

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Januar/Februar 2009 - 30. Jahrg

Übersicht

Mehr Resistenz, weniger Antibiotika

Erneut hat die amerikanische Gesellschaft für Infektiologie auf ein sehr bedeutsames und dringliches Problem aufmerksam gemacht: Die Zunahme resistenter bakterieller Infektionserreger und die beunruhigende Situation, dass immer weniger neue wirksame antiinfektive Pharmaka entwickelt und registriert werden.¹ Unter dem Titel „bad bugs, no drugs: no ESKAPE!“ wird darauf hingewiesen, dass inzwischen nicht nur resistente grampositive und gramnegative Bakterien in der Klinik nachzuweisen sind, sondern dass derartige Infektionserreger auch außerhalb des Krankenhauses zu problematischen Infektionen führen. Unter dem Begriff „ESKAPE“ werden die sechs besonders kritischen Erreger subsummiert – Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa und Enterobacter Spezies – diese Erreger verursachen im Augenblick die meisten Krankenhausinfektionen in den USA und entziehen sich häufig einer wirksamen antibakteriellen Behandlung.²

Daten aus internationalen Surveillance-Studien zeigen den schnellen Anstieg von Infektionen durch Methicillin-resistente S. aureus (MRSA), Vancomycin-resistente E. faecium (VRE) und Fluorchinolon-resistente P. aeruginosa. Mehr Patienten in den USA-Krankenhäusern sterben inzwischen an MRSA-Infektionen als an HIV/AIDS und Tuberkulose zusammen. Darüber hinaus werden panresistente Erreger nachgewiesen, wobei insbesondere Acinetobacter Spezies, multiresistente P. aeruginosa sowie Carbapenem-resistente Klebsiella Spezies und E. coli betroffen sind.^{3,4} Die therapeutischen Möglichkeiten bei Infektionen mit diesen multiresistenten Erregern sind so erheblich eingeschränkt, dass die behandelnden Ärzte gezwungen werden, ältere und zuvor nicht akzeptierte Substanzen, wie Colistin (in Deutschland zur systemischen Therapie nicht im Handel), bei derartigen Infektionen einzusetzen. Diese Antibiotika weisen eine signifikante Toxizität auf und

Inhalt

1/2009

| | |
|--|------------|
| Übersicht | |
| – Mehr Resistenz, weniger Antibiotika | Seite 1-2 |
| Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (31) | |
| – Bordetella pertussis | Seite 3 |
| HIV-Therapie | |
| – 25 zugelassene antiretrovirale Substanzen | Seite 4 |
| – QT-Verlängerung durch antiretrovirale Therapie? | Seite 5 |
| Neueinführung | |
| – Etravirin | Seite 5-6 |
| Influenza | |
| – Derzeitige Epidemiologie und Resistenz | Seite 6-7 |
| Herpesinfektionen | |
| – Valaciclovir bei Fazialisparese? | Seite 7 |
| Pneumokokken-Vakzine | |
| – Verminderte Letalität der invasiven Pneumokokken-Infektionen | Seite 7 |
| – Serotypen-Replacement zunehmend | Seite 7-8 |
| Staphylokokken-Therapie | |
| – Flucloxacillin-haltige Kombinationen sinnvoll? | Seite 8 |
| – Flucloxacillin und Hepatotoxizität | Seite 8-9 |
| Unverträglichkeitsreaktionen | |
| – Levofloxacin und Achillessehnenruptur | Seite 9 |
| – Langfristige Gentamicintherapie bei Endokarditis | Seite 9-10 |
| Interaktionen | |
| – Rifampicin besonders problematisch | Seite 10 |

Im Jahre 2009 erscheint die Zeitschrift für Chemotherapie im 30. Jahrgang. Die Herausgeber freuen sich sehr und bedanken sich bei den Abonnenten und Lesern für ihr kontinuierliches Vertrauen. Gleichzeitig danken wir unseren Inserenten für ihre jahrelange Unterstützung.

die Datenlage bezüglich der Dosierung und der Dauer der Therapie ist weitgehend unzureichend. Darüber hinaus nimmt die Zahl der älteren Patienten mit schweren Grunderkrankungen und invasiven operativen Maßnahmen, mit Transplantationen sowie anti-

