

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Mai/Juni 2007 - 28. Jahrg.

## Übersicht

### Adnexitis

#### Erreger, Pathogenese

Die Entzündung der Adnexe (Eileiter und Eierstock) verläuft ganz überwiegend als aufsteigende Infektion über Vagina, Zervikalkanal und Cavum uteri. In 95% der Fälle beginnt die Erkrankung als Eileiterentzündung (Salpingitis), das Ovar wird erst sekundär in den Krankheitsprozess einbezogen. Nicht selten sind Chlamydien und Gonokokken die ursächlichen Erreger, bis zu 70% der Erkrankungen werden aber durch andere Bakterienarten, wie Staphylokokken, Streptokokken, Bakterien der Darmflora oder Mykoplasmen verursacht. Die pathogenetische Rolle der Anaerobier bei diesen Infektionen ist nach wie vor nicht eindeutig geklärt.<sup>1</sup> Die Keimaszension wird durch verschiedene Situationen, wie zum Beispiel Menstruation, Geburt oder durch Störungen des Scheidenmilieus begünstigt. Nur sehr selten kommt es durch hämatogene Ausbreitung der Erreger zu einer Adnexitis.

Die Aszension der Erreger löst eine entzündliche Schleimhautreaktion aus; die Tubenschleimhaut ist leukozytär infiltriert und ödematös geschwollen. Die durch die entzündliche Wandschwellung verdickten Tuben werden durch Exsudatansammlung im Lumen aufgetrieben. Epitheldefekte und Ulzerationen haben häufig Verklebungen der faltenreichen Tubenschleimhaut zur Folge und können Ursache für eine dauernde Sterilität oder Tubargravidität sein. Verhältnismäßig selten werden die Ovarien in das entzündliche Geschehen mit einbezogen. In schweren Fällen breiten sich die Erreger im kleinen Becken aus und verursachen eine peritonitische Symptomatik.

#### Krankheitsverlauf, Diagnose

Erste Anzeichen sind plötzlich auftretende hohe Temperaturen und heftige Unterbauchschmerzen. Bei der lokalisierten Adnexitis klingen die akut-entzündlichen Symptome unter optimaler Therapie in-

## Inhalt

# 3/2007

### Übersicht

- Adnexitis Seite 21-24
- Chinolon-resistente Gonokokken Seite 24-25

### Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (21)

- Yersinia enterocolitica Seite 23

### Sepsis

- Aktiviertes Protein C unwirksam bei Kindern Seite 25
- Prävention durch Statine? Seite 25-26

### Grampositive Erreger

- Daptomycin – welche Kombination bei S. aureus Seite 26
- Linezolid bei seltenen grampositiven Keimen Seite 26

### Resistenz

- Pneumokokkenresistenz in der Postvakzinations-Ära Seite 26-27
- Chinolon-Resistenz gegen Mykobakterien in Asien Seite 27

### Pilzinfektionen

- Posaconazol bei neutropenischen Patienten Seite 27
- Liposomales Amphotericin B höher dosieren bei Aspergillose? Seite 27-28
- Voriconazol-Kinetik der zerkleinerten Tablette Seite 28

### Prävention

- Influenza-Vakzination schützt vor schwerer Pneumonie Seite 28

### Mittel der Wahl

- Therapie des multiresistenten Typhus Seite 28-29

### Pharmamarkt

- FDA-Zulassung für erste H5N1-Vakzine Seite 29
- Indikationseinschränkung für Telithromycin Seite 29

### Nebenwirkungen

- Daptomycin und eosinophile Pneumonie Seite 29-30
- Thrombozytopenie nach Vancomycin Seite 30

nerhalb von vier bis acht Tagen ab. Eine exakte mikrobiologische Diagnostik ist im Allgemeinen kaum möglich und wird da-

her nur in Ausnahmefällen angestrebt, da sich Material aus den infizierten Eileitern nicht ohne weiteres kontaminationsfrei

**Tabelle 1: Antimikrobielle Aktivität verschiedener Mono- oder Kombinationstherapien, die zur Behandlung der Adnexitis eingesetzt werden**

Arzneimittel	N. gonorrhoeae <sup>1</sup>	Chlamydia trachomatis	Anaerobier (β-Laktamase-bildend)	gramnegative Entero-bakterien	Streptokokken	Staphylokokken	Enterokokken
Cefoxitin-Doxycyclin	+++	+++	+++	+++	+++	++	kA
Cefotaxim-Doxycyclin	+++	+++	+++	+++	+++	++	kA
Clindamycin-Gentamicin	++	++	+++	+++	++	++	kA
Metronidazol-Doxycyclin	+	+++	+++	+	+	+	kA
Levofloxacin	+++	++	++	+++	+	++	kA
Moxifloxacin	+++	+++	+++	+++	++	++	kA
Ampicillin-Sulbactam-Doxycyclin <sup>2</sup>	++ <sup>3</sup>	+++	++	++	++	++	+
Azithromycin-Metronidazol	++	+++	+++	+	++	++	++
Ceftriaxon-Doxycyclin-Metronidazol	+++	+++	+++	+++	+++	++	kA

1) Penicillinase-produzierende Stämme, cave: zunehmende Resistenz der Gonokokken gegen Fluorchinolone

2) oder Amoxicillin-Clavulansäure anstatt Ampicillin-Sulbactam

3) die Aktivität gegen N. gonorrhoeae ist besser, wenn die Erreger keine Penicillinase produzieren

Abkürzung: kA = keine Angabe

mod. nach Walker und Wiesenfeld, 2007

gewinnen lässt. Die Diagnose ergibt sich meist aus der Anamnese, dem Tastbefund und unspezifischen Laborwerten einer entzündlich-infektiösen Erkrankung, wie einer oft stark erhöhten Blutsenkung, eines erhöhten CRP-Wertes und einer ausgeprägten Leukozytose.

## Therapie

Die Behandlung der Adnexitis zielt nicht nur auf die Beseitigung der akuten klinischen Symptomatik, sondern ebenso auf den Erhalt von Tubenfunktion und Fertilität. Leider wurden nur wenige prospektive Studien durchgeführt, in denen die Therapieergebnisse über einen langen Zeitraum verfolgt wurden. Wegen der polymikrobiellen Pathogenese werden Antibiotika angewandt, die ein breites Spektrum von Erregern erfassen (Tabelle 1).<sup>2</sup> Welche Antibiotika sinnvoll eingesetzt werden können, hängt vor allem von der bakteriellen Resistenzentwicklung ab. Häufig wird Clindamycin (SOBELIN u.a.) zur Behandlung eingesetzt, Anaerobier wie zum Beispiel *B. fragilis* sind aber häufig resistent. Trotzdem wird dieses Antibiotikum in Kombination mit Gentamicin (REFOBACIN u.a.) auch in den Leitlinien der CDC (Atlanta, USA) von 2006 empfohlen (s. Tabelle 2).<sup>3,4</sup>

Eine weitere primär empfohlene Kombinationstherapie besteht in der intravenösen Gabe von Cefoxitin (in Deutschland nicht mehr im Handel) plus Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.), das oral gegeben werden kann. In einer umfangreichen Vergleichsstudie (PEACH) mit mehr als 800 Patientinnen wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Kombination bei stationärer und bei ambulanter Behandlung ver-

**Tabelle 2: Empfehlungen der „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC) zur Behandlung der Adnexitis („pelvic inflammatory disease“, PID)**

(Hinweis: Die Empfehlungen stammen aus dem Jahr 2006 und wurden am 13. April 2007 aktualisiert. Die Behandlung mit Levofloxacin wird in den aktualisierten Empfehlungen der CDC nicht mehr als primäre Empfehlung aufgeführt.)

### I) Ambulante Behandlung:

A) Ceftriaxon (einmalig 250 mg i.m.) plus 14 Tage lang Doxycyclin (2 x tgl. 100 mg p.o.) plus Metronidazol (2 x tgl. 500 mg p.o.) \*

oder

B) 14 Tage lang: Levofloxacin (1 x tgl. 500 mg p.o.) plus Metronidazol (2 x tgl. 500 mg p.o.) \*\*

### II) Stationäre Behandlung:

A) Cefoxitin (4 x tgl. 2g i.v.) [oder Cefotaxim (3 x tgl. 2g)] plus Doxycyclin (2 x tgl. 100 mg i.v. oder p.o.)

oder

B) Clindamycin (3 x tgl. 900 mg i.v.) plus Gentamicin (4,5 mg/kg tgl. i.v.)

oder

C) Ampicillin / Sulbactam (4 x 3,0 g i.v.) plus Doxycyclin (2 x tgl. 100 mg i.v. oder p.o.)

D) Levofloxacin (1 x tgl. 500 mg i.v.) plus Metronidazol (3 x tgl. 500 mg i.v.) \*\*

\* Anstelle von Ceftriaxon kann auch Cefoxitin (2 g i.m.; zusammen mit Probenecid) oder Cefotaxim gegeben werden; die Kombination mit Metronidazol ist optional.

