformationsänderung und Annäherung der Membranen durch Anlagerung an gp41 und verhindert dadurch die Infektion der Zellen. Der Fusionsprozess läuft je nach CD4- und Korezeptordichte auf der Wirtszelloberfläche in unterschiedlichen Geschwindigkeiten ab. Dies beeinflusst die Aktivität der Fusionsinhibitoren.<sup>1,2</sup> Enfuvirtid wirkt ausschließlich gegen HIV-1, es besteht keine Aktivität gegen HIV-2. *In vitro* konnte die antiretrovirale Aktivität bereits bei Konzentrationen von unter 1 µg/ml belegt werden. Bisher wurden keine Kreuzresistenzen zwischen der Substanz und anderen antiviralen Arzneistoffen festgestellt, solche Kreuzresistenzen zu Hemmstoffen der reversen Transkriptase oder Protease sind aufgrund des völlig anderen Wirkungsmechanismus unwahrscheinlich.<sup>3,4</sup>

### Pharmakokinetische Eigenschaften

Enfuvirtid wird schnell durch Peptidasen im Magen-Darm-Trakt abgebaut und ist somit

nicht oral bioverfügbar. Nach subkutaner Injektion wird die Substanz gut resorbiert und bei zweimal täglicher Gabe von 90 mg schwankten bei HIV-Patienten die Konzentrationen im Plasma zwischen Werten von etwa 3 und 5 µg/ml. Die Halbwertszeit beträgt im Mittel etwa 3,8 Stunden. Das Verteilungsvolumen wurde mit ca. 5 Litern berechnet. Mögliche Änderungen der Kinetik bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienzen wurden nicht gezielt untersucht; erste Erfahrungen deuten aber darauf hin, dass zumindest bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von über 35 ml/min die Elimination von Enfuvirtid nicht beeinträchtigt wird.<sup>3,5</sup>

### Therapeutische Anwendung

Enfuvirtid wird in Kombination mit anderen Virustatika zur Therapie von HIV-1-Infektionen angewandt, wenn die Standard-Kombinationstherapie versagt hat oder Verträglichkeitsprobleme aufgetreten sind. Grundlage dieser Indikation sind die Ergebnisse von klinischen Studien (TORO = T-20 versus optimized regimen only), in denen die Wirksamkeit von Enfuvirtid als zusätzliches Therapeutikum zu einer optimierten antiretroviralen Therapie überprüft wurde. Die optimierte Kombinationstherapie bestand aus drei bis fünf Virustatika; die Patienten waren im Median bereits mit 12 verschiedenen antiretroviralen Arzneistoffen über einen medianen Zeitraum von sieben Jahren behandelt worden. Als wesentliche Endpunkte wurden die Anzahl der CD4<sup>+</sup>-Zellen und die Kopien der HIV-RNA im Blut ausgewertet. Beide Endpunkte zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Zahl der CD4<sup>+</sup>-Zellen stieg zum Beispiel innerhalb von 24 Wochen um 35/µl Blut unter der optimierten Therapie an, aber um 71/µl Blut unter der zusätzlichen Gabe von Enfuvirtid; die entsprechenden Ausgangswerte bei Beginn der Studie waren 97 bzw. 88 Zellen/µl Blut (Medianwerte). Die Studien sind noch nicht abgeschlossen, sondern werden zur Zeit fortgesetzt, um Aussagen über Wirksamkeit und Verträglichkeit auch nach längerer Anwendung von Enfuvirtid machen zu können.<sup>6,7</sup>

### Unerwünschte Wirkungen, Interaktionen

Enfuvirtid wird nach den bisher bekannten Daten gut vertragen. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind lokale Reaktionen an der Einstichstelle, die überwiegend als „mild“ eingestuft wurden, jedoch bei 9,4% der Patienten eine Anwendung von Analgetika erforderlich machten oder die üblichen Aktivitäten einschränkten. Die Behandlung wurde von 3% der Patienten aufgrund von Reaktionen an der Injektionsstelle abgebrochen. Bisher liegen keine Daten zu Wechselwirkungen von Enfuvirtid mit anderen Arzneimitteln vor. Mit anderen antiretroviral wirksamen Substanzen traten bislang keine unerwünschten Wechselwirkungen auf.