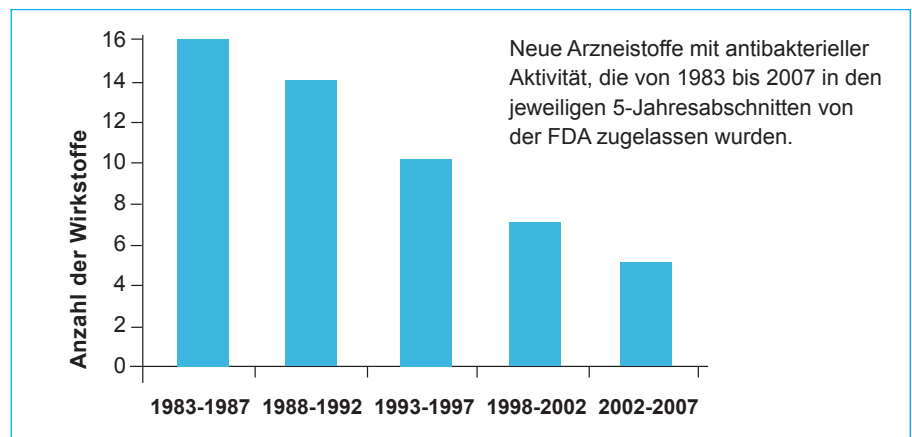
neoplastischer Chemotherapie erheblich zu und zusätzlich gibt es vermehrt Patienten in Neugeborenen-Intensivstationen, die alle zusammen die Zahl der immungestörten Patienten mit Risiko für derartige Infektionen deutlich ansteigen lassen.

Neue Antibiotika in klinischer Prüfung

Auf der anderen Seite nahm die Zahl der neuentwickelten und zugelassenen Antibiotika in den letzten 25 Jahren deutlich ab, was in der nebenstehenden Abbildung klar zum Ausdruck kommt. Bei einer Analyse der derzeitigen Situation hinsichtlich der in Entwicklung befindlichen antimikrobiell aktiven Substanzen ergibt sich eine Liste von 16 Pharmaka, die sich in den Entwicklungsphasen II und höher befinden. Von diesen Wirkstoffen weisen acht eine Aktivität vorwiegend gegen grampositive Erreger auf. Zu ihnen sind zu rechnen: Telavancin, Ceftobiprol, Dalbavancin sowie Iclaprim. Weitere Substanzen mit grampositiver Aktivität sind Oritavancin sowie TD-1792 (eine Kombination aus Vancomycin mit einem Cephalosporin) sowie RX-1741 (ein Oxazolidinonderivat). Unter den sieben Antiinfektiva mit Aktivität gegen grampositive und gramnegative Erreger ist die Entwicklung von Faropenem im Sommer 2008 eingestellt worden. Tomopenem ist ein neueres Carbapenem mit MRSA-Aktivität; Cethromycin ein Makrolid mit guten Ergebnissen in der Phase III bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie.

Vier weitere Substanzen (EDP-420, PTK-0796, NXL-103 sowie RX-3341) kommen überwiegend aus Japan und befinden sich noch in der frühen Phase II der klinischen Prüfung. Problematisch ist bei der Analyse des antibakteriellen Spektrums dieser Pharmaka, dass sie alle gegen Carbapenemasen labil sind. Darüber hinaus gibt es keinen Wirkstoff mit einer ausschließlich gegen gramnegative Problemkeime orientierten Aktivität, der die Phase II erreicht hat. Die Befragung der 13 führenden pharmazeutischen Unternehmen bezüglich ihrer „Pipeline“ für Antiinfektiva ergab als Resultat nur drei Substanzen in fortgeschrittener klinischer Entwicklung nämlich Ceftobiprol, Dalbavancin und PTK-0796. Dieses Ergebnis reflektiert die problematische Situation, dass die großen pharmazeutischen Firmen nur noch sehr zurückhaltend in die Forschung auf dem Gebiet der antibakteriellen Arzneimittel investieren. Nur noch fünf der größeren pharmazeutischen Unternehmen (GSK, Novartis, AstraZeneca, Merck, Pfizer) betreiben ein aktives Forschungsprogramm bezüglich der Entwicklung und Entdeckung neuer antibakterieller Pharmaka.

Auch im Bereich der immunologisch aktiven Ansätze sind keine Fortschritte zu erkennen. Von den sieben Antistaphylokokken-Impfstoffen und/oder Immunglobulinen sind inzwischen fünf in der Entwicklung eingestellt und nur zwei Neuentwicklungen weiterhin in klinischen Studien (AUROGRAB – ein genetisch rekombinierter Antikörper gegen *S. aureus*, VO710 – eine *S. aureus*-Vakzine).