\*\* Bei der Therapie mit Chinolonen muss die regional zum Teil sehr häufige Resistenz bei Gonokokken berücksichtigt werden; anstatt Levofloxacin kann auch Ofloxacin (2 x tgl. 400 mg i.v.) gegeben werden; die Kombination mit Metronidazol ist optional.

glichen. Stationär wurden die Frauen für mindestens 48 Stunden intravenös mit Cefoxitin (4 x tgl. 2,0g) und Doxycyclin (2 x tgl. 100mg) behandelt und erhielten anschließend 2 x tgl. 100mg Doxycyclin oral für insgesamt 14 Tage. Vergleichsweise erhielten die Frauen in der Gruppe mit ambulanter Behandlung nur eine einmalige intramuskuläre Injektion von Cefoxitin zusammen mit Probenecid zur Verzögerung der Ausscheidung des Cephalosporins. Unterschiede im Therapieerfolg wurden nicht beobachtet, die Nachbeobachtungsperio-

de betrug in dieser Studie drei Jahre. Während dieser Zeit wurden in beiden Gruppen 42% der Frauen schwanger. Unterschiede hinsichtlich bekannter Komplikationen einer Adnexitis (erneute Adnexitis, ektope Schwangerschaft, chronische Schmerzen etc.) wurden nicht festgestellt.<sup>5</sup>

Bemerkenswert sind die Ergebnisse einer Untersuchung zur Compliance der Patientinnen aus der PEACH-Studie. Nur etwa zwei Drittel der verordneten Dosen von Doxycyclin wurden innerhalb der 14-tägi-

## Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (21)

### Yersinia enterocolitica

**Morphologie und Kultur:** *Y. enterocolitica* ist der häufigste Erreger der enteralen Yersiniose. Die Gattung *Yersinia* gehört zur Familie der Enterobacteriaceae, von der noch die Spezies *Y. pseudotuberculosis* und *Y. pestis* humanpathogene Bedeutung besitzen. Yersinien sind gramnegative, begeißelte kurze Stäbchenbakterien. *Y. enterocolitica* lässt sich auf den Medien, die auch zur Anreicherung und Selektion anderer Darmbakterien verwendet werden, leicht anzüchten. Das Wachstum bei 37°C ist schlechter als das von anderen Enterobacteriaceae, so dass die Kolonien leicht übersehen werden können. Bei 20-30°C ist das Wachstum besser. Da sich Yersinien auch bei Kühlschranktemperaturen noch vermehren, ist eine Selektion auch weniger Bakterien im sogenannten Kälteanreicherungsverfahren möglich. Die Unterteilung erfolgt in verschiedene Serovare und Biovare.

**Epidemiologie:** Yersinien sind Zoonoseerreger. Die Aufnahme von *Y. enterocolitica* erfolgt in der Regel über fäkal kontaminierte Nahrungsmittel (vor allem Wild- und Schweinefleisch). Der vorherrschende Serotyp in Deutschland ist O:3 (90%). Weitere Serotypen (5%) sind O:9 und O:5,27 (1%). Neuerdings wird hierzulande auch vereinzelt der Serotyp O:8 nachgewiesen, der in den USA endemisch ist. Es besteht Meldepflicht. Im Jahr 2005 wurden dem Robert Koch-Institut 5.624 durch *Y. enterocolitica* bedingte Erkrankungen gemeldet. Dabei ist über die letzten Jahre ein sinkender Trend festzustellen. Die höchste Inzidenz ist bei Kindern im Alter von 1-4 Jahren zu beobachten.

**Pathogenese und Krankheitsbilder:** Die Inkubationszeit wird mit 3 bis 10 Tagen angegeben. Die Stämme, die als Krankheitserreger beim Menschen isoliert werden, besitzen ein ca. 70 kb großes Plasmid, das Gene für verschiedene Virulenzfaktoren trägt. Hierzu zählen Proteine, die für die Adhärenz von Bedeutung sind, und solche, die antiphagozytäre Eigenschaften besitzen. Darüber hinaus wird ein chromosomal kodiertes, hitzestabiles Enterotoxin gebildet.

Die Bakterien gelangen in den unteren Intestinaltrakt, penetrieren die Darmmukosa und werden mit den Makrophagen zu den Mesenteriallymphknoten transportiert. Das Spektrum der Symptome reicht von leichter Diarrhö bis zum septisch-typhösen Erscheinungsbild. Es dominieren die Symptome einer akuten Enteritis, d.h. die Krankheit ist durch dünnbreiige bis wässrige Durchfälle, z.T. mit Schleim- oder Blutbeimengungen, sowie ko-

likartige abdominale Schmerzen, Fieber und Erbrechen charakterisiert. Die Dauer der Krankheit liegt zwischen wenigen Tagen und zwei Wochen. Diese Form der Krankheit wird vor allem bei Kindern bis zum 10. Lebensjahr beobachtet. Bei älteren Kindern und jungen Erwachsenen kann die Infektion auch eine mesenteriale Lymphadenitis und Ileitis (Pseudoappendizitis) nach sich ziehen. Oft wird das Bild eines „akuten Bauchs“ vorgetäuscht. Eine Sepsis findet sich bei ca. 1% der Patienten.

Bei ungefähr 20% der Patienten treten, zumeist nach ein bis vier Wochen, immunpathologische Komplikationen auf. Hierzu gehören die Mono- oder Polyarthritiden sowie das Erythema nodosum.

**Diagnostik:** Der sichere Nachweis des Erregers kann nur über die kulturelle Anzucht erfolgen. Als Untersuchungsmaterial eignen sich Stuhlproben sowie Resektionsmaterial bei Patienten mit Appendizitis oder Lymphadenitis. Der Erregernachweis im Stuhl gelingt aber nur in den beiden ersten Krankheitswochen. Für die Isolierung und Anreicherung werden Spezialmedien verwendet. Bei Lymphadenitis und Arthritis kann die Kälteanreicherung (2-6°C) versucht werden. Die Identifizierung erfolgt anhand der biochemischen Merkmale und die Serotypisierung aufgrund der Antigene. Zum Nachweis von Antikörpern eignen sich der Agglutinationstest nach Widal, ein ELISA oder ein Immunoblot-Test.

**Therapie:** Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand erfolgt zumeist eine Spontanheilung, so dass eine antibiotische Therapie nicht erforderlich ist. Dagegen muss bei Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf in jedem Fall eine Antibiotika-Therapie durchgeführt werden. Als Therapie der Wahl wird Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.; 2mal tgl. 500mg) empfohlen. Alternativen sind Cotrimoxazol (EUSAPRIM u.a.; 2mal tgl. 960mg) und Tetrazyklin (ACHROMYCIN u.a.; 4mal tgl. 250mg). Levofloxacin (TAVANIC) ist ebenfalls gut wirksam. Die Behandlungsdauer beträgt sieben Tage. Bei der Behandlung der Sepsis sollte Ciprofloxacin i.v. mit Gentamicin (REFOBACIN u.a.) kombiniert werden. Ampicillin (BINOTAL u.a.) ist für die Therapie ungeeignet, da die meisten Yersinien-Stämme Beta-Laktamase bilden.

**Meldepflicht:** Gemäß IfSG bei Krankheitsverdacht, Erkrankung, Tod, direktem oder indirektem Erregernachweis.

gen Behandlung genommen, 25% der Frauen hatten zumindest an einem Tag das Antibiotikum ausgelassen und mehr als 80% der Einnahmen des Medikamentes erfolgten nicht zum optimalen Zeitpunkt. Einfache Therapieregime, mit einer einmal täglichen Dosierung, oder andere Maßnahmen, die zu einem besseren Einnahmeverhalten der Patientinnen führen, sind demnach sehr erstrebenswert.<sup>6</sup>

### Therapie mit Fluorchinolonen und Makroliden

Vor einigen Jahren wurde bereits eine Studie mit intravenös verabreichtem Ofloxacin (TARIVID u.a.) veröffentlicht, in die zwar nur eine relativ geringe Zahl von Patientinnen eingeschlossen wurde, in der aber die mikrobiologische Diagnostik laparosko-

pisch durchgeführt wurde. Das Chinolon zeigte sowohl nach klinischen als auch nach mikrobiologischen Kriterien eine praktisch uneingeschränkte Wirksamkeit. Mikrobiologische Nachuntersuchungen, aus denen sich die Wirksamkeit gegen Anaerobier ableiten ließe, wurden aber nicht durchgeführt.<sup>7</sup>

Da es sich bei Levofloxacin (TAVANIC) um den mikrobiologisch aktiven Bestandteil des Racemats Ofloxacin handelt, sind die guten bisherigen Erfahrungen auch mit diesem Chinolon erklärlich. Es kann zur oralen oder parenteralen Therapie angewandt werden. Wegen der geringen Aktivität dieser Chinolone gegen Anaerobier ist eine Kombination mit einem Anaerobier-wirksamen Präparat sinnvoll. Die Therapie mit Levofloxacin wurde in den Leitlini-

en der CDC von 2006 als eine primäre Alternative genannt, wird aber angesichts der rasanten Zunahme der Chinolonresistenz bei Gonokokken nur noch mit Einschränkung empfohlen.