**ZUSAMMENFASSUNG: Mit Enfuvirtid (FUZEON) steht erstmals ein Fusionsinhibitor zur Therapie der HIV-1-Infektion zur**

**Verfügung. Das synthetische Peptid muss zweimal täglich subkutan injiziert werden. In klinischen Studien führte es zu signifikanten Verbesserungen bei der Anzahl von CD4<sup>+</sup>-Zellen und den RNA-Kopien des Virus im Blut der vorbehandelten Patienten, wenn es zusätzlich zu einer optimierten antiretroviralen Kombinationstherapie gegeben wurde. Abgesehen von lokalen Reaktionen an der Einstichstelle, wurden bisher keine wesentlichen unerwünschten Wirkungen bekannt, die eindeutig auf das neue Medikament zurückzuführen wären. Enfuvirtid stellt einen Fortschritt in der Behandlung von HIV-Patienten dar, bei denen die zuvor gegebenen Therapeutika nicht die gewünschte Wirksamkeit zeigen oder wegen Unverträglichkeitsreaktionen abgesetzt werden müssen.**

1. MOYLE, G.  
J Antimicrob Chemother 2003; 51: 213-217
2. KILBY, J.M., ERON, J.J.  
N Engl J Med 2003; 348: 2228-2238
3. CERVIA, J.S., SMITH, M.A.  
Clin Infect Dis 2003; 37: 1102-1106
4. KILBY, J. et al.  
AIDS Res Hum Retroviruses 2002; 18: 685-693
5. ZHANG, X. et al.  
Clin Pharmacol Ther 2002; 72: 10-19
6. LALEZARI, J.  
N Engl J Med 2003; 348: 2175-2185
7. FACHINFO Fuzeon, Stand: Mai 2003, Roche, UK  
[auch im Internet unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)]

Diesen und andere Artikel aus der Zeitschrift für Chemotherapie können Sie über unsere Seite im Internet unter [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) abrufen.

### Pegfilgrastim – vereinfachte Therapie der Neutropenie durch längere Halbwertszeit

Filgrastim (NEUPOGEN) ist seit etwa 10 Jahren im Handel und hat sich zur Behandlung der Zytostatika-induzierten Neutropenie bewährt (vgl. ZCT 1992; 13: 10-11 oder [www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen](http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen)). Filgrastim ist ein gentechnologisch produzierter Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (G-CSF), der nach subkutaner Verabreichung einen ausgeprägten Anstieg der neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut bewirkt, dadurch vor Infektionen schützt und in vielen Fällen die Notwendigkeit einer Antibiotikatherapie reduziert. Ein Nachteil des Proteins ist in der raschen Elimination zu sehen, wodurch eine tägliche Injektion des Präparates notwendig wird. Die Pegylierung, also die Verknüpfung des Moleküls mit Polyethylenglykol, ist in der Lage, die Verweildauer von Proteinen im Organismus deutlich zu verlängern. Dies wurde bereits bei den pegylierten alpha-Interferonen PEGINTRON und PEGASYS gezeigt. Seit einigen Monaten steht auch Filgrastim in pegylierter Form zur Verfügung. Pegfilgrastim ist unter dem Namen NEULASTA im Handel. Aufgrund der längeren Halbwertszeit ist nur jeweils eine Injektion von 6 mg Wirkstoff im Rahmen eines Zytostatikazyklus notwendig, um eine Neutropenie bzw. schwerwiegen-

de Infektion zu verhindern. Die Gleichwertigkeit der Behandlungen mit pegyliertem und nichtpegyliertem Filgrastim wurde in mehreren Studien bei Zytostatika-behandelten Patienten nachgewiesen. In einer umfangreichen Phase-III-Studie an Patientinnen mit Brustkrebs wurde gezeigt, dass fieberhafte Neutropenien nach einmaliger Gabe von Pegfilgrastim sogar seltener auftraten und verkürzt waren im direkten Vergleich zu einer mehrfachen Behandlung mit dem unveränderten G-CSF. Die Verträglichkeit beider Therapeutika war gleich. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Knochenschmerzen.

