

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

März/April 2006 - 27. Jahrg.

Übersicht

Toxoplasmose

Der Erreger der Toxoplasmose, *Toxoplasma gondii*, ist ubiquitär in der Natur verbreitet. Katzen sind die einzigen definierten Endwirte und primären Überträger der Erreger; der Mensch und empfängliche Tierarten sind nur als Zwischenwirte einzustufen. Hauptansteckungsquelle für den Menschen ist die orale Aufnahme zystenhaltigen Fleisches infizierter Tiere (überwiegend Schaf- und Schweinefleisch); Übertragungen erfolgen ferner auf diaplazentarem Weg, durch Blut- oder Leukozytentransfusionen, Organtransplantationen oder Katzenkontakte.¹ Die Durchseuchungsrate der Bevölkerung ist sehr hoch; Untersuchungen (z.B. in Paris) haben ergeben, dass etwa 85 % der über 20-jährigen seropositiv sind. Von epidemiologischer und klinischer Bedeutung ist die Tatsache, dass die Mehrzahl der Infizierten keine oder nur eine relativ unspezifische Symptomatik aufweisen. Durch Früherkennung und optimale Therapie können bei Patienten mit erhöhtem Risiko (hämatologische Erkrankungen, AIDS, Schwangerschaft, Kinder mit angeborenen Defekten) schwere Folgeerscheinungen vermieden werden.

Erreger, Pathogenese

Toxoplasma gondii weist im Verlauf eines Entwicklungszyklus unterschiedliche morphologische Formen auf. Als *Tachyzoiten* werden sichel- oder halbmondförmige Proliferationsformen bezeichnet. Nach ihrer Aufnahme über Rachen- und Darmschleimhaut vermehren sie sich während der akuten Phase der Infektion intrazellulär durch asexuelle Vermehrung. Dadurch entstehen im Gewebe lokale Schädigungen in Form von fokalen Nekrosen, die von entzündlichen Reaktionen umgeben sind. Die Veränderungen werden vor allem im Gehirn, in der Herz- und Skelettmuskulatur, in der Leber und im Auge gefunden, können aber auch jedes andere Organ betreffen.

Die Infektion mit *T. gondii* löst eine heftige Antwort der Helferzellen (Th1) aus, die durch die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-12, Interferon- γ und TNF- α charakterisiert ist. Durch diese und andere immunologische Reaktionen wird der Organismus vor den pathologischen Veränderungen durch die rasch proliferierenden

Inhalt

2/2006

Übersicht

– Toxoplasmose Seite 11-14

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (14)

– Klebsiella Spezies Seite 13

Neueinführung

– Tipranavir Seite 14-15

Pneumonien

– Ambulant erworbene Pneumonie – Moxifloxacin im Vergleich Seite 16
 – Ambulant erworbene Pneumonie – Richtlinien sinnvoll? Seite 16
 – Beatmungspneumonie – früh und adäquat behandeln Seite 16-17

Infektionsepidemiologie

– Mit dem Gesundheitssystem assoziierte Pneumonie Seite 17
 – Aviäre Influenza Seite 17

Methicillin-resistente Staphylokokken

– Britische Richtlinien für Therapie und Prophylaxe Seite 17-18

Resistenz

– Neuer Fluorchinolon-Resistenzmechanismus Seite 18
 – Chlorhexidin-Waschungen erfolgreich Seite 18

Pilzinfektionen

– Candidasepsis – Voriconazol versus Amphotericin B Seite 18-19
 – Liposomales Amphotericin B bei Kindern Seite 19

Unerwünschte Wirkungen

– Hepatotoxizität von Telithromycin Seite 19
 – Linezolid bei Hämodialyse-Patienten Seite 19-20
 – Tenofovir und Nephrotoxizität Seite 20

Therapie der Toxoplasmose			
	Arzneimittel	Dosierung	Dauer
Akut erworbene Infektion ohne Symptome	Behandlung wird nicht empfohlen ¹⁾		
Akute Toxoplasmose bei schwangeren Frauen²⁾	Spiramycin	3 g am Tag nüchtern; aufgeteilt in drei Einzeldosen	bis zur Entbindung ²⁾ oder bis eine Infektion des Feten nachgewiesen wurde
Nachgewiesene Infektion des Feten (nach 12 oder 18 Wochen Schwangerschaft)³⁾	Pyrimethamin	Initiale Dosis: 100 mg am Tag aufgeteilt in zwei Einzeldosen für 2 Tage, anschließend 50 mg am Tag	bis zur Entbindung
	<i>plus</i> Sulfadiazin	Initiale Dosis: 75 mg/kg qd aufgeteilt in zwei Einzeldosen (max. 4 g am Tag) für 2 Tage, anschließend 100 mg/kg am Tag aufgeteilt in zwei Einzeldosen (max. 4 g am Tag)	bis zur Entbindung
	<i>plus</i> Folinsäure	5-20 mg am Tag	während der Behandlung mit Pyrimethamin und daran anschließend für eine Woche
Kongenitale Toxoplasma-Infektion des Kindes	Pyrimethamin	Initiale Dosis: 2 mg/kg am Tag für 2 Tage, anschließend 1 mg/kg am Tag für 2-6 Monate, anschließend die gleiche Dosis jeden Montag, Mittwoch und Freitag	1 Jahr
	<i>plus</i> Sulfadiazin	100 mg/kg am Tag aufgeteilt in zwei Einzeldosen	1 Jahr
	<i>plus</i> Folinsäure	10 mg dreimal pro Woche	während der Behandlung mit Pyrimethamin und daran anschließend für eine Woche
	Kortikosteroide ⁴⁾ (Prednison)	1 mg/kg am Tag aufgeteilt in zwei Einzeldosen	bis zur Besserung der Symptomatik
Toxoplasma-Chorioretinitis bei Erwachsenen⁵⁾	Pyrimethamin	Initiale Dosis: 200 mg am Tag, anschließend 50-75 mg am Tag	in der Regel ein bis zwei Wochen nach Beseitigung der Symptome
	<i>plus</i> Sulfadiazin	1,0-1,5 g am Tag	in der Regel ein bis zwei Wochen nach Beseitigung der Symptome
	<i>plus</i> Folinsäure	5-20 mg dreimal pro Woche	während der Behandlung mit Pyrimethamin und daran anschließend für eine Woche
	Kortikosteroide ⁴⁾	1 mg/kg am Tag aufgeteilt in zwei Einzeldosen	bis zur Besserung der Symptomatik

1) Falls eine akute Symptomatik besteht, sollte eine Behandlung durchgeführt werden (wie bei "Chorioretinitis" beschrieben).

2) Die Behandlung wird in verschiedenen Ländern bzw. Zentren unterschiedlich durchgeführt. In Richtlinien aus Deutschland und Österreich wird eine Prophylaxe mit Spiramycin bis zur 17. Schwangerschaftswoche empfohlen, anschließend wird eine vierwöchige Behandlung mit Pyrimethamin und Sulfadiazin plus Folinsäure durchgeführt. In USA und Frankreich wird Spiramycin meist bis zum Ende der Schwangerschaft gegeben (siehe Text).

3) Die Behandlung wird in verschiedenen Ländern bzw. Zentren unterschiedlich durchgeführt. Einige Zentren empfehlen eine Behandlung mit Pyrimethamin und Sulfadiazin. Andere Empfehlungen sehen eine monatlich abwechselnde Behandlung mit Pyrimethamin / Sulfadiazin und Spiramycin vor.

4) Wenn der Proteingehalt im Liquor > 1 g/dl liegt und eine aktive Chorioretinitis mit Gefährdung des Sehvermögens vorliegt.

5) Die Therapie bei immunsupprimierten Patienten wird in ähnlicher Weise durchgeführt, jedoch wird mindestens 4 bis 6 Wochen nach Beseitigung der Symptomatik weiter behandelt.

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (14)

Klebsiella Spezies

Morphologie und Kultur: Die Gattung *Klebsiella*, die nach dem Mikrobiologen Edwin Klebs benannt ist, gehört zur Familie der *Enterobacteriaceae*. Die wichtigsten Vertreter sind *Klebsiella pneumoniae* und *Klebsiella oxytoca*. Weitere Spezies mit Bedeutung in der Humanmedizin sind *Klebsiella pneumoniae* Subspezies *ozaenae* und Subspezies *rhinoscleromatis*. Klebsiellen sind unbeweglich, besitzen eine Polysaccharidkapsel und lassen sich auf einfachen Nährmedien leicht kultivieren. Die Kolonien sind groß und schleimig.

Die meisten Stämme können Glukose und Citrat als alleinige Kohlenstoffquelle verwerten. *Klebsiella oxytoca* produziert als einzige der vier *Klebsiella*-Arten Indol. Wie *Escherichia coli* besitzen Klebsiellen O- und K-Antigene. Die Polysaccharidkapsel, die das K-Antigen trägt, wirkt antiphagozytär.

Pathogenese und Krankheitsbilder: Klebsiellen sind im Erdreich, auf Pflanzen und im Wasser nachweisbar. Sie finden sich zudem bei etwa 30 % der gesunden Bevölkerung im Gastrointestinaltrakt oder den oberen Atemwegen. Erkrankungen, die durch Klebsiellen verursacht werden, sind vor allem Pneumonie (Friedländer-Pneumonie), Sepsis und Harnwegsinfektionen. Sie können selten aber auch eine Endokarditis, Meningitis, Enteritis oder Wundinfektion hervorrufen. Der Anteil an nosokomialen Infektionen beträgt ca. 5-10 %. Die Organismen werden aerogen, über pflanzliche Lebensmittel oder verunreinigtes Trinkwasser aufgenommen. Ein Teil der Infektionen erfolgt endogen.