Eine weitere Studie wurde mit Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) in Kombination mit Clindamycin bei 131 Frauen mit laparoskopisch bestätigter Adnexitis durchgeführt. Die Kombination erwies sich als ebenso wirksam, wie die Behandlung mit Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) plus Doxycyclin. Gonokokken wurden nur bei zwei Frauen in der Ciprofloxacin-Gruppe isoliert.<sup>8</sup>

Unter den heute verfügbaren Chinolonen besitzt Moxifloxacin (AVALOX u.a.) die höchste Aktivität gegen Anaerobier. In einer umfangreichen Doppelblindstudie wurde daher Moxifloxacin direkt mit ei-



ner Kombinationstherapie aus Ofloxacin und Metronidazol verglichen.<sup>9</sup> Insgesamt wurden mehr als 700 Patientinnen eingeschlossen, alle Arzneimittel wurden oral verabreicht. Die Monotherapie mit einmal täglicher Gabe von Moxifloxacin erwies sich in dieser Studie als ebenso wirksam wie die Kombinationstherapie in der Vergleichsgruppe: eine bis drei Wochen nach Abschluss der Behandlung waren 90% der Patientinnen in beiden Gruppen nach klinischen Kriterien geheilt. Bei 35 Patientinnen wurden Gonokokken als Erreger nachgewiesen. Durch Moxifloxacin wurde der Erreger bei allen Patientinnen beseitigt (n=13), in der Vergleichsgruppe war dies nur bei 82% (18/22) der Fall. Die Behandlung mit Moxifloxacin war signifikant besser wirksam als die Therapie mit Ofloxacin plus Metronidazol. Seit Januar 2007 wird in asiatischen Ländern eine Phase III-Studie unter dem Akronym „MONALISA“ durchgeführt, in der Moxifloxacin mit einer Kombination aus Levofloxacin und Metronidazol verglichen wird.<sup>10</sup> Frauen mit Nachweis von Gonokokken erhalten eine einmalige Injektion von Ceftriaxon. Insgesamt sollen etwa 400 Patientinnen behandelt werden, Ergebnisse dieser Studie wurden bisher nicht veröffentlicht.

Die rasche Zunahme der Chinolonresistenz von Gonokokken macht in vielen Regionen der Welt eine kritische Neubewertung auch der Studien mit Chinolonen bei Adnexitis notwendig (siehe diese Ausgabe der ZCT, S. 24-25). Untersuchungen in Heidelberg und Stuttgart haben gezeigt, dass etwa jeder zweite Gonokokken-Stamm gegen Ciprofloxacin resistent ist (vgl. ZCT 2007; 27: 36-37). Die dramatische Zunahme der Chinolonresistenz muss daher auch in Deutschland und anderen europäischen Ländern bei der Therapie der Adnexitis berücksichtigt werden. In den aktualisierten Leitlinien der CDC vom April 2007 werden Fluorchinolone nicht mehr primär zur Therapie der Adnexitis empfohlen.

Zwei Studien zur Frage der optimalen Behandlung der Adnexitis wurden mit Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) durchgeführt.<sup>11</sup> In beiden Studien wurde Azithromycin initial intravenös alleine oder in Kombination mit Metronidazol und anschließend für fünf bzw. sechs Tage oral verabreicht. Zum Vergleich wurden die Frauen mit einer Kombination aus Doxycyclin plus Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.) oder einer Kombination aus Doxycyclin plus Metronidazol plus Cefoxitin plus Probenecid behandelt. In allen Gruppen lag die klinische Erfolgsrate bei 95% bis 97% der teilnehmenden Frauen. Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen nahm an der Nachuntersuchung nicht teil (78%), dadurch wird die Aussagekraft dieser Studie eingeschränkt.

**ZUSAMMENFASSUNG: Zur Therapie der Adnexitis sind in den vergangenen Jahren zunehmend Chinolone – meist in Kombination mit Metronidazol (CLONT u.a.) oder Clindamycin (SOBELIN u.a.) – angewandt worden. Insbesondere neuere Substanzen, wie Levofloxacin (TAVANIC) oder Moxifloxacin (AVALOX u.a.) erfassen die meisten relevanten Erreger (Chlamydien, Gonokokken, sowie zahlreiche weitere grampositive und gramnegative Bakterienarten), Moxifloxacin ist zusätzlich gegen Anaerobier wirksam. Die Anwendbarkeit als Monotherapeutikum wird jedoch zunehmend limitiert durch die in einigen Regionen erhebliche Resistenzentwicklung der Gonokokken gegen Chinolone. In dieser Hinsicht sind die Cephalosporine, wie zum Beispiel Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) oder Cefotaxim (CLAFORAN u.a.) günstiger zu beurteilen, allerdings fehlt in deren Wirkspektrum die Aktivität gegen Chlamydien. Auch Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) stellt eine Therapieoption dar, es wird in Kombination mit Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.) gegeben. Der Umfang und die Qualität der klinischen Studien zur Therapie der Adnexitis haben in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen; allerdings wurden nur wenige Studien publiziert, in denen eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit vorgesehen war, um die wichtigsten Folgen der akuten Adnexitis, wie Infertilität und chronische Schmerzen zu beurteilen.**

1. ESCHENBACH, D.  
Clin Infect Dis 2007; 44: 961 - 963
2. WALKER, C.K. und WIESENFELD, H.C.  
Clin Inf Dis 2007; 44: S111 - S122
3. CDC (www.cdc.gov)  
MMWR 55 (RR-11): 1 - 94 (4. August 2006)
4. HAGGERTY, C.L. und NESS, R.B.  
Clin Infect Dis 2007; 44: 953 - 960
5. NESS, R.B. et al.  
Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 929 - 937
6. DUNBAR-JACOB, J. et al.  
J Womens Health 2004; 13: 285 - 291
7. PEIPERT, J.F. et al.  
Infect Dis Obstet Gynecol 1999; 7: 138 - 144
8. ARREDONDO, J.L.  
Clin Inf Dis 1997; 24: 170 - 178
9. ROSS, J.D.C. et al.  
Sex Transm Infect 2006; 82: 446 - 451
10. www.ClinicalTrials.gov („pelvic inflammatory disease“)
11. BEVAN, C. et al.  
Int J Med Res 2003; 31: 45 - 54

## Chinolon-resistente Gonokokken

Chinolone, wie zum Beispiel Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), hemmen die bakteriellen Topoisomerasen II (= Gyrase) und IV. Beide Enzyme bestehen aus zwei Untereinheiten, die als Gyr A und B, bzw. Par C und E bezeichnet werden. Durch Mutationen in den entsprechenden Genen können diese Enzyme derart verändert werden, dass Chinolone nicht mehr binden und wirken können. Die Erreger werden damit resistent. Deutliche Steigerungen der Hemmkonzentrationen werden im Allgemeinen erst erreicht, wenn Veränderungen der Aminosäuresequenz in beiden Zielenzymen erfolgt sind. Als Ort der Mutationen konnten bei *N. gonorrhoeae* vor allem die *gyrA* und *parC* Gene erkannt werden. Während bei dem Ausgangsstamm bereits 0,0075 mg/l Ciprofloxacin für eine Hemmung reichen, sind bei den Stämmen mit mehreren Mutationen Konzentrationen von 16 mg/l oder mehr erforderlich, also Konzentrationen, die sich in vivo nicht erreichen lassen.<sup>1</sup>

Gonokokken mit Resistenz gegen Chinolone wurden bereits Anfang der 90er Jahre in asiatischen Ländern beschrieben. Obwohl sie auch frühzeitig in einem Staat der USA (Hawaii) isoliert wurden, empfahlen die US-amerikanischen Gesundheitsbehörden (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) die Behandlung der Gonorrhoe mit Chinolonen von 1993 an. In den USA wird seit 1990 die Empfindlichkeit der Erreger gegen Chinolone kontinuierlich in einem speziellen Überwachungsprogramm verfolgt (GISP = Gonococcal Isolate Surveillance Project). Etwa 6000 Urethraabstriche von erkrankten Männern werden jährlich entsprechend ausgewertet. Die Prävalenz der Chinolon-resistenten *N. gonorrhoeae* lag bis 2001 unter 1%, stieg dann aber kontinuierlich bis auf Werte von über 13% im Jahr 2006 an (s. Abbildung S. 25). In einigen Städten, wie San Diego oder Philadelphia wurden sogar etwa doppelt so hohe Prävalenzen ermittelt. Der rasche Anstieg wird durch die Zahlen aus Philadelphia besonders deutlich: die Prävalenz stieg von 1,2% im Jahr 2004 auf 9,9% (2005) und auf 26,6% im Jahr 2006. Angesichts dieser Entwicklung empfehlen die CDC seit April 2007 nicht mehr die Anwendung von Chinolonen bei Infektionen durch *N. gonorrhoeae*. Mittel der ersten Wahl sind Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a., 1x125-250mg i.m.) oder andere geeignete Cephalosporine. Bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen  $\beta$ -Laktamantibiotika wird Spectinomycin (STANILO, 1x2,0g i.m.) empfohlen. Wirksam ist auch eine Einmaldosis von 2,0g Azithromycin (ZITHROMAX u.a.), die gleichzeitig auch gegen eine Koinfektion mit Chlamydien wirksam ist. Azithromycin