Strategien und Problemlösungen

Welche Strategien und Problemlösungen können in dieser Situation weiterhelfen? Generell geht es darum, eine nachhaltige Forschungsstruktur aufzubauen, die in der Lage ist, möglichst schnelle Antworten auf die derzeitige besorgniserregende Resistenzsituation zu geben und auch die in naher Zukunft zu erwartenden weiteren Resistenzprobleme zu analysieren. Vordringlich müssen Substanzen mit neuen Wirkungsmechanismen entdeckt und entwickelt werden, um insbesondere multiresistente gramnegative Erreger wirksam behandeln zu können. Ein hilfreicher Ansatz könnte die Vergabe von öffentlichen Mitteln gezielt an Firmen mit Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet der Antiinfektiva sein. Dieses ist insbesondere bei großen Pharmafirmen notwendig, da therapeutische Bereiche mit langfristigen Behandlungsnotwendigkeiten, wie Hypertonie, Hypercholesterinämie oder Diabetes mellitus, von der Investitionsüberlegung her attraktiver sind als Investitionen in die Antiinfektiva-Forschung. Auch für kleinere biotechnologische Firmen können derartige finanzielle öffentliche Förderungen einen beträchtlichen Forschungsanreiz darstellen.

Ein weiteres Problem sind die erheblich gestiegenen Anforderungen der Zulassungsbehörden an klinische Studien. Während in der Vergangenheit für die Zulassung in der Regel Studien zum Nachweis der Gleichwertigkeit mit der Standardtherapie ausreichten, werden zunehmend bei einigen Indikationen von den Zulassungsbehörden, Studien mit dem Nachweis der Überlegenheit der neuen Substanzen gefordert. Diese Studien müssen außerordentlich hohe Patientenzahlen einschließen, um zu signifikanten Ergebnissen zu kommen. Damit steigen die Kosten für die komplette Neuentwicklung eines Antibiotikums von zurzeit 900 Millionen Euro noch weiter an. Darüber hinaus fordert die FDA seit kurzem Placebo-kontrollierte Studien bei Indikationen (z.B. bakterielle Sinusitis, akute Exazerbation der chronischen Bronchitis), bei denen in den derzeitigen internationalen Leitli-

nien eindeutige Empfehlungen zu einer antibiotischen Behandlung gegeben werden. Weiterhin sind Placebo-kontrollierte Studien in den dargestellten Indikationen kaum in der Praxis durchführbar, da viele Ethikkommissionen ihre Zustimmung zu derartigen Protokollen nicht geben werden. Auch die exakte Festlegung und Definition von Wirksamkeitskriterien und Endpunkten in derartigen Studien fehlt häufig oder wechselt in zu kurzen Abständen, so dass keine sinnvollen mittelfristigen Studienplanungen möglich sind. Dieses führt zu regulatorischen Unsicherheiten, die von den entsprechenden Behörden (insbesondere FDA und EMEA) umgehend beseitigt werden sollten mittels Anfertigung von klaren Richtlinien.

Weitere Anreize für Forschungsinstitutionen, nicht nur für die pharmazeutische Industrie, könnten Verlängerungen der Patentlaufzeiten sein und auch durchaus Steuernachlässe zu dem Zeitpunkt, an dem mit einer neu entwickelten Substanz Profite gemacht werden.

ZUSAMMENFASSUNG: Die Zunahme resistenter grampositiver und gramnegativer Bakterien innerhalb und außerhalb der Krankenhäuser ist ein großes Problem. Dieses gilt umso mehr, da auf der Therapieseite die Zahl von neuen und sich in der Entwicklung befindenden antiinfektiven Substanzen stark abnimmt. Insbesondere bei multiresistenten gramnegativen Keimen wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* existieren Erreger, die zurzeit nicht mehr behandelbar sind. Es müssen dringend wissenschaftliche und finanzielle Anreize bei großen und kleinen pharmazeutischen Unternehmen und anderen Forschungsgruppen entwickelt werden, um auf diesem Gebiet wieder mehr und erfolgreiche Forschungsanstrengungen zu unterstützen. Darüber hinaus ist allerdings auch der Einsatz der derzeit verfügbaren noch wirksamen Antibiotika so gezielt und zurückhaltend wie möglich vorzunehmen und die Infektionskontrollmechanismen in den Kranken-

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (31)

Bordetella pertussis

Morphologie und Kultur: *B. pertussis* ist ein unbewegliches, gramnegatives, kurzes Stäbchenbakterium mit Kapselbildung; strikt aerobes Wachstum, sehr empfindlich gegen Kälte und Austrocknung.