**ZUSAMMENFASSUNG: Die Pegylierung von Filgrastim (NEUPOGEN) führt zu Pegfilgrastim (NEULASTA), einem Präparat mit verlängerter Halbwertszeit. Pegfilgrastim wird bei Zytostatika-induzierter Neutropenie pro Zyklus nur einmal gegeben und reduziert das Risiko für infektiöse Komplikationen einer antineoplastischen Chemotherapie.**

CURRAN, M.P. und GOA, K.L.  
Drugs 2002; 62: 1207-1213

## Tiefe Atemwegsinfektionen

### Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis: Gatifloxacin versus Co-Amoxiclav

Patienten mit einer chronischen Bronchitis durchlaufen jährlich im Mittel zwei bis drei Exazerbationen ihrer Erkrankung, was in Deutschland etwa 4,5 bis fünf Millionen Exazerbationen pro Jahr ausmachen dürfte. Eine Antibiotikatherapie muss auf der Basis neuerer Studien als gerechtfertigt erscheinen, soweit die Patienten ein purulentes Sputum aufweisen. Neben *H. influenzae*, Pneumokokken und *Moraxella catarrhalis* sind bei fortgeschrittener chronischer Bronchitis auch gramnegative Erreger wie Klebsiellen und *Proteus* Spezies therapeutisch zu berücksichtigen. Moderne Fluorchinolone wie Gatifloxacin (BONOQ) weisen eine gute Aktivität gegen dieses Keimspektrum auf und erreichen darüber hinaus hohe Konzentrationen in der bronchialen Mukosa. In einer multizentrischen Doppelblindstudie wurden in Europa und Australien insgesamt 414 Patienten mit einer Exazerbation ihrer chronischen Bronchitis entweder mit Gatifloxacin in einer Dosierung von 200 bzw. 400 mg oder mit Co-Amoxiclav (AUGMENTAN) in einer Dosierung von dreimal 625 mg täglich behandelt. 140 Patienten erhielten 200 mg Gatifloxacin, 142 400 mg und 132 Co-Amoxiclav. Die Behandlungsdauer betrug in den beiden Gatifloxacin-Armen fünf Tage, im  $\beta$ -Laktam-Arm zehn Tage. Die Werte der Lungenfunktion mit einem mittleren Einsekunden-Wert zwischen 1,6 und 1,7 Liter unterschieden sich nicht in den drei Behandlungsgruppen. Insgesamt 183 Patienten (45%) hatten zu Beginn

der Therapie einen positiven bakteriologischen Sputumbefund, wobei *H. influenzae* (37%), gefolgt von *S. pneumoniae* (16%) sowie *M. catarrhalis* (13%) die führenden Keime darstellten. In der modifizierten „intention-to-treat“-Analyse ergaben sich keine Unterschiede in den Behandlungserfolgen, die sich zwischen 79% und 86% für alle drei Therapiearme bewegten. Die bakteriologischen Ergebnisse (Eradikation bzw. vermutete Eradikation) lagen zwischen 79% und 87,5% und zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bezüglich der Verträglichkeit ergaben sich ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede, 8,3% der Patienten in der Co-Amoxiclav-Gruppe berichteten über Diarrhöen, die führende Unverträglichkeitsreaktion mit 6,3% in der 400-mg-Gatifloxacin-Gruppe war Übelkeit. Die ZNS-Verträglichkeit des Gatifloxacin war auffallend günstig, entsprechende neurologische Nebenwirkungen lagen deutlich unter einem Prozent. Ein frühzeitiger Therapieabbruch vorwiegend wegen gastrointestinaler Unverträglichkeitsreaktionen wurde mit 2,1% bis 2,9% in allen drei Gruppen in gleichem Umfang beobachtet.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Doppelblindstudie belegte, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit eines modernen Fluorchinolons, Gatifloxacin (BONOQ), in einer einmaligen täglichen Dosierung von 200 mg bzw. 400 mg der Standardtherapie mit dreimal täglich Co-Amoxiclav (AUGMENTAN) gleichwertig ist. Aus pharmakodynamischen Gründen sollte die tägliche 400-mg-Dosis von Gatifloxacin bevorzugt werden.**

SOLER, M. et al.  
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22: 144-150  
Anmerkung der Redaktion: Nach einer aktuellen Entscheidung der europäischen Zulassungsbehörde EMA ist Gatifloxacin zur Zeit nur für die ambulant erworbene Pneumonie und für komplizierte Harnwegsinfektionen zugelassen worden.