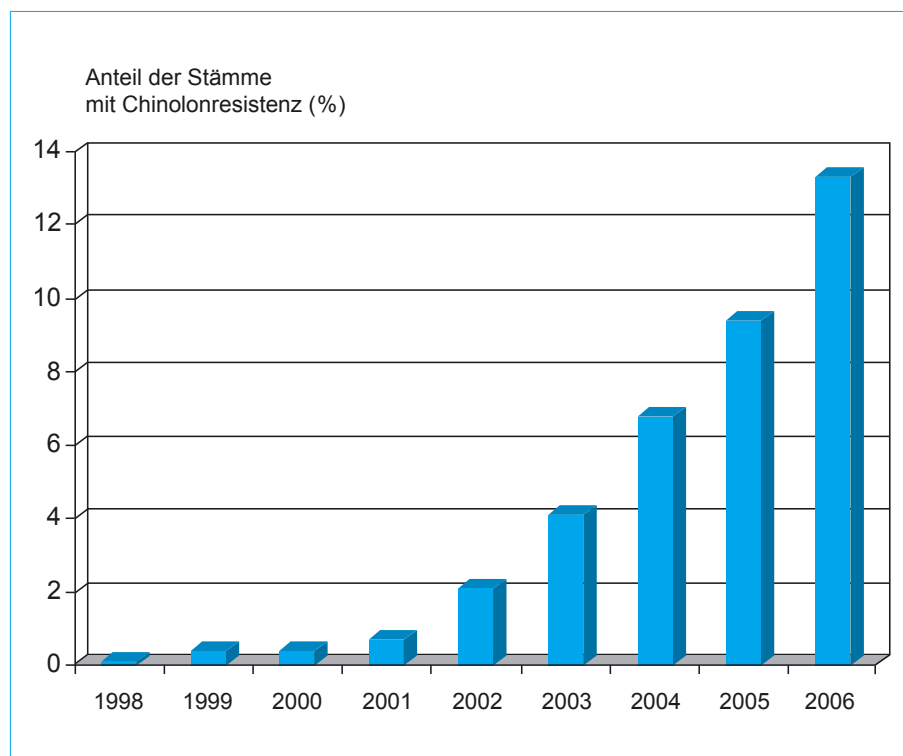


Abb.1: Zunahme der Resistenz von *N. gonorrhoeae* gegen Ciprofloxacin in den USA zwischen 1998 und 2006 „Gonococcal Isolate Surveillance Project“ (GISP) (mod. nach MMWR 2007; 56: 332 - 336; 13. April 2007)

wird aber nicht primär empfohlen, da eine rasche Resistenzentwicklung auch gegen dieses Antibiotikum befürchtet wird.<sup>2,3</sup>

Ähnlich systematisch erhobene Zahlen zur Resistenz der Gonokokken wie in USA liegen aus Deutschland oder anderen europäischen Ländern nicht vor, doch zeigen isolierte Untersuchungen zum Beispiel in Süddeutschland, dass hier mit Chinolonresistenten Gonokokken sogar in noch höherem Ausmaß als in den USA gerechnet werden muss. Aus Österreich wird von einer Prävalenz von fast 60% berichtet, in Frankreich und Spanien liegt die Häufigkeit bei 10%.<sup>3</sup> Die Situation ist also keinesfalls günstiger als in den USA und damit auch für Europa relevant.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Weltweit ist eine zum Teil dramatische Zunahme der Chinolonresistenz bei *N. gonorrhoeae* zu beobachten. Die Behandlung mit Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) oder anderen Chinolonen kann nicht mehr empfohlen werden.**

1. ZHOU, W. et al. Antimicrob Agents Chemother 2004; 42: 5819 - 5824
2. CDC (www.cdc.gov) MMWR 56 (14): 332 - 336 (13. April 2007)
3. NEWMAN, L.M. et al Clin Inf Dis 2007; 44: S84 - S101

## Sepsis

### Aktiviertes Protein C nicht wirksam bei Kindern mit Sepsis

Drotrecogin alpha – ein rekombinantes humanes aktiviertes Protein C (XIGRIS) – ist in über 50 Ländern weltweit für die Therapie der schweren Sepsis beim Erwachsenen zugelassen. In der so genannten RESOLVE- Studie wurden zwischen November 2002 und April 2005 insgesamt 477 Kinder mit Sepsis im Lebensalter zwischen sieben Monaten und 9,4 Jahren eingeschlossen. Die Doppelblindstudie wurde in 104 Studienzentren in insgesamt 18 Ländern durchgeführt. Der Therapiebeginn wurde festgelegt auf weniger als 24 Stunden nach dem Auftreten einer kardiovaskulären und respiratorischen Organdysfunktion bzw. 42 Stunden nach der ersten Dokumentation einer einzelnen Organdysfunktion. In der Verumgruppe erhielten die Kinder aktiviertes Protein C in einer Dosierung von 24 mcg/kg/h über insgesamt 96 Stunden. Die Kontrollgruppe bekam über den gleichen Zeitraum eine Kochsalzinfusion als Placebo. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeitdauer bis zur Beseitigung der einzelnen Organdysfunktionen; sekundäre Endpunkte waren die 28-Tage-Letalität, größere Amputationen und die Verträglichkeit. 477 Patienten wurden in die Studie

aufgenommen, 237 erhielten Placebo und 240 aktiviertes Protein C. Bezüglich der Zeitdauer bis zur Beseitigung der Organdysfunktionen ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen, das gleiche galt auch für die 28-Tage-Letalität (Placebo 17,5 %; Verumgruppe 17,2 %). Die häufigsten Infektionsausgangsherde waren die Lunge, primäre Sepsis, Bauchraum und ZNS. Grampositive Bakterien, insbesondere Staphylokokken, waren die häufigsten Erreger. Bezüglich der Verträglichkeit waren Blutungen die führende Komplikation unter der Verum-Medikation, so traten fünf ZNS-Blutungen unter aktiviertem Protein C auf und nur eine in der Placebo-Gruppe. Während der Infusionsphase sowie bis zum Tag 28 wurden 11 Blutungen in der Verumgruppe versus fünf in der Placebogruppe registriert. Die Gesamtzahl der ernsthaften Blutungskomplikationen war allerdings mit 6,8% in der Placebogruppe und 6,7% in der Verumgruppe nicht unterschiedlich.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Doppelblindstudie bezüglich des Effektes von aktiviertem Protein C (XIGRIS) bei der Therapie von Kindern mit Sepsis konnte keine Wirksamkeit im Vergleich zu der Placebogruppe nachweisen. Insbesondere bei Kindern im Lebensalter unter 60 Tagen wurden vermehrt schwere Blutungskomplikationen unter aktiviertem Protein C beobachtet. Die unterschiedlichen Ergebnisse bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen sind nicht eindeutig zu erklären, vermutet wird eine zu niedrige Dosis des Protein C, wobei möglicherweise eine Dosisorientierung am Protein C-Spiegel sinnvoller wäre als nur am Körpergewicht.**

NADEL, S. et al. Lancet 2007; 369: 836 - 843

### Statine verhindern Sepsis bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen

Als „Statine“ werden Hemmstoffe des Schlüsselenzyms der Cholesterolsynthese, der HMG-CoA Reduktase, bezeichnet. Neben der Wirkung auf den Cholesterolspiegel besitzen Substanzen wie zum Beispiel Simvastatin (ZOCOR u.a.), Pravastatin (MEVALOTIN u.a.) oder Atorvastatin (SORTIS) eine ganze Reihe zusätzlicher Wirkungen, wie zahlreiche experimentelle Studien gezeigt haben. In mehreren Publikationen wurde in den vergangenen Jahren berichtet, dass Statine eine positive Wirkung bei Patienten mit Sepsis haben könnten. Dabei handelte es sich überwiegend um tierexperimentelle Arbeiten oder um retrospektive Studien.<sup>1</sup>



Wissenschaftler am Johns Hopkins Hospital in Baltimore (USA) führten daher eine prospektive Studie bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen durch, in der ein möglicher positiver Einfluss einer Therapie mit Statinen auf das Risiko für eine Sepsis bei diesen Patienten untersucht werden sollte.<sup>2</sup> Zwischen 1995 und 1998 wurden insgesamt 1041 Patienten in 81 Dialysekliniken rekrutiert. Die Beobachtungsperiode endete im Jahre 2005. Anhand von Krankenhausdaten wurde die Häufigkeit der stationären Behandlung wegen einer Bakteriämie oder Septikämie ausgewertet. Insgesamt kam es innerhalb einer im Mittel 3,4-jährigen Beobachtungsphase zu 303 stationären Aufnahmen wegen einer Sepsis. Die Häufigkeit dieser lebensbedrohlichen Erkrankung war bei den Patienten mit Statin-Behandlung statistisch signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe. Die Berechnung ergab eine Häufigkeit von 110 Krankenhausaufnahmen pro 1000 Patienten-Jahre in der Kontrollgruppe gegenüber 41 Einweisungen pro 1000 Patienten-Jahre bei den Patienten mit Statin-Einnahme. Weitere sorgfältige statistische Berechnungen hinsichtlich möglicher Verfälschungen des Ergebnisses führten nur zu einer weiteren Bestätigung des Resultates. Wahrscheinlich sind die immunmodulatorischen Wirkungen der Statine für die beobachtete protektive Wirkung gegenüber bakteriellen Infektionen verantwortlich.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Ergebnisse dieser Beobachtungsstudie unterstreichen ein weiteres Mal die offenbar günstige Wirkung der Statine bei schwerwiegenden bakteriellen Infektionen. Eine randomisierte prospektive Studie könnte noch eindeutiger Hinweise auf den möglichen gezielten Einsatz dieser Medikamente in der Infektiologie erbringen.