Epidemiologie: Einziger bekannter Wirt für *B. pertussis* ist der Mensch, Erkrankungen treten ab dem Säuglingsalter bis in das Erwachsenenalter auf und werden durch Tröpfcheninfektion übertragen. Jugendliche und Erwachsene spielen als Erregerreservoir und Überträger eine zunehmende Rolle. Die Inkubationszeit beträgt 7-20 Tage, die Dauer der Ansteckungsfähigkeit beginnt am Ende der Inkubationszeit, nimmt in den ersten beiden Erkrankungswochen zu und ist noch bis zu drei Wochen im Stadium convulsivum fortbestehend. Eine antibiotische Therapie verkürzt die Ansteckungsfähigkeit auf etwa fünf Tage. Erkrankungen treten vor allem im Herbst und Winter auf, seltener in den anderen Jahreszeiten. Nosokomiale Infektionen durch eine Übertragung durch Pflegepersonal in einer Kinderklinik wurden jüngst beschrieben.¹

Pathogenese, Krankheitsbild: Wichtigste Virulenzfaktoren sind das Pertussis-Toxin, das filamentöse Hämagglutinin sowie Fimbrien zur Anheftung an das respiratorische Epithel. Das Pertussis-Toxin (A-B-Typ) ist eine ADP-Ribosyltransferase, welche die Signaltransduktion in der Epithelzelle stört. Das tracheale Zytotoxin führt zu einer Stase der Zilien des respiratorischen Epithels.

Klassisch ist der paroxysmale Husten (Stakkatohusten), gefolgt von tiefer Inspiration gegen eine geschlossene Glottis im Stadium convulsivum. Bei der Erstinfektion im Kleinkindesalter können drei Stadien beobachtet werden:

- Stadium catarrhale (Dauer ein bis zwei Wochen) mit Schnupfen, uncharakteristischem Husten, evtl. leichtem Fieber.
- Stadium convulsivum (Dauer vier bis sechs Wochen) mit gehäuftem paroxysmalem Husten vor allem in der Nacht, gefolgt vom Hervorwürgen zähen Schleims und nachfolgendem Erbrechen.
- Stadium decrementi (Dauer sechs bis zehn Wochen) mit allmählichem Abklingen der Hustenanfälle.

Bei Jugendlichen und Erwachsenen verläuft die Erkrankung mit lang dauerndem Husten ohne typische Anfälle; bei Säuglingen sind Apnoeen bedeutsam (Todesfälle). Komplikationen sind Pneumonien, sekundäre Otitiden, selten zerebrale Krampfanfälle oder eine hypoxische Enzephalopathie.

Diagnostik: Das klassische Krankheitsbild eines Keuchhustens ist wegweisend für eine gezielte Diagnostik. Aber auch bei Kindern und Erwachsenen mit unspezifischen Hustenanfällen über eine längere Zeitdauer (> zwei bis drei Wochen) unabhängig vom Pertussis-Impfstatus ist eine Untersuchung empfehlenswert. Bei Kindern unter 12 Monaten schließt eine absolute Lymphozytenzahl von < 9400/µL Blut eine Pertussis praktisch aus.² Untersuchungsmaterialien zum Erregernachweis (Kultur, PCR) sind tiefe Nasopharyngealabstriche, nasopharyngeale Sekrete oder Material aus Absaugung. Zur Entnahme ideal ist ein Dacron-Tupfer, dieser sollte waagrecht durch ein Nasenloch bis zur Rachenhinterwand geführt werden. Durch Fehler bei der Entnahme und auf dem Transport (Kälte!) schwanken die Angaben zur Sensitivität der Kultur zwischen 30 und 60%, die Spezifität beträgt 100%. Der Nachweis über eine PCR ist gegenwärtig nicht standardisiert und steht nicht überall zur Verfügung. Die Sensitivität der PCR ist hoch, es gelingt auch der Nachweis von *B. pertussis*-DNA bei Geimpften sowie bei Jugendlichen und bei Erwachsenen, wo die Kultur deutlich unterlegen ist. Allerdings sind falsch positive sowie falsch negative Ergebnisse möglich³, neue Untersuchungsprotokolle führen zu einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 96,8%.⁴

Ein Nachweis von IgG- und IgA-Antikörpern gelingt frühestens beim Übergang in das Stadium convulsivum. Wichtig ist auch hier die Untersuchung von gepaarten Seren im Abstand von zwei bis vier Wochen.

Therapie, Prävention, Meldepflicht: Die Therapie erfolgt in erster Linie mit Makroliden [Erythromycin (ERYCIN u.a.), Azithromycin (ZITHROMAX u.a.), Clarithromycin (KLACID u.a.), Roxithromycin (RULID), alternativ Cotrimoxazol (COTRIM u.a.)]. Unwirksam sind Penicilline sowie Cephalosporine. Die Therapie sollte so früh wie möglich am Ende der Inkubationszeit, im Stadium catarrhale einsetzen und bis zu drei Wochen nach Beginn des Stadiums convulsivum (Ausscheidungszeit) fortgeführt werden. Allerdings beeinflusst eine antibiotische Therapie nur innerhalb der ersten beiden Wochen nach Symptombeginn den klinischen Verlauf. In vielen Fällen werden die Dauer und Heftigkeit von Hustenattacken nicht beeinflusst. Dennoch kann eine antibiotische Therapie bzw. Prophylaxe für eine Unterbrechung der Infektionsketten bedeutsam sein (s.u.).