Klebsiella pneumoniae Subspezies *ozaenae* und Subspezies *rhinoscleromatis* können ursächlich für Infektionen im Nasen-Rachen-Raum sein.

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

Klebsiellen sind von Natur aus resistent gegen Penicillin G (PENICILLIN G u.a.) und Ampicillin (BINOTAL u.a.). Ursache der natürlichen Resistenz sind Betalaktamasen, die größtenteils durch Betalaktamase-Inhibitoren gehemmt werden. Nach den Angaben der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie sind 5-10 % der Stämme gegen Fluorchinolone und 10-15 % der Stämme gegen Cotrimoxazol (BACTRIM u.a.) resistent. Als kritisch wird die Verbreitung ESBL-bildender Stämme (extended-spectrum beta-lactamases), die eine Resistenz gegenüber breit wirksamen Cephalosporinen [Cefotaxim (CLAFORAN u.a.), Ceftazidim (FORTUM u.a.)] bewirken, betrachtet. Im Jahr 2004 betrug der Anteil im Mittel 7,3 % bei *Klebsiella pneumoniae* und 12,4 % bei *Klebsiella oxytoca*. Darüber hinaus sind etwa 20 % der Stämme von *Klebsiella oxytoca* gegenüber Piperacillin (PIPRIL u.a.) in Kombination mit einem Betalaktamase-Inhibitor resistent.

Therapie: Für die Behandlung von Harnwegsinfektionen kommen Trimethoprim ± Sulfonamid, die Fluorchinolone Norfloxacin (NORFLOXACIN u.a.) (nur oral verfügbar), Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) und Levofloxacin (TAVANIC), ein Cephalosporin der Gruppe 2/3 oder ein Aminopenicillin ± Betalaktamase-Inhibitor in Betracht. Dagegen erfordert die Behandlung der Klebsiellen-Pneumonie i. d. R. eine Kombinationstherapie, z. B. mit Cefotaxim plus Gentamicin (REFOBACIN u.a.). Alternativen sind Carbapeneme wie Imipenem (ZIENAM u.a.) und Meropenem (MERONEM) sowie Ciprofloxacin. Die Behandlung der Endokarditis sollte mit einem Cephalosporin der Gruppe 3 oder einem Carbapenem in hoher Dosierung in Kombination mit einem Aminoglykosid erfolgen. Für die Behandlung der Meningitis kommt in erster Linie Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) in Kombination mit Gentamicin oder Amikacin (BIKLIN u.a.) in Frage.

Tachyzoiten geschützt.^{1,2} Das Auftreten von Antikörpern beendet die Parasitämie und es bilden sich Gewebszysten, die von einer Membran umgeben sind und mehrere Tausend Zystozoen enthalten können. Sie können lebenslang in verschiedenen Organen persistieren und verursachen die weitaus häufigere klinisch inapparente Toxoplasmose-Infektion. Bei Suppression des Immunsystems können aus diesen Zysten Bradyzoiten freigesetzt werden, die sich wieder zu Tachyzoiten umwandeln und eine erneute Erkrankung des Patienten verursachen.

Eine dritte Form des Erregers, die bisher nur bei Katzenarten nachgewiesen wurde, bilden die Oozysten. Diese Dauerstadien entstehen als Endprodukte eines im Darmepithel der Tiere ablaufenden, geschlechtlichen Zyklus und werden mit dem Kot ausgeschieden. Innerhalb von drei bis vier Tagen nach Ausscheidung erfolgt die Sporulation; erst die versporteten Oozysten sind infektiös.

Akute Toxoplasmose

Bei einer akuten Toxoplasmose-Erkrankung werden überwiegend die zervikalen Lymphknoten betroffen, aber auch andere Lymphknoten können beteiligt sein. Die Lymphknoten sind derb geschwollen und meist druckschmerzhaft. Uncharakteristische Symptome wie Kopfschmerzen, Mattigkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen, Hepatosplenomegalie, Fieber und eine reaktive (atypische) Lymphozytose können auftreten. Die Lymphadenopathie

ist in der Regel ein selbstheilender Prozess, jedoch können die Symptome über Monate persistieren. Toxoplasmose-Erkrankungen bei immunsupprimierten Patienten betreffen meist das ZNS. Typische neurologische Symptome sind Hemiparesen und Sprachstörungen. Unbehandelt verlaufen sie häufig fulminant und tödlich. Die Chorioretinitis des Kindes und Erwachsenen ist eine häufige Folgeerkrankung des Auges (ca. 35 % der Fälle) nach kongenital erworbener Toxoplasmose-Infektion und kann zur Erblindung führen.

Toxoplasmose während der Schwangerschaft

Bei erstmaliger Infektion der Mutter während der Schwangerschaft besteht eine Gefährdung des Kindes - dabei ist unbedeutend, ob eine asymptomatische Infektion oder eine Erkrankung mit klinischen Zeichen (nur ca. 10 % der Fälle) bei der Mutter vorliegt. Offenbar besteht keine Gefährdung, wenn die Mutter bereits vor der Konzeption infiziert war. Im ersten Trimenon der Schwangerschaft führen Toxoplasma-Infektionen häufig zu Aborten. Die Transmission der Infektion bei nicht-immunen Schwangeren beträgt ca. 17%. Neugeborene zeigen als Zeichen intrauteriner Infektionen postenzephalitische Schäden. Im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft beträgt die Häufigkeit der Transmission etwa 20 - 40 % bzw. 60 %, häufig sind die Kinder bei der Geburt symptomfrei und erst nach Wochen oder Monaten fallen zerebrale Symptome auf. Nach Jahren können Chorioretinitis, Strabismus,

Blindheit, Epilepsie, psychomotorische und mentale Retardierung als Folgeerscheinungen einer kongenitalen Infektion auftreten.

Diagnose

Möglichkeiten für die Diagnostik der akuten Toxoplasmose sind gegeben durch:

- Isolierung des Erregers aus Blut und anderen Körperflüssigkeiten,
- Nachweis von *T. gondii* - DNA mittels PCR
- Nachweis von Tachyzoiten in bioptischem Material,
- charakteristische Lymphknotenhistologie,
- Nachweis von Toxoplasma-Zysten in Plazenta und Fetus,
- serologische Testverfahren mit unterschiedlicher Aussagekraft

Der Nachweis von *T. gondii* - DNA mit Hilfe der PCR spielt heute eine zunehmend wichtige Rolle vor allem in der pränatalen Diagnostik einer kongenital erworbenen Infektion. Bei immunsupprimierten Patienten sind - aufgrund der insuffizienten Antikörperproduktion - Biopsie-Untersuchungen häufig die einzigen Nachweismethoden. Der Nachweis von Tachyzoiten, nicht aber von Zysten, in Körperflüssigkeiten und Geweben beweist eine akute Toxoplasmose. Den größten praktischen Stellenwert in der Diagnostik besitzen die serologischen Testverfahren. Überwiegend stützen sie sich auf den Antikörpernachweis, während der Nachweis spezifischer Antigene mit Hilfe der ELISA-Technik nur Speziallaboratorien zur Verfügung steht. Die Entscheidung darüber, ob eine chronische (latente) oder akute Toxo-

plasmose-Infektion vorliegt, ist häufig nur aus Titerverläufen abzulesen; sie ist eindeutig bei Serokonversion von negativen zu positiven Titerwerten. Die Höhe der Antikörper-Titer korreliert nicht mit der Schwere der Erkrankung.

Therapie

Einsatz und Dauer einer medikamentösen Therapie sind abhängig von der Symptomatik und der klinischen Situation des Patienten. Immunkompetente Patienten, bei denen eine Lymphadenopathie einziges klinisches Zeichen einer akuten Toxoplasmose ist, sind in der Regel nicht behandlungsbedürftig. Ausnahmen bilden schwere und länger persistierende Verlaufsformen. Indikationen für eine medikamentöse Behandlung sind in jedem Fall:

- Infektionen durch Laborunfälle oder Bluttransfusionen (oft schwerer Verlauf!)
- Organbeteiligungen (Hirn, Herz, u.a.)
- Chorioretinitis
- akute Infektionen während der Schwangerschaft
- Kinder mit kongenital erworbenen Defekten

Die Therapie der Toxoplasmose besteht in der kombinierten Gabe von Pyrimethamin (DARAPRIM u.a.) plus Sulfadiazin (SULFADIAZIN HEYL u.a.). Die Dosierung der Medikamente und die Dauer der Behandlung können der Tabelle (S. 12) entnommen werden. Pyrimethamin - ein Folsäure-Antagonist - kann eine dosisabhängige Knochenmarksuppression verursachen. Zweiwöchentliche Blutbildkontrollen sind daher angezeigt. Durch zusätzliche Gabe von Folsäure (LEDERFOLAT u.a.) kann das Risiko der unerwünschten Wirkungen gesenkt werden.