### Hoch-dosierte kurzzeitige Levofloxacin-Therapie wirksam bei der ambulant erworbenen Pneumonie

Die empirische Antibiotikatherapie der ambulant erworbenen Pneumonie ist durch die sich verändernde Ätiologie und die Zunahme resistenter Erreger in den letzten Jahren schwieriger geworden. Neben Pneumokokken als häufigsten Erregern der ambulant erworbenen Pneumonie sind *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* und auch so genannte atypische Erreger wie Legionellen, Mykoplasmen und Chlamydien ätiologisch zu berücksichtigen, wie aufgrund verbesserter diagnostischer Methoden erkannt wurde. Ziel und Inhalt einer optimalen Therapie der Pneumonie sollte die schnelle Eradikation des verantwortlichen Erregers sein, wozu eine optimale Dosierung auf der Basis pharmakodynamischer Modelle gewählt werden sollte. Levofloxacin (TAVANIC) ist ein Antibiotikum mit konzentrationsabhängiger Bakterizide, bei dem der therapeutische Erfolg eng gekoppelt ist an das Verhältnis der Fläche unter der Serumkonzentrationskur-

ve (AUC) zur MHK des jeweiligen Erregers. In eine Doppelblindstudie wurden insgesamt 528 Patienten eingeschlossen, von denen 256 Levofloxacin 750 mg täglich intravenös bzw. oral über fünf Tage erhielten; 272 Patienten wurden mit 500 mg Levofloxacin täglich i. v. oder oral über zehn Tage behandelt. In der Fünftage-therapie waren 198 (77%) klinisch beurteilbar, 103 (40%) der Patienten boten einen beurteilbaren mikrobiologischen Befund. Die entsprechenden Daten in der Zehntage-therapie betrug 192 klinisch beurteilbare Patienten und 92 (33,8%) der Patienten mit einem aussagekräftigen mikrobiologischen Befund. Führende Erreger waren Pneumokokken und *Haemophilus* Spezies sowie Mykoplasmen gefolgt von *Chlamydia pneumoniae* und *Legionella pneumophila* unter den atypischen Erregern. Immerhin 38% im Kurzzeittherapie-Arm und 45% der Patienten im Standardtherapie-Arm wiesen einen pneumonischen Schweregradindex (PSI) der Klassen III, IV oder V auf. Die klinischen Erfolgsraten lagen in der 750-mg-Gruppe bei 92%, was statistisch nicht unterschiedlich war zu dem klinischen Ergebnis der 500-mg-Behandlungsgruppe mit 91%. Von Interesse aus klinischer Sicht war dabei, dass die Patienten in der 750-mg-Therapiegruppe häufiger bis zum Tag drei der Behandlung entfiebert waren im Vergleich zu Patienten mit der 500-mg-Dosis. Bezüglich der Unverträglichkeitsreaktionen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen; Kopfschmerzen (8,6%), Übelkeit (8,6%) sowie Schlaflosigkeit (7,0%) waren die häufigsten Reaktionen in der 750-mg-Gruppe, während in der 500-mg-Behandlungsgruppe Schlaflosigkeit (10,6%) gefolgt von Durchfällen (6%) und Kopfschmerzen (5,7%) dominierten.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Die kurzzeitige, über fünf Tage laufende, hoch dosierte Levofloxacin (TAVANIC)-Therapie mit 750-mg pro Tag erwies sich als gleich wirksam und recht gut verträglich in der Behandlung der leichten bis schweren ambulant erworbenen Pneumonie wie auch eine tägliche 500-mg-Gabe von Levofloxacin über zehn Tage. Die mit dieser Behandlung verbundene Erhöhung der Spitzenkonzentrationen des Levofloxacin in der 750-mg-Dosis nutzt die daraus resultierenden günstigen pharmakodynamischen Möglichkeiten dieser Substanz und stellt damit die Basis dar für die erfolgreiche kurzzeitige Therapie.**

DUNBAR, L. M. et al.  
Clin Infect Dis 2003; 37: 752-760

## Malaria-prophylaxe

### Malariaphylaxe häufig unzureichend!

Bei der Auswahl eines Mittels zur Malaria-prophylaxe für Reisende müssen verschiedene Gesichtspunkte berücksichtigt werden. Im