Die STIKO 2008⁵ empfiehlt eine Grundimmunisierung ab dem 2. Monat (insgesamt vier Gaben) sowie Auffrischimpfungen im Alter von fünf bis sechs Jahren und zwischen 9 und 17 Jahren. Zur Reduktion der Transmissionsrate von Jugendlichen und Erwachsenen auf Säuglinge bzw. Kinder kann eine Wiederimpfung von Jugendlichen beitragen.

Der Schutz einer Impfung hält längstens 12 Jahre an.⁶ Die Gabe einer Dosis eines azellulären Impfstoffs führt bei Pflegepersonal jedoch zu einer langdauernden Immunantwort.⁷

Zu beachten ist, dass auch geimpfte Personen vorübergehend mit *B. pertussis* besiedelt sein können und somit eine Infektionsquelle darstellen. Daher ist eine Chemoprophylaxe mit Makroliden bei engen Kontaktpersonen in der Familie, der Wohngemeinschaft oder in Gemeinschaftseinrichtungen für das Vorschulalter empfehlenswert, besonders, wenn sich in der Umgebung gefährdete Personen befinden.⁸

Eine Meldepflicht auf der Basis von Verordnungen besteht in den Bundesländern Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen. Wesentlich ist die Informationspflicht gegenüber dem zuständigen Gesundheitsamt für Leitungen von Gemeinschaftseinrichtungen nach §34 Abs. 6 IfSG bei Erkrankungsfällen.

1. CRAMERI, S., HEININGER, U.
Int J Infect Dis 2008; 12: e85 - 87
2. GUINTO-OCAMPO, H. et al.
Pediatr Emerg Care 2008; 24: 16 - 20
3. LIEVANO, F.A. et al.
J Clin Microbiol 2002; 40: 2801 - 2805
4. PROBERT, W.S. et al.
J Clin Microbiol 2008; 46: 3228 - 3231
5. ROBERT KOCH-INSTITUT: Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO), Stand 25. Juli 2008.
Epid Bull 2008; 30: 235 - 254
6. JENKINSON, D.
Br Med J (Clin Res Ed). 1988; 296: 612 - 614
7. LITTMANN, M. et al.
Vaccine 2008; 26: 2344 - 2349
8. ROBERT KOCH-INSTITUT: RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten "Pertussis (Keuchhusten)" Stand 14.2.2008

Zugelassene antiretrovirale Arzneimittel in den USA und Europa

| Freiname | Handelsname | Hersteller | FDA Zulassung* |
|------------------------------------|----------------------------|--|--------------------|
| Zidovudin | Retrovir | GlaxoSmithKline | 19. März 1987 |
| Didanosin | Videx (Tablette) | Bristol-Myers Squibb | 9. Oktober 1991 |
| | Videx EC (Kapsel) | Bristol-Myers Squibb | 31. Oktober 2000 |
| Zalcitabin | Hivid | Hoffmann-La Roche | 19. Juni 1992 |
| Stavudin | Zerit | Bristol-Myers Squibb | 24. Juni 1994 |
| Lamivudin | Epivir | GlaxoSmithKline | 17. November 1995 |
| Saquinavir | Invirase (Kapsel) | Hoffmann-La Roche | 6. Dezember 1995 |
| | Fortovase (Weichgelkapsel) | Hoffmann-La Roche | 7. November 1997 |
| Ritonavir | Norvir | Abbott Laboratories | 1. März 1996 |
| Indinavir | Crixivan | Merck | 13. März 1996 |
| Nevirapin | Viramune | Boehringer Ingelheim | 21. Juni 1996 |
| Nelfinavir | Viracept | Agouron Pharmaceuticals | 14. März 1997 |
| Delavirdin | Rescriptor | Pfizer | 4. April 1997 |
| Efavirenz | Sustiva (USA) | Bristol-Myers Squibb | 17. September 1998 |
| | Stocrin (Europa) | Merck | 17. September 1998 |
| Abacavir | Ziagen | GlaxoSmithKline | 17. Dezember 1998 |
| Amprenavir | Agenerase | GlaxoSmithKline | 15. April 1999 |
| Lopinavir + Ritonavir | Kaletra | Abbott Laboratories | 15. September 2000 |
| | Aluvia (developing world) | Abbott Laboratories | 15. September 2000 |
| Tenofoviridisoproxil-fumarat (TDF) | Viread | Gilead Sciences | 26. Oktober 2001 |
| Enfuvirtid | Fuzeon | Hoffmann-La Roche & Trimeris | 13. März 2003 |
| Atazanavir | Reyataz | Bristol-Myers Squibb | 20. Juni 2003 |
| Emtricitabin | Emtriva | Gilead Sciences | 2. Juli 2003 |
| Fosamprenavir | Lexiva (USA) | GlaxoSmithKline | 20. Oktober 2003 |
| | Telzir (Europa) | GlaxoSmithKline | 20. Oktober 2003 |
| Tipranavir | Aptivus | Boehringer Ingelheim | 22. Juni 2005 |
| Darunavir | Prezista | Tibotec, Inc. | 23. Juni 2006 |
| Maraviroc | Celsentri (Europa) | Pfizer | 18. September 2007 |
| | Selzentry (USA) | Pfizer | 18. September 2007 |
| Raltegravir | Isentress | Merck & Co., Inc. | 12. Oktober 2007 |
| Etravirin | Intelence | Tibotec Therapeutics | 18. Januar 2008 |
| Kombinationspräparate | | | |
| Lamivudin und Zidovudin | Combivir | GlaxoSmithKline | 27. September 1997 |
| Abacavir, Zidovudin und Lamivudin | Trizivir | GlaxoSmithKline | 14. November 2000 |
| Abacavir und Lamivudin | Epzicom (USA) | GlaxoSmithKline | 2. August 2004 |
| | Kivexa (Europa) | GlaxoSmithKline | 2. August 2004 |
| TDF und Emtricitabin | Truvada | Gilead Sciences | 2. August 2004 |
| Efavirenz, Emtricitabin und TDF | Atripla | Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences | 12. Juli 2006 |