1. TERBLANCHE, M. et al.  
Lancet Inf Dis 2007; 7: 358 - 368

2. GUPTA, R. et al.  
JAMA 2007; 297: 1455 - 1464

## Grampositive Erreger

### Daptomycin – welche Kombination erhöht die Aktivität gegen Staphylokokken?

Daptomycin (CUBICIN) ist seit einiger Zeit in Deutschland zugelassen für die Therapie von komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen sowie auch für die Behandlung der *S. aureus*-Bakteriämie.

Ansteigende Hemmkonzentrationen gegen Daptomycin sind inzwischen beschrieben worden, insbesondere bei problematischen grampositiven Erregern. Es war daher von Interesse, mögliche Kombinationen mit diesem Antibiotikum zur Wirkungsverstärkung gegenüber Staphylokokken in vitro zu untersuchen. In so genannten „Time-Kill-Synergy“-Studien wurde die Aktivität von Daptomycin alleine und in Kombination mit Rifampicin (RIFA u.a.) sowie Gentamicin (REFOBACIN u.a.) gegen 50 *S. aureus*-Stämme mit unterschiedlicher Empfindlichkeit gegen Daptomycin analysiert. Die 50 Staphylokokkenstämme setzten sich zusammen aus sechs VISA-Stämmen, drei VRSA-Stämmen, neun Methicillin-sensitiven-*S. aureus*-Stämmen und 32 MRSA-Stämmen. 20 dieser MRSA-Stämme waren von ambulant erworbenen Infektionen isoliert, 12 waren nosokomialer Herkunft. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) für Daptomycin bewegten sich bei allen Stämmen durchweg zwischen 0,25 bis 1 mg/l, nur bei den sechs VISA-Stämmen lagen diese Werte mit 2-8 mg/l höher. Rifampicin zeigte MHK-Werte zwischen 0,008 und > 128 mg/l, wobei insbesondere bei den Vancomycin-intermediär bzw. -resistenten *S. aureus*-Stämmen hohe MHK-Werte beobachtet wurden. Auch bei Gentamicin lag eine große Streubreite der MHK-Werte zwischen 0,5 bis > 1000 mg/l vor. In der Kombination zeigte Daptomycin in subinhibitorischen Konzentrationen mit Gentamicin – ebenfalls in subinhibitorischen Konzentrationen – bei 34 der 50 Stämme (68%) eine synergistische Wirkung. Derartige Kombinationswirkungen wurden nicht zwischen Daptomycin und Rifampicin beobachtet, nur ein einziger Vancomycin-intermediär-sensibler *S. aureus*-Stamm zeigte eine synergistische Wirkung in dieser Kombination.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In diesen in vitro-Studien konnte für die Kombination von Daptomycin (CUBICIN) mit Gentamicin (REFOBACIN u.a.) über 24 Stunden ein signifikanter synergistischer Effekt nachgewiesen werden. Wegen der Zunahme der Daptomycin-Hemmwerte, insbesondere bei so genannten VISA-Stämmen, könnte diese Kombination auch klinisch in Zukunft an Bedeutung gewinnen.

CREDITO, K. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 1504 - 1507

### Aktivität von Linezolid gegen seltene grampositive Erreger

Linezolid (ZYVOXID) wird vorwiegend eingesetzt gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA)

sowie Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) und betahämolisierende Streptokokken. Bisherige Postmarketingstudien haben sehr wenige resistente Stämme gegenüber Linezolid nachgewiesen. In der vorliegenden Studie wurde die in vitro-Aktivität von Linezolid gegenüber 3251 eher selten isolierten grampositiven Erregern, zusammengesetzt aus insgesamt 32 unterschiedlichen Spezies, analysiert. Folgende Keimspezies wurden untersucht: *Aerococcus* Spezies (22), *Bacillus* Spezies (202), *Corynebacterium* Spezies (342), Enterokokken (378), *Listeria monocytogenes* (137), *Micrococcus luteus* (29), *Rothia musilaginosa* (18), betahämolisierende Streptokokken (keine A oder B Gruppen/865) und Viridans-Streptokokken (1258). Gegenüber sämtlichen Stämmen wurde eine hohe Aktivität mit einem MHK<sub>50</sub> Bereich zwischen 0,25 und 2 mg/l registriert, der MHK<sub>90</sub> Bereich bewegte sich ebenfalls zwischen 0,25 und 2 mg/l. Nur ein Keim – ein Viridans-Streptococcus, *S. oralis* – erwies sich als resistent.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Diese umfangreiche in vitro-Untersuchung dokumentiert das breite antibakterielle Spektrum von Linezolid (ZYVOXID) gegen alle – auch seltene – grampositive bakterielle Erreger. Die Autoren betonen, dass die in vitro-Testung von Linezolid nur mittels validierter Testmethoden erfolgen sollte, um nicht falsche Resistenzergebnisse zu berichten.

JONES, R.N. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2007;  
51: 1491 - 1493

## Resistenz

### Resistenz von Pneumokokken in der Postvakzinations-Ära

Die Einführung der konjugierten 7-valenten Pneumokokken-Vakzine (PREVENAR) in den USA vor einigen Jahren hat zu einer deutlichen Verminderung von Infektionen durch Penicillin-resistente Pneumokokken geführt. Es existiert allerdings die Befürchtung, dass diese Verminderung der antibiotischen Resistenz möglicherweise bald verschwinden könnte durch die Zunahme von Pneumokokken, die nicht in der Vakzine enthalten sind. Um diese Fragestellung zu analysieren, wurden Pneumokokken-Isolate aus nasopharyngealen Kulturen von Kindern in zwei unterschiedlichen Zeitperioden verglichen. Mittels moderner Serotypisierungsmethoden wurden 126 Pneumokokkenstämme aus dem Jahre 2001 vor Einführung der konjugierten Pneumokokkenvakzine und 222 Stämme aus den

Jahren 2003 bis 2004 untersucht. Die Verteilung der Serotypen in den beiden Zeitperioden unterschied sich signifikant, nur 27 der insgesamt 119 verschiedenen Serotypen waren während beider Zeitperioden vorhanden. Die Prävalenz der Serotypen 19A und 35B sowie der Serogruppe 15 stieg signifikant zwischen 2001 und 2004 an, wobei die Serotypen mit einer primären Penicillinresistenz vorwiegend für diesen Anstieg verantwortlich waren. So waren acht von neun Sequenztypen des Serotyps 19A nicht im Jahre 2001 vorhanden, konnten aber im Jahre 2004 nachgewiesen werden und wiesen eine Penicillinresistenz auf.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In der Postvakinationsära der konjugierten Pneumokokkenvakzine ist eindeutig ein Anstieg von Pneumokokken-Serotypen zu verzeichnen, die nicht in der Vakzine enthalten sind und eine vermehrte Penicillinresistenz aufweisen. Einschränkend muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass die hier vorgelegte Studie nur kolonisierende Keime untersucht hat, deren Bedeutung für die Induktion von Infektionen nicht klar ist. Sollte allerdings dieser Anstieg von auch Penicillin-resistenten Pneumokokken-Serotypen weiter fortschreiten, könnte der Effekt der konjugierten Vakzine in Zukunft schnell eingeschränkt werden.