Vordergrund stehen dabei die Aspekte der Resistenz der Plasmodien in den betreffenden Gebieten und die Verträglichkeit des Arzneimittels. Entscheidend für eine wirksame Prophylaxe ist aber auch der Angriffspunkt der Chemotherapeutika im Entwicklungszyklus der Erreger. Die meisten Mittel zur Malariaphylaxe wirken nur gegen Blutschizonten – die Plasmodien in der Leber werden nicht erfasst. Dies gilt zum Beispiel für Chloroquin (RESOCHIN u. a.), Mefloquin (LARIAM u. a.) und auch für Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.). Diese Medikamente sind zwar ausreichend, um Infektionen durch Plasmodium falciparum zu verhindern, in einigen Ländern, wie zum Beispiel Äthiopien oder Somalia, ist aber *P. vivax* häufig und die genannten Prophylaktika sind unzureichend, da dieser Erreger in der Leber persistiert. Entsprechende Überlegungen gelten auch für *P. ovale*. Reisende erkranken an diesen Formen der Malaria überwiegend erst mehrere Monate nach der Rückkehr aus den Malariagebieten. Darauf hatte eine Untersuchung in Israel bereits vor einigen Jahren aufmerksam gemacht.<sup>1</sup>

Eine detaillierte Auswertung der Daten von fast 3.000 an Malaria erkrankten Reisenden wurde in den USA durchgeführt. Mehr als 60% der Personen mit Malaria durch *P. vivax* oder *P. ovale* (877 von 1.408) erkrankten erst mehr als zwei Monate nach Ende der Reise (Medianwert: sechs Monate). Etwa ein Drittel der Patienten hatte keine Chemoprophylaxe erhalten, die Mehrheit war mit einem Medikament behandelt worden, das nur gegen die Blutschizonten wirksam war; in den meisten Fällen hatten sie Mefloquin eingenommen. Das bekannteste Medikament, mit dem auch die Leberstadien der Plasmodien erfasst werden können, ist Primaquin (in Deutschland nicht im Handel), aber auch die Kombination von Atovaquon und Proguanil (MALARONE, siehe [www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen](http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen)) weist eine gewisse Wirkung gegen die hepatischen Erregerstadien auf. Allerdings gibt es bisher keine ausreichenden Daten, um die Bedeutung des Medikamentes bei dieser Indikation zu definieren. Wünschenswert wären weitere neue Wirkstoffe, welche die verspätet auftretenden Malariaerkrankungen verhindern können. In jedem Fall sollte bei der Auswahl der geeigneten Prophylaktika nicht nur die Frage einer Chloroquin-Resistenz der Plasmodien bedacht werden, sondern auch der Häufigkeit von *P. ovale* und *P. vivax* müsste mehr Beachtung geschenkt werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Eine detaillierte Auswertung von Malariaerkrankungen bei US-Amerikanern nach einer Reise in ein Malariagebiet zeigte eindrücklich, dass Späterkrankungen mehr als zwei Monate nach Reiseende häufig sind und dass diese Fälle durch die meisten üblichen Prophylaktika nicht verhindert werden können. Bei Reisen in Gebiete, wo *P. vivax* oder *P. ovale* häufig vorkommen, sollte bedacht werden, dass die Leberstadien dieser Erreger nur durch Primaquin (in Deutschland nicht im Handel) erfasst

werden. Obwohl das Präparat in Deutschland nicht im Handel ist, kann es im Einzelfall über eine Apotheke aus dem Ausland besorgt werden.