Zur Frage von möglichen therapeutischen Alternativen liegen nur wenige aktuelle Studien vor. Im Iran wurde eine Vergleichsstudie zwischen Pyrimethamin / Sulfadiazin und Trimethoprim / Sulfamethoxazol (= Cotrimoxazol; diverse Handelsnamen) bei insgesamt 59 Patienten mit einer Toxoplasmose des Auges durchgeführt. Hinsichtlich des Behandlungserfolgs, der Rückfallrate und der Verträglichkeit gab es in dieser Studie keine Unterschiede zwischen den beiden Regimen. Weitere Studien sind jedoch für eine endgültige Beurteilung der Vor- und Nachteile notwendig.^{3,4}

Bei Schwangeren und bei Kindern mit kongenitalen Defekten hat sich die Gabe des Antibiotikums Spiramycin (ROVAMYCINE u.a.) bewährt, da Pyrimethamin zumindest in der Frühschwangerschaft umstritten ist. Die medikamentöse Therapie bei Schwangeren mit akuter Toxoplasmose eliminiert nicht die fetale Infektion, jedoch kann deren Inzidenz gesenkt werden. In einer Studie aus 13 europäischen Zentren wurde bei insgesamt 255 Lebendgeborenen mit kongenitaler Toxoplasmose gezeigt, dass eine pränatale Behandlung innerhalb von vier Wochen nach Serokonversion das Risiko signifikant reduziert. Wenn die Therapie später begonnen wurde, war kein signifikanter Effekt nachweisbar. Es ergab sich keine Beziehung zwischen der Behandlung und einer okulären Toxoplasmose.⁵

Bei Transplantationen muss eine serologische

Untersuchung des Spenders und des Empfängers erfolgen. Das Risiko für eine Toxoplasmose ist am größten, wenn der Donor seropositiv ist und der Empfänger seronegativ. Bei dieser Konstellation ist eine Prophylaxe mit Cotrimoxazol wirksam. Auch bei AIDS-Patienten mit Enzephalitis ist Cotrimoxazol offenbar ebenso wirksam wie die Kombination aus Pyrimethamin und Sulfadiazin. Die Behandlung wird in ähnlicher Weise durchgeführt, wie die Therapie der Chorioretinitis, jedoch wird für mindestens vier bis sechs Wochen nach der Beseitigung aller Symptome weiter behandelt. Häufig ist eine mehrmonatige Behandlung notwendig.

Bei Unverträglichkeit des Sulfonamids kann Pyrimethamin in Kombination mit Clindamycin (SOBELIN u.a.) gegeben werden. Weitere, allerdings weniger wirksame Alternativen sind Clarithromycin (KLACID u.a.), Dapson (DAPSON-FATOL) oder Atovaquon (WELLVONE) jeweils in Kombination mit Pyrimethamin.^{1,6}

ZUSAMMENFASSUNG: Die Toxoplasmose ist eine weit verbreitete, überwiegend klinisch inapparent verlaufende Protozoen-Infektion von Mensch und Tier. Manifeste, akute Toxoplasmose-Erkrankungen werden nur selten beobachtet, zeigen sehr unterschiedlich ausgeprägte Krankheitserscheinungen und können bei immunsupprimierten Patienten fulminante Verläufe nehmen. Bei Erstinfektion während der Schwangerschaft sind schwere kongenitale Defekte des Kindes möglich. Zur Therapie werden überwiegend Pyrimethamin (DARAPRIM u.a.) und Sulfadiazin (SULFADIAZIN HEYL u.a.) in Kombination verordnet. Um hämatologische Nebenwirkungen vorzubeugen, sollte die zusätzliche Gabe von Folsäure (LEDERFOLAT u.a.) erfolgen.

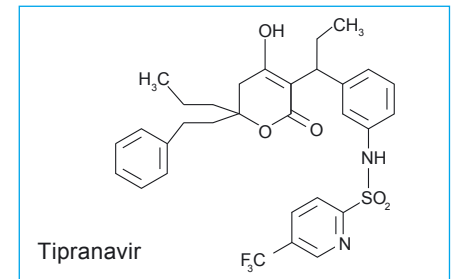
1. MONTOYA, J.G. und LIESENFELD, O. Lancet 2004; 363: 1965 - 1976
2. PRIGIONE, I. et al. Microbes Infect 2006; 8: 552 - 560
3. SOHEILIAN, M. et al. Ophthalmology 2005; 112: 1876 - 1882
4. HOLLAND, G.N. Ophthalmology 2005; 112: 1882 - 1884
5. GRAS, L. et al. Acta Paediatr 2005; 94: 1721 - 1731
6. TORRE, D. et al. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 1346 - 1349

Neueinführung

Tipranavir – ein Proteaseinhibitor mit neuartiger Struktur

Das natürliche Substrat der HIV-spezifischen Protease ist ein Polyprotein, aus dem durch enzymatische Aktivität die viralen Proteine entstehen. Die bisher verfügbaren Proteaseinhibitoren (PI) sind Peptid-ähnliche Moleküle, die aufgrund geringfügiger Modifikationen

durch die Protease nicht gespalten werden können und damit das aktive Zentrum des Enzyms blockieren. Mit Tipranavir (APTIVUS) wurde ein neuer Typ von Wirkstoffen gegen HIV entwickelt.^{1,2} Es handelt sich um den ersten zur antiretroviralen Therapie zugelassenen nicht-peptidischen Protease-Inhibitor (NPPI). Die Substanz ist indiziert bei mehrfach vorbehandelten Patienten mit Infektionen durch HIV-1-Viren, die gegen mehrere Protease-Hemmer resistent sind.



Antivirale Wirkung

Tipranavir hemmt die HIV-1 Aspartyl-Protease und unterdrückt die Reifung von Viruspartikeln in der Wirtszelle. In vitro hemmt Tipranavir die Replikation von HIV-1-Laborstämmen und klinischen Isolaten in akuten T-Zell-Infektions-Modellen. Dabei lagen die wirksamen Konzentrationen (EC₅₀) in einem Bereich von 0,07 bis 0,18 µM (42 - 108 ng/ml). Die antivirale Aktivität wird durch Humanserum etwa um das 3- bis 4-fache reduziert. Von besonderem Interesse ist der Befund, dass dieser Proteaseinhibitor auch solche Stämme hemmt, die gegen die herkömmlichen Hemmstoffe der Protease resistent sind.^{1,2}

Pharmakokinetische Eigenschaften

Die empfohlene tägliche Dosierung von Tipranavir beträgt 500 mg. Das Arzneimittel wird zweimal täglich in Form von Weichkapseln à 250 mg oral eingenommen. Um die geringe Bioverfügbarkeit zu verbessern, wird Tipranavir mit 200 mg Ritonavir (NORVIR) kombiniert, dadurch resultieren mehr als 10fach höhere AUC-Werte im Vergleich zur alleinigen Einnahme. Die Plasmaspiegel von Ritonavir sind bei gleichzeitiger Einnahme zusammen mit Tipranavir niedriger als bei alleiniger Gabe von Ritonavir. Daher ist die Dosis von Ritonavir doppelt so hoch wie bei anderen „geboosterten“ Proteaseinhibitoren (200 mg vs. 100 mg).

Die Einnahme zu einer Mahlzeit erhöht die Absorption und Verträglichkeit von Tipranavir. Die Spitzenkonzentration im Plasma wird in Abhängigkeit von der Dosis ein bis fünf Stunden nach der oralen Einnahme erreicht. Bei wiederholter Einnahme ist die Plasmakonzentration geringer (ca. 85 µM). Als Ursache dafür wird eine Enzyminduktion in der Leber angenommen. Im Blut liegt Tipranavir zu über 90% an Proteinen gebunden vor. Der Arzneistoff wird größtenteils hepatisch über das Cytochrom P450-Enzymsystem, primär von dem Isoenzym CYP3A4, metabolisiert; Tipranavir ist auch ein Substrat des Transportproteins P-Glykoprotein (P-gp). Die Ausschei-

dung erfolgt größtenteils unverändert mit den Faeces. Die mittlere Eliminations-Halbwertszeit von Tipranavir liegt bei etwa fünf bis sechs Stunden. Bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse B oder C) ist das Präparat kontraindiziert.

Interaktionen

Das Wechselwirkungsprofil von Tipranavir in Kombination mit Ritonavir ist sehr komplex.³ Tipranavir induziert das P-gp und das Isoenzym CYP3A4, in Kombination mit Ritonavir wirkt es aber insgesamt hemmend auf dieses Enzym. Wirkstoffe, die CYP3A und/oder P-gp induzieren, wie zum Beispiel Rifampicin (RIFA u.a.), können die Konzentration von Tipranavir herabsetzen und den therapeutischen Effekt vermindern.

Die gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin ist daher kontraindiziert. Auch einige Statine, wie Lovastatin (MEVINACOR) und Simvastatin (ZOCOR u.a.), dürfen nicht gleichzeitig verabreicht werden, die Anwendung von Atorvastatin (SORTIS) wird ebenfalls nicht empfohlen. Tipranavir/Ritonavir senken bei Gabe zusammen mit Nukleosidanaloga [Zidovudin (RETROVIR), Abacavir (ZIAGEN)] deren Plasmakonzentration und können die Wirkung verringern. Eine Dosisanpassung wird aber nicht empfohlen. Bei der Kombination von Tipranavir mit nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NNRTI) [Nevirapin (VIRAMUNE), Efavirenz (SUSTIVA)] sollte vorsichtig vorgegangen werden. Die Gabe zusammen mit konventionellen Proteasehemmstoffen [Amprenavir (AGENERASE), Lopinavir (KALETRA), Saquinavir (INVIRASE u.a.)] wird nicht empfohlen.³

Die Kombination mit Midazolam i.v. (DORMICUM u.a.) führt zu einer verlängerten Halbwertszeit und zu erhöhten Plasmaspiegeln des Benzodiazepins. Clarithromycin (KLACID u.a.) führt zu einer veränderten Pharmakokinetik von Tipranavir. Tipranavir/Ritonavir sollte nicht gemeinsam mit oralen Kontrazeptiva oder anderen östrogenhaltigen Arzneimitteln eingenommen werden. Weitere detaillierte Informationen zu den bisher bekannten Interaktionen von Tipranavir/Ritonavir mit anderen Arzneimitteln sind über unsere Internetseite verfügbar (www.zct-berlin.de/interaktionen).