HANAGE, W.P. et al.  
J Infect Dis 2007; 195: 347 - 352

### Chinolon-resistente Tuberkuloseerreger in asiatischen Ländern

Aufgrund ihrer guten Aktivität gegen *M. tuberculosis* haben Chinolone in den vergangenen Jahren auch eine zunehmende Bedeutung bei der Behandlung von Patienten mit Tuberkulose erlangt. Dies gilt vor allem bei Patienten, die mit mehrfach resistenten Stämmen infiziert sind, und die mit den üblichen Antituberkulotika, wie Isoniazid (INH u.a.) und Rifampicin (RIFA u.a.) nicht mehr behandelt werden können. In Taiwan wurden insgesamt 420 Stämme des Erregers in den Jahren 2004 und 2005 hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegen diverse Tuberkulosemittel untersucht. Resistenz gegen Isoniazid bestand bei 12% der Stämme, 6% waren gegen Rifampicin resistent. Eine Multiresistenz wurde bei 5% der Stämme beobachtet. Etwa 97% der Stämme waren gegen Chinolone empfindlich, Moxifloxacin (AVALOX u.a.) zeigte in vitro eine deutlich höhere Aktivität als die anderen untersuchten Chinolone. Nur 10 von 420 Stämmen wurden bei einer Konzentration von 0,5mg Moxifloxacin/l nicht erfasst,

bei Ciprofloxacin traf dies auf mehr als die Hälfte der Stämme zu. Insgesamt zeigten 14 Stämme Resistenz gegenüber wenigstens einem der untersuchten Chinolone. Fünf Stämme wiesen Mutationen im *gyrA* Gen auf, einer im *gyrB* Gen; bei den übrigen Stämmen wurden keine Veränderungen in den Gyrasegenen gefunden.<sup>1</sup> Eine Publikation aus Hongkong weist darauf hin, dass bei Stämmen mit Mehrfachresistenzen häufig auch eine Resistenz gegen Chinolone besteht. Von 250 untersuchten Stämmen waren 85% der Isolate mindestens gegen Isoniazid und Rifampicin resistent, 28% der Stämme wiesen eine Resistenz gegen Ofloxacin auf.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Chinolon-resistente Stämme von *M. tuberculosis* sind in asiatischen Ländern, wie zum Beispiel Taiwan, noch selten. Untersuchungen aus Hongkong zeigen jedoch, dass insbesondere bei mehrfachresistenten Stämmen auch mit Resistenz gegen Chinolone gerechnet werden muss.

1. WANG, J.-Y. et al.  
J Antimicrob Chemother 2007; 59: 860 - 865
2. CHAN, R.C.Y. et al.  
J Antimicrob Chemother 2007; 59: 866 - 873

## Pilzinfektionen

### Posaconazol in der Pilzprophylaxe bei neutropenischen Patienten

Invasive Pilzinfektionen sind unverändert eine häufige Ursache für einen tödlichen Verlauf bei Patienten mit Neutropenien. Die Letalität dieser Infektionen liegt nach Literaturangaben bei 40-50% bei invasiven *Candida*- oder *Aspergillus*infektionen und ist mit 70% und mehr bei Infektionen durch *Zygomyceten* noch höher. Eine Prophylaxe bei der Chemotherapie dieser leukämischen Patienten gehört zur therapeutischen Strategie, da die Diagnose einer invasiven Pilzinfektion häufig verzögert oder schwierig ist und eine erst spät einsetzende antifungale Therapie die Letalität erhöht. Posaconazol (NOXAFIL) ist ein neues orales Azolderivat mit einem breiten Spektrum gegen Pilze, insbesondere *Candida*, *Aspergillus* und *Zygomyceten* (vgl. [www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen](http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen)). In einer randomisierten multizentrischen Studie wurden insgesamt 304 Patienten mit einer verlängerten neutropenischen Phase vergleichend hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Posaconazol (298 Patienten) gegenüber Fluconazol (DIFLUCAN u.a.; 240 Patienten) oder Itraconazol (SEMPERA u.a. 58 Patienten) untersucht. Die Patienten

erhielten entweder 200 mg Posaconazol dreimal täglich oder einmal täglich 400 mg Fluconazol oder zweimal 200 mg Itraconazol täglich oral verabreicht. Die Antimykotikaprophylaxe wurde jeweils zu Beginn des einzelnen Chemotherapiezyklus begonnen und wurde fortgesetzt bis zur Beseitigung der Neutropenie bzw. bis zu 12 Wochen nach der Randomisierung. Eine gesicherte bzw. sehr wahrscheinliche invasive Pilzinfektion wurde bei sieben Patienten (2%) unter der Posaconazol-Prophylaxe und bei 25 Patienten (8%) in der Kontrollgruppe beobachtet, dieser Unterschied war statistisch signifikant. Signifikant weniger Patienten in der Posaconazol-Gruppe entwickelten eine invasive Aspergillose (1% versus 7%,  $p < 0,001$ ). Auch die Letalität zeigte Unterschiede mit 16% während der Studienperiode für Posaconazol und 22% in der Vergleichsgruppe ( $P = 0,048$ ). Schwerwiegende Unverträglichkeitsreaktionen mit möglichem oder wahrscheinlichem Zusammenhang zur Studienmedikation wurden bei 19 Patienten (6%) in der Posaconazol-Gruppe berichtet und bei sechs Patienten (2%) in der Vergleichsgruppe ( $P = 0,01$ ).

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Prophylaxe mit Posaconazol (NOXAFIL) bei neutropenischen Patienten im Rahmen der Chemotherapie einer Leukämie war wirksamer als die Gabe von Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) oder Itraconazol (SEMPERA u.a.) in der Prävention von invasiven Pilzinfektionen.

CORNELY, O.A. et al.  
N Engl J Med 2007; 356: 348 - 359

### Liposomales Amphotericin B bei Aspergillose – optimierte Behandlung durch höhere Dosierung?

Invasive Pilzinfektionen stellen trotz neuer Therapieoptionen nach wie vor ein erhebliches Morbiditätsrisiko für die betroffenen Patienten dar [vgl. ZCT 2007; 28 (1): 1- 4]. Neben der Frage nach der am besten wirksamen Substanz, ist in vielen Fällen auch die Frage nach der optimalen Dosierung nicht geklärt. Klinische Studien zu dieser Thematik sind aufwändig und es vergehen oftmals fünf oder mehr Jahre vom Beginn der Studie bis zur Veröffentlichung der Ergebnisse. Dies gilt auch für die jetzt publizierten Daten einer Doppelblindstudie, in der die Dosierung des liposomalen Amphotericin B (AMBISOME) überprüft wurde.<sup>1,2</sup> Die Studie wurde an 201 Patienten mit einer systemischen, ganz überwiegend pulmonalen *Aspergillus*-Infektion aus insgesamt zehn Ländern in Europa und Australien durchgeführt. Alle erhielten das Antimykotikum in einer Dosierung von 3mg/kg Körperge-



wicht, 94 Patienten erhielten das Präparat jedoch initial für 14 Tage in einer Dosierung von 10mg/kg Körpergewicht. Bei fast allen Patienten bestand eine maligne hämatologische Erkrankung, drei von vier Patienten waren zu Beginn der Therapie neutropenisch. Ein günstiges Ansprechen der intravenösen Behandlung war bei 50% (3mg/kg) bzw. 46% (initial 10mg/kg) der Patienten zu verzeichnen, nach drei Monaten lebten noch 72% bzw. 59% der Patienten. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Die Verträglichkeit war allerdings bei den Patienten mit der höheren Dosierung signifikant schlechter. Zu einem Anstieg des Kreatinins als Ausdruck einer nephrotoxischen Reaktion kam es bei 10% (3mg/kg) bzw. 27% (10mg/kg) der Patienten. Auch eine Hypokaliämie war in der Gruppe mit hoher Dosierung signifikant häufiger.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Durch Erhöhung der Dosierung von liposomalem Amphotericin B (AMBISOME) auf 10mg/kg Körpergewicht lässt sich bei Patienten mit pulmonaler Aspergillus-Infektion kein besseres Behandlungsergebnis erreichen als mit der üblichen, deutlich niedrigeren Dosierung. Bei höherer Dosierung kam es dagegen zu einer signifikant schlechteren Verträglichkeit.