1. SCHWARTZ, E. et al.  
Clin Infect Dis 1998; 26: 1089-1091
2. SCHWARTZ, E. et al.  
N Engl J Med 2003; 349: 1510-1516

### Verträglichkeit von Azithromycin bei lang dauernder Malariaphylaxe

Die zunehmende Resistenz der Malariaerreger induziert den Einsatz von Substanzen, die primär nicht für diese Indikation vorgesehen waren. Azithromycin weist zwar nur eine mäßige (72%) prophylaktische Effektivität gegen Malaria durch *P. falciparum* auf, trotzdem wird diese Substanz in Kombination in einigen Epidemiegebieten empfohlen. In der vorliegenden Studie aus Indonesien wurde die Verträglichkeit des Azithromycins (ZITHROMAX) im Vergleich zu Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) sowie Placebo im prophylaktischen Einsatz gegen Malaria bei Soldaten über 20 Wochen analysiert. 148 Probanden erhielten am ersten Tag 750 mg Azithromycin gefolgt von 250 mg täglich, 75 Probanden erhielten täglich 100 mg Doxycyclin und 77 dienten als Placebo-Kontrolle in dieser Doppelblindstudie. Unverträglichkeitsreaktionen wurden mittels Fragebogen und über spontane Mitteilungen der Probanden erfasst. Hörskontrollen wurden zu Beginn und am Ende der Studie durchgeführt, ein umfangreiches laborchemisches Programm wurde zu Beginn, nach vier Wochen und am Ende der Studie vorgenommen. Das mittlere Lebensalter der Probanden betrug 27 Jahre, die drei untersuchten Gruppen unterschieden sich nicht in den demographischen Daten. Die Inzidenz der berichteten Symptome bewegte sich zwischen null und neun Symptomen pro Person/Jahr, jedoch ergaben sich keine Unterschiede zwischen den drei analysierten Studienarmen. Im Vergleich zu Placebo berichteten die Azithromycin-Probanden häufiger über Sodbrennen, Parästhesien sowie Juckreiz, allerdings trat seltener Fieber und Tinnitus auf. Eine Unverträglichkeit vier Wochen nach Beginn der Azithromycin-Prophylaxe bei einem 26-jährigen Soldaten mit Manifestation eines ausgeprägten, juckenden Hautexanthems führte zur Beendigung der Einnahme. Unter Doxycyclin kam es zu vermehrten und heftigen abdominellen Beschwerden sowie zu Schlafstörungen. Hörprobleme wurden sehr selten berichtet mit einer Frequenz von <0,5/Person/Jahr. Biochemische und hämatologische Laborwerte erbrachten keine Besonderheiten und waren nicht unterschiedlich zwischen den beiden Medikamentenarmen und Placebo.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Azithromycin (ZITHROMAX) erwies sich bei überwiegend jungen, gesunden Soldaten in einem tropischen Umfeld in der prophylaktischen Gabe über 20 Wochen als gut verträglich, so dass ein Einsatz als prophylaktische Alternative gegen die Malaria zumindest in Kombinationen möglich erscheint.

TAYLOR, W.R. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2199-2203

## SARS

### Coronaviren: gesicherte SARS-Ätiologie

Ein internationales virologisches Team untersuchte die Hypothese, ob neben einem neuen Coronavirus (SARS-CoV) als alleinige Ursache für die klinische Manifestation von SARS auch eine Co-Infektion mit einem anderen Erreger notwendig oder möglich ist. Klinische und postmortal gewonnene Materialien von 436 Patienten aus sechs Ländern, die alle die WHO-Falldefinition von SARS erfüllten, wurden analysiert. Darüber hinaus wurden vier Makaken-Affen mit SARS-CoV inokuliert, welches von einem verstorbenen SARS-Patienten stammte. Virologische und serologische Studien zeigten eine SARS-CoV-Infektion bei 75% der Patienten und eine Infektion mit humanem Metapneumovirus bei 12%. Die Mehrzahl der Patienten mit einer Metapneumovirus-Infektion arbeiteten in einer einzigen Krankenhausstation und waren alle auch mit dem SARS-CoV infiziert. Einige wenige Patienten mit negativen Befunden hinsichtlich SARS-CoV boten positive Tests auf Influenza, Mycoplasma pneumoniae oder Legionellen-Infektionen.

Eine SARS-CoV-Infektion wurde bei allen vier inokulierten Affen bestätigt. Drei der Affen hatten multiple pulmonale Infiltrate sechs Tage nach der Inokulation in den postmortal durchgeführten Untersuchungen des Lungengewebes. Die pathologisch-histologischen Veränderungen ähnelten sehr den Befunden beim Menschen mit einer SARS-Infektion. SARS-Coronaviren wurden von respiratorischen Sekreten am Tag zwei nach der Inokulation isoliert und auch in sämtlichen postmortalen Lungengewebesanalysen, hingegen waren rektale Abstriche immer negativ. Kein Affe hatte bis zum sechsten Tag Antikörper gegen die SARS-Coronaviren entwickelt; die Untersuchungen bezüglich einer Chlamydia-Infektion oder Kolonisation in den Lungen verliefen negativ.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die vorgelegten Befunde bestätigten, dass das SARS-Coronavirus als einzelner Erreger die typische SARS-Infektionserkrankung auslösen kann. Die Koch'schen Postulate sind am experimentellen Affenmodell eindeutig erfüllt worden mit einem beim Tier sehr ähnlichen Krankheitsbild wie beim Menschen. Wie weit eine Co-Infektion mit Metapneumovirus oder anderen Erregern zu einer ausgeprägteren Infektion führt, kann nicht abschließend beurteilt werden.