Therapeutische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit des neuen Arzneimittels wurde in zwei umfangreichen klinischen Studien untersucht. Die Studien sind unter dem Akronym RESIST (= Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multidrug reSistent patients with Tipranavir) bekannt geworden. Insgesamt konnten die Daten von fast 1200 Patienten ausgewertet werden, die alle bereits mehrfach mit antiretroviral wirksamen Kombinationen behandelt worden waren. Eine Zwischenauswertung beider Studien nach 24 Wochen Therapie liegt vor und bildet die Basis der aktuellen Bewertung.¹ Danach war das neue Arzneimittel signifikant besser wirksam als die bisher

üblichen „geboosterten“ Proteaseinhibitoren. Die Ansprechraten, gemessen als Viruslast, lagen in der Tipranavir-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe bei 42 vs. 22% (RESIST-1) und 41 vs. 15% (RESIST-2). Die Unterschiede waren in beiden Studien statistisch signifikant. Alle Patienten erhielten eine optimierte Kombinationstherapie; den Fusionsinhibitor Enfuvirtid (FUZEON) bekamen 27% der Patienten in der Tipranavir-Gruppe und 22% in der Vergleichsgruppe. Bei Patienten mit HIV-Stämmen, die gegenüber den zum Vergleich eingesetzten Proteaseinhibitoren empfindlich waren, konnte keine Überlegenheit des neuen Wirkstoffes gezeigt werden.^{1,2}

Unerwünschte Wirkungen

Die Verträglichkeit von Tipranavir in Kombination mit Ritonavir lässt sich anhand der Daten aus den RESIST-Studien abschätzen. Die Therapieabbruchrate lag bei den mit Tipranavir behandelten Patienten bei 8% und damit doppelt so hoch, wie in der Vergleichsgruppe (4%).¹ Als häufigste unerwünschte Wirkungen traten Diarrhö und Übelkeit auf. Hinzu kamen Kopfschmerz, Bauchschmerz und Hautausschläge. Tipranavir in Kombination mit Ritonavir wird mit Fällen von signifikanter Lebertoxizität in Verbindung gebracht. Erhöhte Transaminasen waren unter Tipranavir häufiger als in der Vergleichsgruppe. Die Patienten müssen deshalb engmaschig überwacht werden.

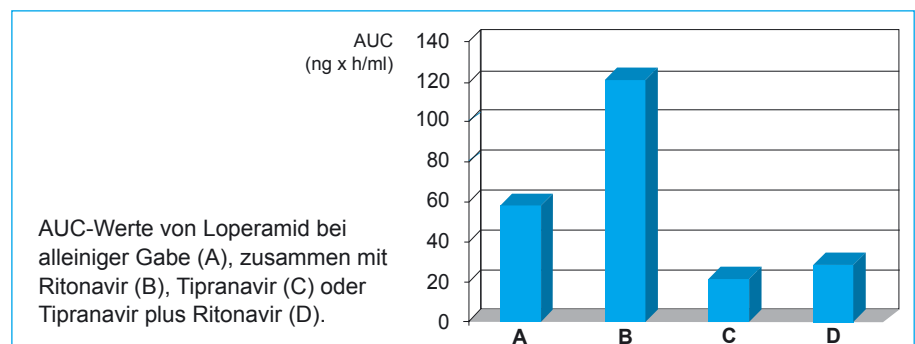
ZUSAMMENFASSUNG: Tipranavir (APTIVUS) ist ein neuer Proteaseinhibitor zur antiretroviralen Therapie. Die chemische Struktur der Substanz unterscheidet sich grundlegend von den bisher üblichen, peptidähnlichen Proteaseinhibitoren, wie zum Beispiel Lopinavir (KALETRA). Die Aktivität gegen HIV-1 in vitro ist hoch, auch Viren mit Resistenz gegen die konventionellen Proteaseinhibitoren werden gehemmt. Um die Bioverfügbarkeit zu verbessern, wird der Wirkstoff mit Ritonavir (NORVIR) in niedriger Dosierung kombiniert („geboostert“). Das Medikament wird zweimal täglich eingenommen. Die Elimination erfolgt mit einer Halbwertszeit von etwa fünf bis sechs Stunden primär über die Leber. In zwei umfangreichen Phase-III-Studien wurde eine signifikante Überlegenheit des Präparates gegenüber herkömmlichen Proteaseinhibitoren gezeigt. Die Verträglichkeit war im Vergleich zu den älteren Substanzen schlechter, was sich zum Beispiel in einer

höheren Abbruchrate ausdrückte. Tipranavir stellt eine wichtige Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten dar, wenn HIV-infizierte Patienten behandelt werden sollen, bei denen die konventionellen Proteaseinhibitoren nicht mehr wirksam sind.

1. CROOM, K.F und KEAM S.J. Drugs 2005; 65: 1669 - 1677
2. Fachinfo APTIVUS, Boehringer Ingelheim Oktober 2005
3. BOFFITO, M. et al. J Clin Pharmacol 2006; 46: 130 - 139

Interaktion zwischen Proteaseinhibitoren und Loperamid

Loperamid (IMODIUM u.a.) wirkt als Agonist an peripheren Opioidrezeptoren und hemmt dadurch die Darmmotilität. Im ZNS entfaltet es normalerweise keine Wirkungen, da es die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet. Dies wird durch einen Effluxmechanismus erreicht, der durch das Transportprotein P-gp (P-Glykoprotein) vermittelt wird. Bei Durchfallerkrankungen ist Loperamid aufgrund seiner guten Wirksamkeit und Verträglichkeit ein lang bewährtes Medikament und wird auch bei Arzneimittel-bedingten Diarrhöen empfohlen, die zum Beispiel im Zusammenhang mit der Einnahme von Proteaseinhibitoren auftreten können. Der Proteaseinhibitor Tipranavir (APTIVUS) wird zusammen mit Ritonavir (NORVIR) zur antiretroviralen Therapie eingesetzt. Beide sind Substrate für P-gp und wirken als Induktor (Tipranavir) oder Inhibitor (Ritonavir) des Proteins. Angesichts der komplexen Situation lassen sich die zu erwartenden Arzneimittelinteraktionen kaum voraussagen, wenn Tipranavir/Ritonavir zusammen mit Loperamid eingenommen wird. Zur Klärung dieser Situation wurde eine Interaktionsstudie bei 24 Freiwilligen durchgeführt, in der Plasmaspiegel und mögliche zentrale Nebenwirkungen von Loperamid erfasst wurden. Es zeigte sich, dass die Plasmaspiegel von Loperamid auf etwa das Doppelte ansteigen, wenn das Antidiarrhoikum zusammen mit Ritonavir gegeben wird, andererseits resultieren deutlich niedrigere Spiegel bei gleichzeitiger Verabreichung von Tipranavir. Diese Reduktion wird nicht wesentlich verändert, wenn das Tipranavir „geboostert“ ist, also zusammen mit Ritonavir verabreicht wird. In der Abbildung werden die AUC-Werte (ng x h/ml) von Loperamid bei alleiniger Gabe und zusammen mit den verschiedenen Komedikationen wiedergegeben.



FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei gleichzeitiger Gabe des peripher wirksamen Opioids Loperamid (IMODIUM u.a.) und „geboostertem“ Tipranavir (APTIVUS) resultierte eine deutliche Senkung der Loperamid-Plasmaspiegel, es gab keine Hinweise auf unerwünschte zentrale Wirkungen des Opioids. Wird der zur „Boosterung“ benutzte Wirkstoff Ritonavir (NORVIR) alleine mit Loperamid gegeben, resultieren dagegen deutlich erhöhte Plasmaspiegel.

MUKWAYA, G. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2005;
49: 4903 - 4910

Pneumonien

Ambulant erworbene Pneumonie: Moxifloxacin im Vergleich zur Standardtherapie

Im Krankenhaus behandelte Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie sollten möglichst schnell und erfolgreich antibiotisch behandelt werden. Ein wichtiger Aspekt ist dabei auch die vom DRG-System vorgegebene zeitliche Begrenzung des stationären Aufenthalts. Antibiotika, die dieser Forderung entgegen kommen, werden sich auch erfolgreicher in diesem System durchsetzen. In einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten, nicht verblindeten Studie untersuchten deutsche Ärzte, ob Moxifloxacin (AVALOX u.a.) bezüglich dieser Forderungen der Standardtherapie mit Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) mit oder ohne Erythromycin (ERYTHROCIN u.a.) überlegen ist. Fast 400 Patienten wurden in dieser Studie primär randomisiert, 317 Patienten konnten letztlich bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie beurteilt werden. Die Therapie bestand aus 2 g Ceftriaxon einmal täglich plus Erythromycin in einer täglichen Dosis von 3-4 g über eine Zeitdauer von sieben bis 14 Tagen, die Moxifloxacin-Dosierung betrug 400 mg täglich. Nach der parenteralen Anfangstherapie wurde das Chinolon bei den meisten Patienten oral weiter gegeben. 138 (85,7 %) der 161 Moxifloxacin-behandelten Patienten und 135 (86,5 %) der Patienten im Vergleichsarm zeigten einen klinischen Behandlungserfolg fünf bis 20 Tage nach Abschluss der Therapie. Beide Gruppen waren vergleichbar bezüglich des Alters, der Geschlechtsverteilung, der Schweregrade der Pneumonie (überwiegend Fine Score I-III), Fieber und Leukozytose. Die Dauer der antibiotischen Therapie betrug 10,1 Tage im Mittel unter einer Moxifloxacin-Behandlung, davon wurden 80,7% der Patienten auf eine orale Therapie umgesetzt, im Mittel nach 5,7 Tagen. Die Therapiedauer unter der Ceftriaxon-Behandlung betrug im Mittel 9,5 Tage. Dementsprechend lag die mittlere Krankenhausverweildauer bei neun Tagen für Patienten mit einer Moxifloxacin-Behandlung und bei 11 Tagen für die Vergleichsgruppe, was einen signifikanten Unterschied ausmachte. Auch die Zeit bis zur Entfieberung war statistisch signifikant unterschiedlich mit im Median drei

Tage für die Moxifloxacin-Gruppe und vier Tage für die Vergleichsgruppe. Die Analyse der Patiententagebücher ergab darüber hinaus einen schnelleren Rückgang weiterer Symptome wie Thoraxschmerzen, körperliche Schwäche und Sputumfarbe in der Moxifloxacin-Behandlungsgruppe. Insgesamt 13 Todesfälle traten in den zwei Monaten nach Ende der Therapie auf, davon sechs in der Moxifloxacin-Gruppe und sieben in der Vergleichsgruppe; alle Todesfälle standen nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation. Abbrüche der Therapie wegen Unverträglichkeitsreaktionen wurden in 5 % unter der Moxifloxacin-Behandlung und in 4,6 % in der Vergleichsgruppe beobachtet.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Therapie mit Moxifloxacin (AVALOX u.a.) bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Krankenhausbehandlung war klinisch gleich wirksam wie die Standardtherapie mit Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) plus Erythromycin (ERYTHROCIN u.a.). Bei den mit Moxifloxacin behandelten Patienten wurde eine schnellere Rückbildung wichtiger Symptome wie Fieber und Thoraxschmerzen im Vergleich zu den Patienten mit der Standardtherapie beobachtet.