DECLERCQ, E., Intern J Antimicrob Agents 2009 (online)

*FDA, US Food and Drug Administration

Die Eigenschaften aller hier aufgelisteten Arzneimittel zur antiretroviralen Therapie wurden in der [Zeitschrift für Chemotherapie](#) im Zusammenhang mit ihrer Neueinführung ausführlich beschrieben. Die entsprechenden Artikel und aktuelle Ergänzungen stehen auf der Internetseite der Zeitschrift www.zct-berlin.de unter der Rubrik „Neueinführungen/Kurzbeschreibungen“ zur Verfügung.

häusern müssen optimiert werden, um die Ausbreitung von resistenten Keimen möglichst zu beschränken. Bessere Ausbildung auf dem Gebiet der Infektionstherapie und Prävention sowie der Krankenhaushygiene sind dringend erforderlich.

1. BOUCHER, H.W., TALBOT G.H., BRADLEY, J.S. et al.
Clin Infect Dis 2009; 48: 1 - 12
2. RICE, L.B.
J Infect Dis 2008; 197: 1079 - 1081
3. FALAGAS, M.E., BLIZIOTIS, I.A.
Int J Antimicrob Agents 2007; 29: 630 - 636
4. URBAN, C., BRADFORD, P.A., TUCKMAN, M. et al.
Clin Infect Dis 2008; 46: e127 - 130

HIV-Therapie

QT-Verlängerung durch antiretrovirale Therapie?

Im Jahr 2005 wurde im „Lancet“ über eine Verlängerung des QTc-Intervalls bei HIV-Patienten mit antiretroviraler Behandlung berichtet. Die Autoren konnten zeigen, dass in vitro die sogenannten hERG-Kanäle durch Proteaseinhibitoren blockiert wurden, und vermuteten einen Zusammenhang zwischen diesen Befunden und den Beobachtungen bei Patienten. Unter Berücksichtigung der Proteinbindung der Wirkstoffe waren für die hERG-Blockade allerdings relativ hohe Konzentrationen notwendig.¹ In einer prospektiven Beurteilung wurde bei Patienten, die Atazanavir (REYATAZ) erhielten, zwei Stunden nach Beginn der Behandlung nur eine minimale, nicht signifikante Verlängerung des QT-Intervalls gefunden, bei längerer Behandlung gab es keine entsprechenden Hinweise. Die widersprüchliche Datenlage war Anlass für Ärzte in Paris bei etwa 1000 Patienten mit antiretroviraler Therapie ein EKG durchzuführen und das QTc-Intervall sehr sorgfältig zu evaluieren.² Bei etwa der Hälfte der Patienten war ein Proteaseinhibitor Bestandteil der Kombinationstherapie. Es wurden die beiden Methoden nach Bazett und Fridericia für die Korrektur des QT-Intervalls angewandt. Das QTc-Intervall wurde als „verlängert“ angesehen, wenn es > 450 msec bei Frauen oder > 440 msec bei Männern war. Je nach der angewandten Korrekturformel war dies bei 13,5% bzw. 4% der Patienten der Fall. In dieser umfangreichen Auswertung wurden etliche Variablen ermittelt, die mit einem verlängerten QT-Intervall assoziiert waren (ventrikuläre Hypertrophie, weibliches Geschlecht, weiße Hautfarbe etc.). Auch die Dauer der HIV-Infektion war mit

einer signifikanten Verlängerung des QT-Intervalls korreliert. Die antiretrovirale Therapie, insbesondere die Behandlung mit Proteaseinhibitoren, führte in dieser Auswertung aber nicht zu einer QTc-Verlängerung.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Obwohl die Proteaseinhibitoren in vitro zu einer hERG-Blockade führen, gab es bei fast 1000 untersuchten Patienten keinen Hinweis auf eine entsprechende QTc-Verlängerung. Eine Assoziation bestand jedoch zwischen der EKG-Veränderung und der Zeitdauer der HIV-Infektion.