KUIKEN, T. et al.  
Lancet 2003; 362: 263-270

## Hinweis auf unsere Internet-Ausgabe:

[www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)  
[www.antibioticoterapia.com](http://www.antibioticoterapia.com)  
(Ausgabe in Spanisch)

Informationen  
für Ärzte und Apotheker  
zur rationalen  
Infektionstherapie

Online seit 1998

## Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

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

Internet-Empfehlungen der ZCT - der Weizen in der Spreu  
(letzte Aktualisierung 28. Oktober 2003)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Medizin allgemein</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">PubMed</a> der National Library of Medicine</li> <li>• <a href="#">Digital Anatomist Project</a> Interaktiver Anatomieatlas</li> <li>• <a href="#">AMEDEO</a> Screening Service medizinischer Literatur</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Infektiologie und Mikrobiologie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">HIV.NET</a> aktuelle und umfassende Informationen zu HIV               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ <a href="#">HIV.NET-Buch</a>: die aktualisierte Neuauflage von 2003</li> </ul> </li> <li>• <a href="#">FluNet</a> Aktuelle Influenza Epidemiologie</li> <li>• Johns Hopkins University Division of Infectious Diseases: <a href="#">Antibiotic Guide</a></li> <li>• <a href="#">Antibiotic Guide</a> der Universität Wisconsin</li> </ul> | <b>Pharmakologie und Therapie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Fachinformationen</a></li> <li>• <a href="#">Aidsdrugs Structures</a> Strukturformeln vieler Chemotherapeutika</li> <li>• <a href="#">Sanford Guide to Antimicrobial Therapy</a> Updates (wenige), Online Bestellung</li> <li>• <a href="#">Cytochrome P450 Drug Interaction Table</a></li> </ul>                                                             |
| <b>Fachzeitschriften</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">British Medical Journal</a></li> <li>• <a href="#">The Lancet</a></li> <li>• <a href="#">Journal of Antimicrobial Chemotherapy</a></li> <li>• <a href="#">New England Journal of Medicine</a></li> <li>• <a href="#">Clinical Infectious Diseases</a></li> <li>• <a href="#">Morbidity and Mortality Weekly Report</a></li> <li>• <a href="#">Antimicrobial Agents and Chemotherapy</a></li> <li>• <a href="#">Kostenlose Online-Fachzeitschriften</a></li> </ul> | <b>Fachgesellschaften</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie</a></li> <li>• <a href="#">Infectious Disease Society of America</a></li> <li>• <a href="#">American Society for Microbiology</a></li> <li>• <a href="#">Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und internationale Gesundheit</a></li> </ul>                                                                                                                                                                              | <b>Behörden</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Robert Koch-Institut</a> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ <a href="#">Impfempfehlungen der STIKO</a></li> </ul> </li> <li>• <a href="#">Centers for Disease Control and Prevention</a></li> <li>• <a href="#">Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte</a></li> <li>• <a href="#">EMA</a></li> <li>• <a href="#">Food and Drug Administration</a></li> </ul> |

Die Internetseite der „Zeitschrift für Chemotherapie“ (ZCT) wird täglich 300–400 mal aufgerufen. Unter der Adresse [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) findet der interessierte Internetnutzer vielfältige Informationen aus dem Bereich der antimikrobiellen Chemotherapie. Regelmäßig publizieren wir dort unter der Rubrik „Neueinführungen“ die aktuellen Kurzbeschreibungen von neu eingeführten Antinfektiva. Auch die Tabellen zur „Dosierung bei Niereninsuffizienz“ und „Interaktionen mit Antiinfektiva“ finden zunehmend Interesse. Heute möchten wir unsere Leser auf die „Internet-Empfehlungen“ der ZCT hinweisen: Aufgeteilt in sechs verschiedene Rubriken lässt sich die Seite als Einstieg in sorgfältig ausgesuchte Themen der antiinfektiven Therapie benutzen. Sie erhalten über unsere Seite Zugang zu den Internetangeboten von Fachgesellschaften, Behörden, aber auch zu Fachzeitschriften sowie infektiologischen Themenbereichen.

- [Kostenloser Zugang](#)
- [Jahresregister](#)
- [Kurzbeschreibungen wichtiger Antibiotika](#)
- [Verknüpfungen zur Originalliteratur](#)
- [Tabellen](#)
  - [Dosierung bei Niereninsuffizienz](#)
  - [Interaktionen](#)
- [Internet-Empfehlungen etc.](#)

## 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. 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.