WELTE, T. et al.
Clin Infect Dis 2005; 41: 1697 - 1705

Ambulant erworbene Pneumonie in der Intensivstation: Orientierung an Richtlinien sinnvoll

Die schwere ambulant erworbene Pneumonie mit der Notwendigkeit der intensiv-medizinischen Behandlung hat unverändert eine Letalität zwischen 25 und 40 %. Der Stellenwert von wissenschaftlich begründeten Richtlinien bei diesem bedrohlichem Krankheitsbild wurde in einer prospektiven Studie in Spanien zwischen Dezember 2000 und Februar 2002 untersucht. Insgesamt 33 spanische Intensivstationen schlossen 529 Patienten mit einer schweren ambulant erworbenen Pneumonie ein. Das mittlere Lebensalter dieser Patienten betrug 60 Jahre und der mittlere APACHE II-Score belief sich auf 19. 148 Patienten (27,9%) verstarben in den Intensivstationen. Die verstorbenen Patienten hatten einen höheren mittleren APACHE II-Score von 23 und waren mit 64,5 Jahren im Mittel älter und litten häufiger (10,8 % versus 7 %) an malignen oder immunkompromittierenden (19,6 % versus 12,1 %) Grunderkrankungen. Die einzelnen Intensivstationen wurden befragt, wie weit sie die nordamerikanischen Richtlinien zur Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie der IDSA befolgten. Dieses war der Fall bei 57,8 % der Intensivstationen. Interessanterweise ergab sich eine signifikant höhere Letalität bei den Intensivstationen, die die Therapie nicht an den Richtlinien orientierten, im Vergleich zu denen, die die Richtlinien befolgten (33,2% versus 24,2%). In der Multivariationsanalyse wurden als Risikofaktoren für einen tödlichen Verlauf folgende Parameter identifiziert: APACHE II-Score (OR 4,1), Nicht-Befolgung der IDSA-Richtlinien (OR 1,6) und immu-

kompromittierende Grunderkrankungen (OR 1,9). Bezüglich der bakteriologischen Ätiologie standen die Pneumokokken mit 48,1% deutlich an der Spitze, gefolgt von Legionellen (7,7 %), Haemophilus influenzae (7,4 %) und von Pseudomonas aeruginosa (6,7 %). Bei 20 Patienten mit einer Pseudomonas aeruginosa-Infektion erfolgte bei 15 keine Erfassung dieses Keimes in der empirischen Anfangstherapie. Als Risikofaktoren für eine Pseudomonas-Infektion erwiesen sich eine fortgeschrittene chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, eine maligne Grunderkrankung, eine vorangegangene antibiotische Behandlung und die schnelle radiologisch bestätigte Ausbreitung der Infektion zu Beginn des stationären Aufenthaltes.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Anwendung von wissenschaftlich fundierten Richtlinien zur Behandlung der schweren ambulant erworbenen Pneumonie auf der Intensivstation kann offensichtlich die Erfolgsrate der Therapie verbessern. Bei bestehender chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, einer Tumorerkrankung und/oder einer antibiotischen Vorbehandlung sollte die empirische Anfangstherapie auch Pseudomonas aeruginosa mit erfassen.

BODI, M. et al.
Clin Infect Dis 2005; 41: 1709 - 1716

Adäquate und frühzeitige Therapie erfolgreich bei der Beatmungspneumonie

Die Beatmungspneumonie ist eine häufige Komplikation bei respiratorisch insuffizienten Patienten in der Intensivstation. Mehrere Faktoren werden für einen ungünstigen Verlauf der Beatmungspneumonie verantwortlich gemacht. Ein Risikofaktor soll die inadäquate und ein weiterer Faktor die zu spät einsetzende Antibiotikatherapie sein. In einer Studie aus Buenos Aires auf sechs intensivmedizinischen Abteilungen wurde mithilfe des sogenannten klinischen pulmonalen Infektionsscores (CPIS) geprüft, inwieweit diesen beiden Faktoren bezüglich der Letalität einer Beatmungspneumonie Bedeutung zukommt. Insgesamt 76 beatmete Patienten mit einer auch bakteriologisch gesicherten Pneumonie wurden prospektiv untersucht. Eine adäquate Therapie wurde definiert als eine Erfassung aller nachgewiesenen Erreger durch die eingeleitete antimikrobielle Behandlung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Zur Erfassung des korrekten Zeitpunkts wurde drei Tage vor, zum Manifestationszeitpunkt sowie nach Einleitung der Therapie der CPIS-Score gemessen. Eine verzögerte initiale adäquate Therapie umfasste den Zeitraum bis zu 24 Stunden nach Stellung der Pneumoniediagnose bzw. nach Erreichen eines signifikanten CPIS-Scores. 57 Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Beatmungspneumonie aus unterschiedlichen Gründen Antibiotika. Die führenden Keime, die alle mittels bronchoalveolärer Lavage nachgewiesen worden waren, umfassten Acinetobacter (26), Pseudomonas aeruginosa (19) sowie MRSA

(19). Die Gesamtletalitätsrate lag bei 52,6 %; in der Patientengruppe mit adäquater Therapie war sie mit 29,2 % deutlich niedriger. Bei 16 Patienten mit einer inadäquaten Therapie verstarben 75 % und bei 36 Patienten mit einer verspäteten adäquaten Therapie verstarben 58,3 %. Die Patientengruppen unterschieden sich nicht bezüglich Alter, APACHE II-Score, Zahl der positiven Blutkulturen oder der Tage am Beatmungsgerät vor der Manifestation der Pneumonie.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die initiale Antibiotikatherapie der Beatmungspneumonie sollte unbedingt alle ätiologisch in Betracht kommenden Keime erfassen und frühzeitig beginnen. Der optimale Zeitpunkt für die Einleitung der Therapie ist schwierig zu ermitteln, möglicherweise kann ein klinischer Risikoscore wie der CPIS bei dieser Entscheidung hilfreich sein.

LUNA, C.M. et al.

Eur Respir J 2006; 27: 158 - 164

Infektions-epidemiologie

Mit dem Gesundheitssystem assoziierte Pneumonie – eine neue Infektionsdefinition

Traditionsgemäß wurden Pneumonien unterschieden in „im Krankenhaus erworbene“ (nosokomiale Pneumonie) oder „ambulant erworbene“ Pneumonie. In den letzten Jahren vermehrten sich allerdings die Hinweise, dass sich die ambulant erworbene Pneumonie hinsichtlich ihrer mikrobiologischen Ätiologie und Prognose bei Patienten, die aus Pflegeheimen oder anderen kontinuierlichen Betreuungssituationen kommen, unterschied. Im Amerikanischen wurde der Begriff „Health Care-associated Pneumonia“ (HCAP) vorgeschlagen, der auch in den neuesten Richtlinien der nordamerikanischen wissenschaftlichen Gesellschaften verwendet wird. In einer multizentrischen Studie haben nordamerikanische Ärzte diese „im Gesundheitssystem erworbene Pneumonie“ mit anderen Pneumonie-kategorien verglichen. In den Jahren 2002 und 2003 wurden aus 59 nordamerikanischen Krankenhäusern 4543 positive Kulturen von Pneumoniepatienten in dieser Studie untersucht. 48,9 % entfielen auf eine ambulant erworbene Pneumonie (CAP), 21,7 % auf eine im Gesundheitssystem erworbene Pneumonie, 18,4 % waren nosokomiale Pneumonien (HAP) und 11 % hatten eine Beatmungs-assoziierte Pneumonie (VAP). *S. aureus* war der dominierende Erreger in sämtlichen Gruppen mit mehr als 40 % bei den Patienten mit HCAP, HAP und VAP; über 50 % dieser Erreger bei HCAP-Patienten waren Methicillin-resistent. Die mittlere Letalität für Patienten mit HCAP war mit 19,8 % vergleichbar mit der der Patienten mit HAP (18,8 %), aber unterschiedlich gegenüber den Patienten mit CAP (10 %) und denen mit VAP (29,3 %). Auch der mittlere Krankenhausaufenthalt für

Patienten mit HCAP war signifikant länger als bei den Patienten mit CAP, aber auf der anderen Seite wiederum signifikant kürzer als für HAP- oder VAP-Patienten. Eine Regressionsanalyse identifizierte *S. aureus* als den einzigen Erreger mit einer signifikant erhöhten Letalität.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese umfangreiche epidemiologische Studie belegt, dass die mit dem Gesundheitssystem assoziierte Pneumonie (HCAP) ein unterschiedliches Infektionsbild gegenüber der üblichen ambulant erworbenen Pneumonie darstellt. Die Daten dieser Studie deuten auch darauf hin, dass Patienten mit HCAP antibiotisch behandelt werden sollten wie Patienten mit HAP. Die initiale empirische antibiotische Therapie sollte dementsprechend auch immer *S. aureus* erfassen, wobei zunehmend auch in Deutschland MRSA mit berücksichtigt werden sollte.