1. ANSON, B.D. et al.
Lancet 2005; 365: 682 - 686
2. CHARBIT, B. et al.
Brit J Clin Pharmacol 2008; 67: 76 - 82

Neueinführung

Etravirin - eine weitere Therapieoption bei HIV-Infektion

In den 25 Jahren seit der Entdeckung von HIV wurden insgesamt 25 Wirkstoffe zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen. Diese Entwicklung war nicht vorhersehbar, denn Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen waren vor mehr als zwei Jahrzehnten kaum verfügbar. Allgemein wurde davon ausgegangen, dass die Vermehrung von Viren wegen der engen Verflechtung mit dem Wirtsstoffwechsel therapeutisch nicht zu beeinflussen wäre. Die intensive Suche nach Wirkstoffen gegen HIV hat diese Lehrmeinung grundsätzlich geändert und unter anderem dazu geführt, dass auch andere Virusinfektionen heute durchaus behandelbar sind.¹ Die Möglichkeiten der antiretroviralen Kombinationstherapie sind im vergangenen Jahr durch die Einführung von Maraviroc (CELESTRI) und Raltegravir (ISENTRESS) wesentlich erweitert worden: damit stehen erstmals Vertreter von zwei neuen Wirkstoffklassen - den Eintrittsinhibitoren und den Integraseinhibitoren - zur Verfügung (siehe „Neueinführungen“ auf der Internetseite der Zeitschrift für Che-

motherapie, www.zct-berlin.de). Entwicklungspotenzial steckt allerdings offensichtlich auch noch in den länger bekannten Stoffgruppen, wie zum Beispiel den Hemmstoffen der reversen Transkriptase (RT). Etravirin (INTELENCE) ist ein nicht-nukleosidischer Inhibitor des Enzyms (NNRTI), der seit kurzem zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen ist. Andere Stoffe dieser Arzneimittelgruppe, wie zum Beispiel Efavirenz (SUSTIVA), werden seit mehr als zehn Jahren erfolgreich in der HIV-Therapie eingesetzt.

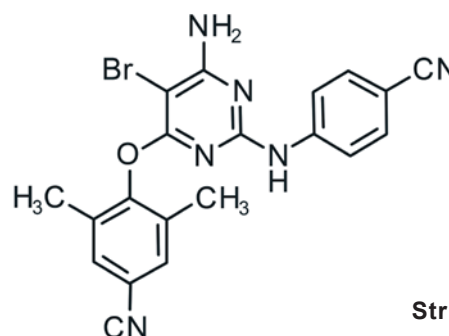
Antivirale Wirkung

Etravirin ist ein Diarylpyrimidinderivat, das direkt an die reverse Transkriptase von HIV-1 bindet und die RNA-abhängige DNA-Polymerase blockiert. Im Unterschied zu den nukleosidischen Virustatika binden die nicht-nukleosidischen Inhibitoren nicht direkt an das katalytische Zentrum des Enzyms, sondern an eine benachbarte Stelle des Proteins. Etravirin wirkt auch bei den meisten Virusmutanten, die gegen andere NNRTI resistent sind. Dies könnte mit der Flexibilität des Moleküls zusammenhängen, das sich in Teilen drehen und sich innerhalb der Bindungstasche reorientieren kann, wenn Mutationen vorliegen. Die antivirale Wirkung (EC50) wird bereits bei Konzentrationen von 1,4 bis 4,8 nmol/l beobachtet.

Resistenz-assoziierte Mutationen sind auch gegen dieses Virustatikum identifiziert worden; doch sind dazu wenigstens zwei Mutationen notwendig, während bei den anderen Inhibitoren meistens eine Mutation ausreichend ist.²

Pharmakokinetische Eigenschaften

Etravirin wird zusammen mit Nahrung deutlich besser resorbiert und soll daher nicht nüchtern genommen werden. Es ist zu etwa 99,9% an Albumin und andere Plasmaproteine gebunden. Etravirin wird durch CYP3A4, CYP2C9 und CYP2C19 metabolisiert und in einer Phase-II-Reaktion durch die Uridindiphosphat-Glukuronosyl-Transferase (UDPGT) glukuronidiert. Nach Verabreichung einer radioaktiv markierten Dosis wurden etwa 94% im Stuhl und 1,2% im