1. ANAISSIE, E.J.  
Clin Infect Dis 2007; 44: 1298 - 1306
2. CORNELLY, O.A. et al.  
Clin Infect Dis 2007; 44: 1289 - 1297

### Voriconazol-Pharmakokinetik der zerkleinerten Tablette

Voriconazol (VFEND) ist bekanntlich ein Triazolderivat zur Behandlung von invasiven Pilzinfektionen (vgl. [www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen](http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen)). Die Substanz ist vorwiegend verfügbar als intravenöse Formulierung, wobei diese als Lösungsmittel Cyclodextrinnatrium enthält. Bei Patienten mit mittelgradiger und stärker eingeschränkter Nierenfunktion (Creatininclearance < 50ml/min) sollte wegen der Kumulation des Cyclodextrins kein intravenöses Voriconazol verabreicht werden. Als orale galenische Form stehen Tabletten und in einigen Ländern auch Suspensionen zur Verfügung. Zur Applikation durch Sonden bei Intensivpatienten oder auch bei Patienten mit Schwierigkeiten, die Tabletten zu schlucken, können theoretisch auch zermörserte bzw. zerkleinerte Voriconazol-Tabletten appliziert werden. In der vorliegenden Studie aus North Carolina in den USA wurde bei 20 Freiwilligen untersucht, wie weit die zermörserte Voriconazol-Tablette

in ihrem pharmakokinetischen Verhalten der normalen Tablettenformulierung entsprach. In einer Überkreuz-Studie erhielten die Probanden entweder die Tablette oder die zermörserte Form in einer Dosierung von 400mg alle 12 Stunden am ersten Tag oral gefolgt von 200mg alle 12 Stunden über 5,5 Tage. Die wesentlichen pharmakokinetischen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Applikationsformen. Die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve lag bei 9,793ng x h/ml für die zermörserte Tablette und bei 11,164ng x h/ml für die normale Tablette. Auch die mittleren Serumspitzenkonzentrationen im steady-state lagen mit 2,584ng/ml für die normale Tablette gegenüber 2,431ng/ml für die zermörserte Tablette im äquivalenten Bereich. Der einzige Unterschied im kinetischen Verhalten bestand darin, dass die zermörserte Tablette schneller resorbiert wurde mit einem medianen Serumspitzenwert schon nach 0,5 Stunden im Vergleich zu 1,5 Stunden mit der normalen Tablette. Bei den Unverträglichkeitsreaktionen in beiden Applikationsformen standen visuelle Störungen im Vordergrund, die jedoch in keinem Fall zum Behandlungsabbruch führten.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die vorgelegte Vergleichsstudie zwischen einer normalen Tablette Voriconazol (VFEND) und einer zermörserten bzw. einer zerkleinerten Tablette ergab eine Bioäquivalenz bezüglich der Resorption beider Applikationsformen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder auch bei Patienten mit Schwierigkeiten der Aufnahme der normalen Tablette kann daher durchaus die zermörserte Tablette verabreicht werden.

ASHLEY, E.S.D. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2007;  
51: 877 - 880

## Prävention

### Influenza-Vakzination schützt vor letalem Verlauf einer Pneumonie

Eine Influenza-Vakzination schützt bekanntlich vor Erkrankungssymptomen und reduziert auch die Letalität bei Risikopatienten bei einer allfälligen Influenza-Infektion. Eine Verminderung des Schweregrades von bakteriellen Atemwegsinfektionen wurde ebenfalls mit einer Influenza-Vakzination in Verbindung gebracht und würde bei Bestätigung einen bedeutsamen zusätzlichen Effekt der Influenza-Vakzination darstellen. Dieser Frage wurde in einer Studie in Nordamerika mittels Auswertung einer umfangreichen Datenbank nachge-

gangen. Analysiert wurden die Daten der Monate November bis April in den Jahren 1999 bis 2003. Insgesamt 17393 Erwachsene wurden in dieser Zeit mit einer ambulant erworbenen Pneumonie stationär behandelt, von denen 1590 (19%) eine gesicherte Influenza-Vakzination in der laufenden oder der vorangegangenen Saison erhalten hatten. Patienten mit einer Vakzination waren signifikant seltener von einem letalen Verlauf ihrer Pneumonie betroffen im Vergleich zu Patienten ohne eine Impfung (OR 0,30; 95% Konfidenzintervall 0,22 bis 0,41). Diese eindrucksvollen Effekte blieben auch bestehen nach der statistischen Adjustierung bezüglich Grunderkrankungen und zusätzlicher Pneumokokken-Vakzinationen (OR 0,61).

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Eine vorangegangene Influenza-Vakzination schützt offensichtlich vor einem schweren letalen Verlauf einer Pneumonie bei hospitalisierten Patienten während der Influenza-Wintersaison. Diese Resultate sollten durch weitergehende prospektive Studien bestätigt werden und würden bei positivem Ergebnis den Wert der Influenza-Vakzination weiter deutlich machen.

SPAUDE, K.A. et al.  
Arch Intern Med 2007; 167: 53 - 59

## Mittel der Wahl

### Therapie des multiresistenten Typhus

Salmonella enterica, Subspezies enterica Serotyp typhi, wird zusammen mit anderen Salmonellen verantwortlich gemacht für jährlich 27 Mio. Infektionen weltweit mit über 200.000 tödlichen Verläufen. Multi-resistente Stämme von S. enterica Serovar typhi sind resistent gegenüber Chloramphenicol (PARAXIN u.a.), Cotrimoxazol (EUSAPRIM u.a.) und Ampicillin (BINOTAL u.a.); diese Stämme finden sich endemisch in vielen asiatischen Ländern. Cephalosporine mit erweitertem antibakteriellem Spektrum und Fluorchinolone sind in diesen Ländern häufig Mittel der Wahl. Allerdings ist gegenüber Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) sowie Ofloxacin (TARIVID u.a.) inzwischen eine deutliche Resistenzentwicklung in diesen Ländern zu beobachten. Bei der Testung sind diese Stämme häufig noch Ciprofloxacin-sensibel, aber im üblichen Blättchentest resistent gegenüber Nalidixinsäure (in Deutschland nicht im Handel). Derartige Stämme können bis zu 75% in den asiatischen Ländern nachgewiesen werden und führen zu einem therapeutischen Misserfolg mit einem Fluorchinolon. Welche anderen



Therapiemöglichkeiten bestehen, wurde in einer prospektiven randomisierten Studie in Vietnam bei insgesamt 241 Patienten mit nachgewiesenem Typhus analysiert. Die Mehrzahl der Patienten (137) hatten positive Salmonellenkulturen sowohl im Blut wie auch im Knochenmark, nur 40 von 161 (24,8%) wiesen positive Stuhlkulturen auf. 81 Patienten erhielten Ofloxacin in einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht täglich über sieben Tage, 80 Patienten erhielten Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) in einer Dosis von 10 mg/kg täglich über sieben Tage und 81 Patienten wurden einer dritten Gruppe zugeordnet mit einer kombinierten Therapie aus Ofloxacin (15 mg/kg täglich für sieben Tage) zusammen mit Azithromycin (10 mg/kg täglich für drei Tage). In der überwiegenden Mehrzahl der Patienten handelte es sich um Kinder, das mittlere Lebensalter betrug 8,8 bis 10,5 Jahre in den drei Behandlungsgruppen, die mittlere Zeitdauer des Fiebers vor der Krankenhauseinweisung lag bei 9,2 bis 9,6 Tagen. Zwischen 85 bis 90% der untersuchten Stämme waren multiresistent, eine Nalidixinsäureresistenz bestand bei 89 bis 98%. Von den 241 Patienten konnten letztlich 187 ausgewertet werden. Die klinischen Erfolgsraten lagen bei 64% unter einer Ofloxacintherapie, bei 76% in der Kombination aus Ofloxacin plus Azithromycin und in 82% bei Azithromycin alleine. Die Zeit bis zur Entfieberung lag bei Azithromycin im Mittel bei 5,8 Tagen, in der Kombination von Ofloxacin plus Azithromycin bei 7,1 Tagen und mit Ofloxacin bei 8,2 Tagen. Positive Stuhlkulturen unmittelbar nach Beendigung der antibiotischen Therapie wurden bei 19,4% der Patienten nach einer Ofloxacinbehandlung, in 6,5% bei den Patienten mit einer kombinierten Therapie und in 1,6% unter der Azithromycingabe nachgewiesen. Diese Unterschiede waren hochsignifikant. Die Verträglichkeit war insgesamt gesehen gut, selbstlimitierende gastrointestinale Unverträglichkeiten wurden von einer geringen Anzahl von Patienten berichtet, führten jedoch bei keinem Patienten zum Abbruch der Therapie. Drei Patienten, jeweils einer in den drei Behandlungsgruppen, klagten über Gelenksbeschwerden, die jedoch spontan sistierten.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser Doppelblindstudie zur Behandlung des multiresistenten Typhus erwies sich eine siebentägige Therapie mit Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) als wirksamer im Vergleich zu Ofloxacin (TARIVID u.a.) sowie auch zu einer Kombination aus diesen beiden Substanzen mit nur dreitägiger Einnahme von Azithromycin und reduzierter Dosierung von Ofloxacin.**

PARRY, C.M. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 819 - 825

## Pharmamarkt

### FDA-Zulassung für die erste Vakzine gegen Influenza H5N1

Am 17. April 2007 kündigte die FDA die Zulassung der ersten Vakzine für den Menschen gegen das H5N1 Influenzavirus an. Bisher sind weltweit 300 Menschen an einer Infektion durch H5N1 erkrankt und mehr als die Hälfte dieser Patienten sind verstorben. Da die Epidemie mit H5N1 schon seit 1997 bekannt ist und sich vorwiegend in Geflügel ausgebreitet hat, soll die neue Vakzine dann eingesetzt werden, wenn es zu einer epidemischen Ausbreitung dieses Virus von Mensch zu Mensch kommt. Der Zeitpunkt und das Ausmaß einer Influenza-Pandemie sind nicht eindeutig einzuschätzen, aber die Gefahr einer derartigen globalen Pandemie wird als außerordentlich hoch und realistisch eingeschätzt. Das Impfvirus wurde bei einem infizierten Patienten gewonnen; die Vakzine soll bei Personen zwischen 18-65 Jahren eingesetzt werden, die ein erhöhtes Risiko einer Exposition gegenüber dem H5N1 Influenzavirus aufweisen. Der Vakzinationsablauf besteht aus zwei intramuskulären Injektionen, die im Abstand von einem Monat verabreicht werden. Der Hersteller dieser Vakzine (SANOFI PASTEUR) wird diesen Impfstoff nicht kommerziell vertreiben; der Impfstoff ist von der amerikanischen Regierung aufgekauft worden, um diesen im Falle einer Pandemie über staatliche Gesundheitseinrichtungen zu verteilen.