KOLLEF, M.H. et al.

Chest 2005; 128: 3854 - 3862

Aviäre Influenza (H5N1)

Bis zum 30.01.2006 wurden von der WHO 160 labormäßig gesicherte Fälle der menschlichen aviären Influenza A (H5N1)-Infektion berichtet. 85 (53 %) dieser Fälle verliefen tödlich vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen. Die große Mehrzahl dieser Infektionen wurde durch direkten Kontakt mit infizierten Vögeln ausgelöst. Kein Hinweis besteht bisher für eine Übertragung von Mensch zu Mensch, allerdings könnte in einem Fall eine Übertragung von der Tochter auf die Mutter in Vietnam erfolgt sein.

MMWR 2006; 55: 104 - 105

Methicillin-resistente Staphylokokken

Britische Richtlinien für die Prophylaxe und Behandlung von MRSA-Infektionen

In Großbritannien ist die Prävalenz der Antibiotikaresistenz bei Staphylokokken gegenüber Methicillin in den letzten Jahren erheblich angestiegen. In Blutkulturisolaten von *Staphylococcus aureus* in den Jahren 2001-2003 wurden Resistenzraten von 77 % gegenüber Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), 67 % gegenüber Erythromycin (ERYTHROMYCIN u.a.), 12 % gegenüber Gentamicin (REFOBACIN u.a.) sowie 1 % gegenüber Rifampicin (RIFA u.a.) beobachtet. MRSA-Isolate von anderen Körperbereichen wurden in 45 mikrobiologischen Laboren gesammelt und zeigten noch höhere Resistenzen mit 92 % gegenüber Fluorchinolonen und 72 % gegenüber Makroliden. Die Mehrzahl dieser Isolate war allerdings empfindlich gegenüber Tetracyklinen, Fusidinsäure (FUCIDINE u.a.), Rifampicin und

Gentamicin. 12 % dieser Stämme waren resistent gegen Mupirocin (TURIXIN).

Im folgenden können nur einige wesentliche Empfehlungen aus diesen Richtlinien dargestellt werden. Der Einsatz von Flucloxacillin (STAPHYLEX) oder anderen Penicillinase-stabilen Penicillinen bei Verdacht auf Staphylokokkeninfektionen sollte von der lokalen Resistenzsituation abhängig gemacht werden. Die Autoren empfehlen bei einer MRSA-Resistenzrate von über 10 %, diese Penicilline nur bei nachgewiesener Empfindlichkeit einzusetzen und nicht mehr in der empirischen Anfangstherapie. Der frühe Einsatz von Glykopeptiden wie Vancomycin (VANCOMYCIN) oder Teicoplanin (TARGOCID) wird bei septischen Patienten mit Neutropenien und bei Verdacht auf Katheterinfektion sowie auch bei Patienten mit anamnestisch bekannter positiver MRSA-Kultur empfohlen.

Bei Haut- und Weichteilinfektionen sollten Tetracykline wegen der sehr guten in-vitro-Empfindlichkeit wieder mehr in der Therapie berücksichtigt werden. Glykopeptide oder Linezolid (ZYVOXID) sollten bei diesen Infektionen nur eingesetzt werden, soweit das Risiko einer Sepsis beträchtlich ist. Clindamycin (SOBELIN u.a.) sollte bei Erythromycin-sensiblen MRSA gegenüber Makroliden bevorzugt werden, da diese Substanz besser bioverfügbar ist und zur Resistenzentwicklung zwei Mutationsschritte benötigt. Eine Kombination in der Therapie von MRSA-induzierten Haut- und Weichteilinfektionen aus Rifampicin und Fusidinsäure oder Glykopeptiden mit Fusidinsäure wird nur empfohlen, wenn die Monotherapie versagt hat, und alle Substanzen in der antibiotischen Kombination in vitro aktiv sind.

Bei Harnwegsinfektionen durch MRSA werden Tetracykline als Mittel der ersten Wahl empfohlen, Trimethoprim (TRIMONO u.a.) oder Nitrofurantoin (FURANTADIN u.a.) werden als Alternativen genannt.

Infektionen an Gelenkprothesen durch MRSA sollten in Kombination mit Vancomycin und Rifampicin oder mit Vancomycin plus Fusidinsäure behandelt werden. Andere oral zu verabreichende Kombinationen könnten aus Rifampicin, einem Fluorchinolon, Trimethoprim oder Fusidinsäure bestehen, soweit Sensibilität in vitro vorliegt.

Bei septischen Erkrankungen einschließlich der Endokarditis sollte mindestens 14 Tage lang behandelt werden, für unkomplizierte Infektionen werden Glykopeptide oder Linezolid empfohlen. Bei der Endokarditis werden längere Behandlungszeiträume notwendig sein. Bei tiefen Atemwegsinfektionen ist insbesondere die Klärung, ob eine Kolonisation oder eine Infektion vorliegt, von großer Bedeutung. Generell wird Linezolid oder ein Glykopeptid bei nachgewiesenen MRSA-Pneumonien als Mittel der Wahl empfohlen.

Die Beseitigung von nasalen MRSA-Kolonisationen mit Mupirocin betrug in frühen Studien über 85 %. Die zunehmende Resistenzentwicklung gegenüber Mupirocin macht dessen Einsatz problematisch, obwohl bei

MRSA-Trägern vor geplanten Operationen eine Eradikation empfohlen wird. Patienten mit einem chirurgischen Eingriff und einer positiven Anamnese bezüglich einer MRSA-Kolonisation oder -Infektion ohne eine dokumentierte Eradikation, sollten perioperativ eine Glykopeptidprophylaxe erhalten. Die Gabe von Glykopeptiden sollte auch überlegt werden, wenn Patienten zum chirurgischen Eingriff aus anderen Krankenhäusern oder Pflegeheimen akut eingewiesen werden.

ZUSAMMENFASSUNG: Diese Richtlinien aus Großbritannien mit einer hohen MRSA-Prävalenz sind sicherlich auch für deutsche Verhältnisse nützlich und können in ausführlicher Form in der Februarausgabe des „Journal of Antimicrobial Chemotherapy“ nachgelesen werden.

GEMMELL, C.G. et al.
J Antimicrob Chemother 2006; 57: 589 - 608

Resistenz

Neuer Mechanismus der Fluorchinolon-Resistenz

Im Prinzip sind drei grundlegende Mechanismen bekannt, durch die Bakterien gegenüber Antibiotika resistent werden können. 1. Die Konzentration der antibakteriell wirksamen Substanz in der Zelle wird durch verringerte Aufnahme oder Efflux reduziert, 2. die Zielstruktur für das Antibiotikum wird so modifiziert, dass die Substanz nicht mehr wirken kann, und 3. durch Synthese von modifizierenden Enzymen wird das Antibiotikum so verändert, dass es unwirksam wird. Die zuletzt genannte Möglichkeit ist im Allgemeinen Substanzgruppen-spezifisch, da die veränderten Enzyme spezielle chemische Strukturen im Wirkstoffmolekül modifizieren. Daher kann zum Beispiel eine β -Laktamase nur ein β -Laktamantibiotikum inaktivieren und nicht ein Aminoglykosid.

Der „Erfindungsreichtum“ der Mikroben bei der Resistenzentwicklung wird durch einen neuartigen Mechanismus deutlich, der kürzlich von einer renommierten Arbeitsgruppe in Boston (USA) erstmals publiziert wurde.¹ Die Autoren beschreiben die Resistenz von *Escherichia coli* gegen Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), die durch eine Acetyltransferase hervorgerufen wird. Dieses Enzym mit der Bezeichnung AAC(6')-Ib ist seit längerem bekannt als Ursache für die Resistenz gegenüber Aminoglykosiden, wie zum Beispiel Amikacin (BIKLIN) oder Tobramycin (GERNEBCIN u.a.). Die Tatsache, dass es nun durch geringe Modifikation auch in der Lage ist, den Aminostickstoff im Piperazinring des Ciprofloxacinmoleküls zu acetylieren, ist überraschend. Seit 1986 sind bereits etwa 30 Varianten dieses Enzyms beschrieben worden, alle waren aber spezifisch für Aminoglykoside. Die neue Form des Enzyms wird als AAC(6')-Ib-cr (cr für Ciprofloxacin-Resistenz) bezeichnet und wird in Zukunft von Mikrobiologen und Kli-

nikern sicherlich mit Argus-Augen beobachtet werden. Die sehr häufige Anwendung von Ciprofloxacin zur antiinfektiven Therapie wird durch diese neuartige Resistenzentwicklung überschattet. Ein Resistenzgen hat damit erstmals die Grenze zwischen zwei verschiedenen Antibiotikaklassen überschritten. Es ist in der Lage, zwei völlig unterschiedliche Substanzen zu modifizieren. Ciprofloxacin ist ein voll synthetischer Wirkstoff, Aminoglykoside haben bekanntlich einen mikrobiologischen Ursprung.

ZUSAMMENFASSUNG: Ein Enzym, das als Aminoglykosid-spezifische Acetyltransferase seit langem bekannt ist, wurde erstmals als Ursache für Ciprofloxacin (CIPROBAY)-Resistenz erkannt. Die Tatsache, dass ein derartiges Enzym in der Lage ist, Resistenz gegen zwei chemisch vollständig unterschiedliche Substanzen zu bewirken, muss als beunruhigend angesehen werden.

1. ROBICSEK A. et al.
Nature Med 2006; 12: 83 - 88

Chlorhexidin-Waschung von Intensivpatienten wirksam gegen resistente Enterokokken

Die Mehrzahl der Infektionskontrollmethoden beruhen auf der strikten Einhaltung von entsprechenden Empfehlungen durch die Ärzte und das Pflegepersonal. Ein zusätzlicher Ansatz könnte auch die Verminderung der Keimzahlen im Bereich der Ausgangslokalisationen sein, wie z.B. von resistenten grampositiven Infektionserregern auf der Haut des Patienten. In Chicago (USA) wurde auf der Basis dieser Überlegung eine prospektive sequentielle klinische Studie auf einer medizinischen Intensivstation vom Oktober 2002 bis zum Dezember 2003 durchgeführt. Insgesamt 1787 Patienten wurden in diese Studie eingeschlossen und intensiv analysiert bezüglich der Akquisition von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). Aus der Umgebung von 86 Patienten mit einer VRE-Kolonisation wurden 758 Proben genommen und auch 529 Proben von Intensiv-Pflegepersonen. Sämtliche Patienten unterliefen drei Studienperioden mit unterschiedlichen Prozeduren; in der ersten Periode wurden die Patienten wie üblich mit Seife und wenn möglich einem Bad gereinigt, in der zweiten Periode wurden sie mit 2% Chlorhexidylukonat-getränkten Waschlappen gereinigt und in der dritten Periode erfolgte die Reinigung mit Waschlappen ohne Chlorhexidin. In allen Perioden wurden die Kolonisation der Haut der Patienten mit VRE, die Hände der Pflegepersonen sowie die Umgebungsoberflächen bezüglich einer Kontamination mit VRE untersucht sowie auch, ob die Patienten eine rektale Kolonisation mit VRE aufwiesen. Von allen drei Prozeduren erwies sich die Reinigung der Patienten mit Chlorhexidin-getränkten Waschlappen als die signifikant wirksamste mit einer 2,5 log-Stufen verminderten Kontamination auf der Haut und auch einer signifikant verminderten

VRE-Kontamination sowohl auf den Händen des Pflegepersonals wie auch der Umgebung. Die Inzidenz einer rektalen Kolonisation mit VRE reduzierte sich von 26 auf neun pro 1000 Patienten-Tage.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Reinigung von Intensivpatienten mit Chlorhexidin-getränkten Waschlappen erwies sich als eine einfache und wirksame Strategie, um die Kontamination der Haut der Patienten mit Vancomycin-resistenten Enterokokken zu reduzieren, was auch bezüglich der Umgebung und auch der Hände des Pflegepersonals nachweisbar war. Darüber hinaus kam es zu einer geringeren Übertragung der VRE auf andere Patienten.

VERNON, M.O. et al.
Arch Intern Med 2006; 166: 306 - 312

Pilzinfektionen

Voriconazol versus Amphotericin B/Fluconazol bei der Candidasepsis nicht-neutropenischer Patienten

Die Frage des optimalen Therapeutikums zur Behandlung der Candidasepsis ist umstritten. Dänische Studien haben gezeigt, dass Amphotericin B (AMPHOTERICIN B u.a.), Fluconazol (DIFLUCAN) und Caspofungin (CANCIDAS) eine vergleichbare Effektivität in der Behandlung der Candidasepsis aufweisen. Wegen der in manchen Kliniken zu beobachtenden zunehmenden Resistenz gegenüber Fluconazol, insbesondere bei *Candida krusei* oder *Candida glabrata*, wird noch häufig empirisch mit Amphotericin B begonnen und nach Kenntnis der Resistenz auf Fluconazol umgesetzt. Voriconazol (VFEND) hat eine gesicherte Wirksamkeit gegen invasive Aspergilleninfektionen und auch gegen die Candidiasis des Oesophagus. In dieser Studie sollte der Stellenwert von Voriconazol im Vergleich zu Amphotericin B gefolgt von Fluconazol in der Behandlung der Sepsis des nicht-neutropenischen Patienten analysiert werden. 283 Patienten mit einer positiven Blutkultur mit *Candida* und klinischen Zeichen einer Infektion erhielten Voriconazol in einer Dosierung von initial zweimal 6 mg/kg i.v. und danach jeweils 3 mg/kg alle 12 Stunden. Nach drei Tagen konnten die Patienten auf eine orale Voriconazol-Therapie mit zweimal 200 mg täglich umgesetzt werden. Amphotericin B wurde in randomisierter Zuordnung bei 139 Patienten in einer Dosis von 0,7 - 1,0 mg/kg täglich als Infusion über 2-6 Stunden verabreicht, nach drei Tagen konnte bei entsprechender Sensitivität auf Fluconazol in einer Dosis von 400 mg täglich gewechselt werden. Der primäre Wirksamkeitsparameter war der klinische und mykologische Erfolg 12 Wochen nach Beendigung der Therapie. Voriconazol erwies sich als gleich wirksam wie Amphotericin B plus Fluconazol bei der primären Wirksamkeitsanalyse mit einem Therapieerfolg bei 41% der Patienten in beiden Behandlungsgruppen. Ätiologisch fanden sich in der Voriconazol-

Gruppe 43% *Candida albicans*-Nachweise, 61% non-*albicans*-Species (teilweise Doppelfektionen), darunter in 21% *C. tropicalis*, 18% *C. parapsilosis* und in 15% *C. glabrata* sowie in 2% *C. krusei*. Die Spezies-Verteilung im Vergleichsarm war sehr ähnlich wie im Voriconazolarm. Negative Blutkulturen wurden unter Voriconazol im gleichen Zeitraum von zwei Tagen erreicht wie in der Vergleichsgruppe. Unverträglichkeitsreaktionen wurden insgesamt in 46% unter Voriconazol und in 57% im Vergleichsarm beobachtet. Führend waren hepatische Reaktionen sowie insbesondere im Amphotericin B-Arm in 21% Niereninsuffizienz. Visusstörungen waren mit 4% versus 1% häufiger unter Voriconazol.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Voriconazol (VFEND) erwies sich als gleich wirksam in der Behandlung der Candidasepsis bei nicht-neutropenischen Patienten wie eine Kombinationstherapie aus Amphotericin B (AMPHOTERICIN B u.a.) und Flucanazol (DIFLUCAN). Voriconazol führte seltener zu toxischen Unverträglichkeitsreaktionen; insbesondere renale Reaktionen traten in dieser Studie seltener auf.

KULLBERG, B.J. et al.

Lancet 2005; 366: 1435 - 1442

Pharmakokinetik von liposomalem Amphotericin B bei Kindern

Die liposomale Zubereitung von Amphotericin B (AMBISOME) weist im Gegensatz zu der konventionellen Zubereitung des Antimykotikums (AMPHOTERICIN B) eine reduzierte Nephrotoxizität auf. Dadurch sind deutlich höhere Dosierungen möglich, die zum Beispiel bei Kindern mit systemischen Pilzinfektionen therapeutisch sinnvoll sein können. Diese Notwendigkeit ergibt sich oft im Zusammenhang mit einer hochdosierten antineoplastischen Chemotherapie, die bei den Kindern häufig lange Phasen der Myelosuppression verursacht. Zur optimalen Dosierung des Medikaments bei Kindern gibt es noch keine einheitliche Empfehlung. In Australien wurden daher insgesamt mehr als 600 Blutproben von 39 Kindern untersucht, die mit liposomalem Amphotericin B behandelt wurden. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug sieben Jahre. Die verabreichten Dosierungen lagen zwischen 0,8 und 5,9 mg/kg Körpergewicht. Es konnten aufgrund der Berechnungen eine mittlere Clearance von 0,44 l/h und ein Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment von 3,12 Litern ermittelt werden. Die Eliminationshalbwertszeit wurde mit 59,4 Stunden berechnet und wies eine erhebliche interindividuelle Variabilität auf (Standardabweichung: 36,5 Stunden). Das Verteilungsvolumen im „steady-state“ lag bei einem Wert von $1,14 \pm 0,68$ l/kg. Bei einigen Patienten war eine Pilzinfektion durch Isolierung des Erregers eindeutig nachgewiesen. Der Quotient aus der errechneten Spitzenkonzentration im Plasma und der minimalen Hemmkonzentration des Erregers lag bei vier Kindern mit gutem therapeutischen

Ergebnis höher als bei sechs Kindern mit nur teilweiser Besserung (68 vs. 40). Bei Patienten über 30 kg Körpergewicht ließ sich anhand der ermittelten Daten abschätzen, dass die tägliche Dosierung des liposomalen Amphotericin B bei 4 bis 7,5 mg/kg liegen sollte, bei niedrigerem Körpergewicht sind wahrscheinlich noch höhere Dosierungen notwendig.¹ Von amerikanischen Pädiatern wurde liposomales Amphotericin B einmal wöchentlich bei Kindern nach Stammzelltransplantation prophylaktisch verabreicht. In dieser Studie wurde eine Dosis von 10 mg/kg über 2 Stunden infundiert. Es konnte auch hier gezeigt werden, dass die Elimination offenbar rascher verläuft als bei Erwachsenen (Halbwertszeit 45 Stunden vs. 152 Stunden).²

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Kindern scheinen höhere Dosierungen von liposomalem Amphotericin B (AMBISOME) erforderlich zu sein als bei Erwachsenen. Weitere Studien sind dringend notwendig, um eindeutigere Empfehlungen geben zu können.