FDA News - 17.04.2007

### Einschränkung der Indikation für Telithromycin

In einem „Rote Hand Brief“ vom 30.03.2007 wurden wichtige Informationen zur Einschränkung der Indikationen, sowie zu den Gegenanzeigen und Sicherheitsmaßnahmen bei der Therapie mit Telithromycin (KETEK 400mg) mitgeteilt. Hintergrund hierfür sind im Januar 2007 vorgelegte Unterlagen der Fa. Sanofi Aventis bei dem Ausschuss für Humanarzneimittel der europäischen Zulassungsbehörde (EMA). Auf der Basis dieser Datenlage wurde eine unbeschränkte Indikation für Telithromycin nur noch bei der leichten bis mittelschweren ambulant erworbenen Pneumonie bei Patienten ab 18 Jahren akzeptiert; eine Therapie der akuten Exazerbation einer chronischen Bronchitis und auch der akuten Sinusitis sollte mit Telithromycin nur bei gegenüber Betalaktam- und/oder Makrolid-resistenten Erregern erfolgen. Als Gegenanzeige

wurde neu die Kontraindikation bei Patienten mit Myasthenia gravis eingeführt (vgl. ZCT 2007 (1); 28: 10). Darüber hinaus wurde unter besonderen Warnhinweisen darauf hingewiesen, dass die Substanz Sehstörungen verursachen kann, insbesondere durch eine Verlangsamung der Fähigkeit, die Brechkraft der Linse zu erhöhen oder zu verringern; die Sehstörungen umfassen verschwommenes Sehen, Akkomodationsstörungen und Doppelsehen. Aus diesem Grunde wird empfohlen, Telithromycin vor der Nachtruhe einzunehmen, um die möglichen Folgen dieser Sehstörung und eines möglichen Bewusstseinsverlustes zu begrenzen.

Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass sehr selten auch schwerwiegende Leberreaktionen unter der Therapie mit Telithromycin beobachtet wurden. Patienten mit Leberfunktionsstörungen in der Anamnese sollten daher nicht mit dieser Substanz behandelt werden.

Rote Hand Brief  
Sanofi Aventis 30.03.2007

## Nebenwirkungen

### Daptomycin-induzierte eosinophile Pneumonie

Eine eosinophile Pneumonie als unerwünschte Wirkung von Arzneimitteln ist selten, obwohl etliche Medikamente als potenzielle Auslöser bekannt sind. Zu diesen Stoffen gehören u.a. ACE-Inhibitoren,  $\beta$ -Blocker sowie einige Antibiotika.<sup>1</sup> Ärzte aus Kentucky (USA) berichteten über einen 60-jährigen Patienten, der mit Daptomycin (CUBICIN) behandelt wurde und eine eosinophile Pneumonie als Nebenwirkung dieser Therapie entwickelte. Bei kardialer Vorschädigung war der Patient bereits Jahre zuvor mit Cefazolin (CEFAZOLIN u.a.) wegen einer Staphylokokken-Endokarditis behandelt worden. Dabei kam es zu einer Überempfindlichkeitsreaktion mit Fieber, Hautausschlag und interstitieller Nephritis. Angesichts dieser Vorgeschichte wurde er bei einer weiteren Endokarditis zwei Wochen lang mit Daptomycin behandelt. Während es initial zu einer Besserung gekommen war, verschlechterte sich sein Zustand später akut mit einer pulmonalen Symptomatik. Die Behandlung wurde zunächst mit Vancomycin (VANCOMYCIN ratiopharm u.a.) und Aztreonam (AZACTAM u.a.) fortgesetzt und acht Tage später – aufgrund der Resistenzlage des Erregers – wieder auf Daptomycin umgestellt. Innerhalb von vier Stunden entwickelte sich nun eine akute Symptomatik mit Fieber, Schüttelfrost und respiratorischem Versagen, so dass eine Intubation und Beatmung notwendig wurde. Nachdem eine weitergehende Diagnostik

inklusive Bronchoskopie und bronchoalveolärer Lavage die Diagnose „eosinophile Pneumonie“ ermöglichte, wurde das Antibiotikum sofort abgesetzt und der Patient erhielt eine hoch dosierte Therapie mit Glukokortikoiden. Der Zustand besserte sich innerhalb eines Tages, eine Extubation erfolgte nach drei Tagen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Daptomycin (CUBICIN) kann ebenso wie zahlreiche andere Arzneistoffe zu einer eosinophilen Pneumonie führen. Weitere Erfahrungen sind notwendig, um Aussagen über die Höhe des Risikos zu machen. Eine entsprechende Wachsamkeit bei der Behandlung mit dem Antibiotikum ist sicher empfehlenswert.**

1. SOLOMON, J. und SCHWARZ, M.  
Semin Respir Crit Care, ed 2006; 27: 192 - 197
2. HAYES, D. et al.  
J Infection 2007; 54: e211 - e213

### Thrombozytopenie nach Vancomycin

Insgesamt sind bisher etwa 30 bis 40 Arzneistoffe identifiziert worden, die zu einer Arzneimittel-verursachten, immunologisch-bedingten Thrombozytopenie führen können. Bekannte Auslöser dieser unerwünschten Wirkung sind zum Beispiel Chinin (div. Warenzeichen), Heparin (div. Warenzeichen) oder Antagonisten des Glykoproteins IIb/IIIa, wie Abciximab (REOPRO). Die Beispiele gelten jeweils für drei verschiedene Formen der unerwünschten Wirkung, die sich in den zugrunde liegenden immunologischen Vorgängen unterscheiden.<sup>1</sup> Eine Thrombozytopenie als unerwünschte Wirkung einer Therapie mit Vancomycin (VANCOMYCIN ratiopharm u.a.) ist bisher nur in wenigen Publikationen beschrieben worden. Es kann jedoch angenommen werden, dass diese Komplikation oftmals übersehen wird, weil das Antibiotikum häufig bei Patienten mit Sepsis angewandt wird, die auch mit Heparin behandelt werden. Sowohl eine Sepsis als auch Heparin sind als häufige Ursachen einer Thrombozytopenie bekannt.

Über die Pathogenese einer Vancomycin-verursachten Thrombozytopenie ist wenig bekannt. Ärzte in den USA untersuchten daher, welche Rolle Vancomycin-abhängige Antikörper in diesem Zusammenhang spielen.<sup>2</sup> Die Autoren charakterisierten Vancomycin-abhängige plättchenreaktive Antikörper bei Patienten, die während eines Zeitraums von fünf Jahren wegen eines klinischen Verdachts auf Vancomycin-induzierte Thrombozytopenie zu Tests überwiesen worden waren. Arzneimittel-

abhängige, plättchenreaktive Antikörper der IgG-Klasse, der IgM-Klasse oder aus beiden Klassen wurden bei insgesamt 34 Patienten festgestellt, für 29 dieser Patienten standen auch weitere klinische Daten zur Verfügung. Der mittlere Nadir der Thrombozytenzahl bei diesen Patienten betrug 13.600/ $\mu$ l Blut. Schwere Blutungen traten bei etwa jedem dritten Patienten auf. Die Thrombozytopenie war reversibel bei allen 26 überlebenden Patienten nach Absetzen des Antibiotikums. Unter pathogenetischen Aspekten entsprach diese Form der Thrombozytopenie jenen Reaktionen, wie sie durch Chinin verursacht werden können. Über die Häufigkeit dieser schwerwiegenden Nebenwirkung lässt sich aus den Daten dieser Studie leider keine Angabe

machen, da nicht bekannt ist, wie viele Patienten insgesamt mit Vancomycin behandelt worden waren.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Vancomycin (VANCOMYCIN ratiopharm u.a.) kann eine Immunthrombozytopenie und schwere Blutungen verursachen. Es muss angenommen werden, dass diese Nebenwirkung im klinischen Alltag häufig nicht als Vancomycin-verursacht erkannt wird, da andere Ursachen für Thrombozytopenien in Frage kommen.**

1. WARKENTIN, T.E. et al.  
N Engl J Med 2007; 356: 891 - 893
2. DRYGALSKI, A. et al.  
N Engl J Med 2007; 356: 904 - 910

### 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. Jahresbezugpreise für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen 36,- Euro, für Studenten und Pensionäre 27,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 66,- 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

- 36,- Euro
- 27,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- 66,- Euro für Mehrfachleser
- 48,- 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](mailto:redaktion@zct-berlin.de) (schriftl. Widerruf ist innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!