1. HONG, Y. et al.

Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 935 - 942

2. MEHTA, P. et al.

Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12: 235 - 240

Unerwünschte Wirkungen

Hepatotoxizität von Telithromycin

Telithromycin (KETEK) ist das erste Ketolid-Antibiotikum und zugelassen für die Therapie der Pneumonie, der Sinusitis sowie der bakteriellen Exazerbation der chronischen Bronchitis. Mehr als 30% einer Telithromycin-Dosis wird in der Leber metabolisiert; 50% wird dabei über Cytochrom P-450 3A4 verstoffwechselt und 50% des Metabolismus ist Cytochrom-unabhängig. Etwa 20% der Dosis wird als unveränderte Substanz in der Galle, dem Darm und über den Urin ausgeschieden (vgl. www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen). In einem großen medizinischen Zentrum in den USA wurden drei Fälle einer Telithromycin-induzierten Hepatotoxizität beobachtet.¹ Es handelte sich bei diesen Patienten um zwei Männer und eine Frau mit einem Lebensalter zwischen 26 und 51 Jahre, die wenige Tage nach Beginn oder auch nach Ende einer fünftägigen Telithromycin-Therapie Befunde einer akuten hepatozellulären Reaktion mit Gelbsucht und stark veränderten Leberfunktionstesten aufwiesen. Untersuchungen bezüglich anderer möglicher Ursachen einschließlich viraler Ätiologie verliefen negativ. Ein 26-jähriger männlicher Patient, der erst acht Tage nach Entwicklung der Symptomatik mit Fieber, Gelbsucht und Hämatemesis die Klinik aufsuchte, verstarb; eine 51-Jahre alte Patientin benötigte eine Lebertransplantation

und der dritte Patient, ein 46-Jahre alter Mann besserte sich spontan innerhalb von zwei Wochen nach Beendigung der Telithromycin-Therapie.

In der Diskussion ihrer Ergebnisse weisen die Autoren auf die bisher bekannte Literatur hin, in der Telithromycin in der überwiegenden Mehrzahl der Vergleichsstudien hepatische Unverträglichkeitsreaktionen eher selten (<5%) induzierte und dass auch in umfangreichen Studien keine hepatisch verursachten tödlichen Verläufe beschrieben wurden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die drei mitgeteilten Fälle von schweren hepatischen Unverträglichkeitsreaktionen mit in einem Falle tödlichem Verlauf sollten Anlass sein, Telithromycin (KETEK) bei vorgeschädigten und/oder chronischen Lebererkrankungen zurückhaltend einzusetzen und auch bei leerer Anamnese auf eine mögliche hepatische Unverträglichkeit bei den Patienten hinzuweisen.

Die „European Agency for the Evaluation of Medicinal Products“ (EMA) in London hat am 27.01.2006 in einer Pressemitteilung auf diese schweren Unverträglichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit einer Telithromycin-Therapie hingewiesen und die Hersteller- und Vertreiberfirma aufgefordert, in der Gebrauchsinformation zu Telithromycin eine deutlichere Mahnung bezüglich möglicher schwerer hepatischer Unverträglichkeitsreaktionen aufzunehmen.²

1. CLAY, K.D. et al.

Ann Intern Med 2006; 144: 415-420

2. EMA: Press release, 27.01.2006,

www.emea.eu.int

Linezolid-bedingte hämatologische Nebenwirkungen bei Hämodialyse-Patienten

Linezolid (ZYVOXID) ist als erstes Oxazolidinon-Derivat wirksam bei Infektionen durch resistente grampositive Erreger. Es ist allerdings bekannt, dass insbesondere bei länger dauernden Behandlungen myelosuppressive Unverträglichkeitsreaktionen auftreten können. In einer retrospektiven Analyse in der nationalen Universitätsklinik in Taiwan wurden insbesondere Thrombozytopenien und Anämien bei Patienten mit einer Infektion durch grampositive Erreger und einer kontinuierlichen Hämodialyse beobachtet. 91 Patienten wurden im Sinne einer Fall-Kontroll-Studie analysiert, von denen 28 (30,8%) hämodialysiert wurden. Diese Patienten waren mit einem Alter von 72 Jahren deutlich älter gegenüber der Vergleichsgruppe mit 56,8 Jahren und darüber hinaus lag häufiger ein Diabetes mellitus vor (57,1% versus 33,3%). Alle Patienten erhielten die übliche Dosis von zweimal 600 mg Linezolid täglich, bei den Dialyse-Patienten wurde die Substanz jeweils nach der Dialyse verabreicht. Die Dauer der Linezolid-Behandlung lag bei 16,7 Tagen im Mittel bei den niereninsuffizienten Patienten versus 15 Tagen bei der Kontrollgruppe. Die Mehrzahl der Patienten hatte vor der Li-

nezolid-Behandlung schon Vancomycin erhalten und die Gesamtdauer einer antibiotischen Behandlung vor der Linezolidgabe betrug 39 Tage in der Hämodialyse-Gruppe und 33 Tage in der Kontrollgruppe. Ein Abfall der Thrombozyten unter 100.000/µl trat bei 78,6 % der Dialyse-Patienten auf im Vergleich zu 42,9 % in der Kontrollgruppe. Ein ähnliches Ergebnis ergab sich für die Anämie mit 71,4 % bei den Dialyse-Patienten versus 36,5 % in der Kontrollgruppe. In der Multivarianzanalyse waren signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer Thrombozytopenie der Schweregrad der Infektion, eine Katheterinfektion und die Notwendigkeit der Hämodialyse. Für die Entwicklung einer Anämie war nur die Hämodialyse als Risikofaktor evident. 14 von 28 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz verstarben, hingegen nur 21 von 63 (33,3 %) in der Kontrollgruppe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Während die klinische und mikrobiologische Aktivität des Linezolid (ZYVOXID) in dieser Studie bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht unterschiedlich war gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Niereninsuffizienz, ergaben sich deutliche Unterschiede bezüglich der myelosuppressiven Unverträglichkeitsreaktionen. Deutlich mehr niereninsuffiziente Patienten entwickelten eine Thrombozytopenie und Anämie als die Kontrollpatienten. Die Autoren empfehlen bei terminal niereninsuffizienten Patienten unter einer Linezolidtherapie, Blutbildkontrollen engmaschig, möglichst alle drei Tage durchzuführen.

WU, V.C. et al.
Clin Infect Dis 2006; 42: 66 - 72

Tenofovir-verursachte Nephrotoxizität

Tenofovir (VIREAD) besitzt ein nephrotoxisches Potenzial, das bei der Anwendung des Nukleotid-Analogons im Rahmen der antiretroviralen Therapie beachtet werden muss (vgl. www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/tenofovir.html und ZCT 2005; 26: 31 - 32). Obwohl in der klinischen Prüfung kein Anhalt für schwerwiegende Veränderungen der Nierenfunktion erkannt wurden, mehrten sich nun bei breiter Anwendung des Arzneimittels die Meldungen über entsprechende unerwünschte Wirkungen.^{1,2} Besondere Aufmerksamkeit verdient der Bericht von Pharmazeuten aus Boston (USA), die fünf Patienten mit akutem Nierenversagen im Zusammenhang mit einer entsprechenden Behandlung beschrieben und diese im Vergleich zu 22 weiteren Fällen auswerteten.² Bei 16 dieser Patienten wurde ein Fanconi-Syndrom diagnostiziert, nach dem Absetzen des Tenofovirs besserte sich die Nierenfunktion bei 22 der insgesamt 27 Patienten. Als Ursache werden vor allem diverse Interaktionsmöglichkeiten diskutiert, die eine nephrotoxische Reaktion verursachen können. Die Mehrheit der Patienten

erhielt gleichzeitig Ritonavir (NORVIR) oder Lopinavir / Ritonavir (KALETRA), einige wurden mit Didanosin (VIDEX) oder Atazanavir (REYATAZ) behandelt. Tenofovir wird teilweise durch aktiven Transport über die Nierentubuli ausgeschieden. Ritonavir ist ein potenter Inhibitor dieses Vorgangs, der durch das Transportprotein MDRP2 verursacht wird, und könnte so die erhöhten Konzentrationen von Tenofovir verursachen. Andererseits resultieren bei gleichzeitiger Gabe von Tenofovir und Didanosin Plasmakonzentrationen von Didanosin, die etwa ein Drittel höher sind als bei alleiniger Gabe. Diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass nicht nur über die Beeinflussung metabolisierender Enzyme, wie z.B. Cytochrom P450, sondern auch über vielfältige Veränderungen der Transportproteine in verschiedenen Organen klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen hervorgerufen werden können.

ZUSAMMENFASSUNG: Das Risiko für Tenofovir (VIREAD) – verursachte nephrotoxische Reaktionen scheint bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir (NORVIR) und einigen anderen antiretroviral wirksamen Medikamenten, wie Didanosin (VIDEX) und Atazanavir (REYATAZ), erhöht zu sein. Eine umfassende Kontrolle der Nierenfunktion sollte alle zwei Wochen während der ersten zwei Monate einer Tenofovir-Behandlung erfolgen und danach einmal pro Monat, wenn Patienten entsprechende Kombinationsregime erhalten.

1. WINSTON, A.
HIV Med 2006; 7: 105 - 111
2. ZIMMERMANN, A. E. et al.
Clin Infect Dis 2006; 42: 283 - 290

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

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

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

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreise für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen 35,- Euro, für Studenten und Pensionäre 25,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 62,- Euro.

Kündigung des Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

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

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

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

Bestellschein Als Abonnent erhalten Sie sechs Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von

- 35,- Euro
- 25,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- 62,- Euro für Mehrfachleser
- 42,- Euro für Sendungen ins Ausland

Vor- und Zuname _____

Anschrift _____

Datum und Unterschrift _____

Bitte senden Sie Ihre Bestellung an den Verlag ZCT, Eichenallee 36a, D-14050 Berlin, per Fax an 030-312 47 42 oder per E-Mail an redaktion@zct-berlin.de

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