Strukturformel Etravirin

Urin nachgewiesen. Der Anteil an unverändertem Wirkstoff lag in den Fäzes bei über 80% und entspricht wahrscheinlich dem nicht-resorbierten Anteil des Arzneimittels. Die terminale Halbwertszeit betrug ca. 30 bis 40 Stunden.^{2,3}

Therapeutische Wirksamkeit

Etravirin ist zugelassen zur Behandlung antiretroviral vorbehandelter Erwachsener, die mit HIV-1 infiziert sind. Es wird nur in Kombination mit anderen antiretroviral wirksamen Arzneimitteln verordnet. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt zweimal täglich zwei Tabletten mit je 100 mg Wirkstoff, die nach einer Mahlzeit eingenommen werden sollen. Nicht empfohlen wird die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sowie bei Kindern und Jugendlichen.

Die Zulassung beruht auf zwei Phase-III-Studien in denen insgesamt rund 1200 vorbehandelte Patienten mit Resistenz gegen andere nicht-nukleosidische Hemmstoffe der reversen Transkriptase (DUET-1 und DUET-2) behandelt wurden.^{4,5} Beide Doppelblindstudien wiesen ein identisches Design auf, wurden aber in unterschiedlichen Ländern durchgeführt: Es wurde die Wirksamkeit von Etravirin gegen Placebo untersucht - jeweils in Kombination mit geboostertem Darunavir (PREZISTA) sowie mindestens zwei weiteren antiviralen Arzneistoffen, die individuell für den jeweiligen Patienten ausgewählt wurden. Eine Zwischenauswertung der Studien erfolgte nach 24 Wochen. Etravirin senkte die Viruslast in beiden Studien in einem ähnlichen Ausmaß und signifikant deutlicher als Placebo. Mittlerweile liegen auch Erfahrungen nach einer Behandlungsdauer von 48 Wochen und bei höheren Tagesdosen vor, die die ersten günstigen klinischen Erfahrungen prinzipiell bestätigen. Die Anzahl der Patienten mit einer Viruslast unter 50 Kopien/ml Blut lag bei 60% der Patienten in der Verumgruppe, aber nur bei 40% in der Placebogruppe.^{6,7,8}

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit von Etravirin in den Zulassungsstudien war gut.^{2,3,4,5} Die Rate der ernsthaften, behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen lag bei 2,3% der Etravirin-Patienten im Vergleich zu 2,5% der Placebo-Patienten. Bei HIV-infizierten Patienten kommt es relativ häufig zu Hautreaktionen im Zusammenhang mit einer Arzneimitteltherapie und praktisch alle Virustatika verursachen Hautreaktionen, allerdings mit sehr unterschiedlichem Schweregrad.⁹ Auch unter der Behandlung mit Etravirin waren Hautausschläge mit 17% die häufigsten Nebenwirkungen im Vergleich zu 9,4% in der Placebogruppe. Die Hautreaktionen traten überwiegend innerhalb der

ersten beiden Wochen nach Behandlungsbeginn auf und waren meist rasch reversibel. Sie waren bei Frauen häufiger als bei Männern und führten bei 2,2% der Etravirin-Patienten zum Therapieabbruch. Insgesamt wurde die Therapie mit Etravirin bei 5,8% der Patienten wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen (Placebo: 4,5%).

Interaktionen

Die Substanz ist ein Induktor von CYP3A4 sowie ein Inhibitor von CYP2C9 und CYP2C19. Daraus ergeben sich zahlreiche Möglichkeiten für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (siehe www.zct-berlin.de für detaillierte Hinweise zu den bisher bekannten Wechselwirkungen). Die gleichzeitige Gabe von ungeboosterten Proteasehemmern sowie von Ritonavir-geboostertem Tipranavir (APTIVUS) ist kontraindiziert, weil die Plasmakonzentrationen von Etravirin in dieser Kombination um ca. 76% reduziert werden.³ Dagegen können wahrscheinlich Ritonavir-geboostertes Atazanavir (REYATAZ), Darunavir (PREZISTA), Lopinavir (KALETRA) und Saquinavir (INVIRASE, FORTOVASE) gleichzeitig gegeben werden. Bei gleichzeitiger Gabe von Maraviroc sollte die Dosis des Eintrittsinhibitors angepasst werden.

ZUSAMMENFASSUNG: Etravirin (INTELENCE) ist ein nicht-nukleosidischer Hemmstoff der reversen Transkriptase, der zusammen mit anderen Substanzen zur antiretroviralen Kombinationstherapie angewandt werden kann. Es ist meist auch gegen Viren wirksam, die sich resistent gegenüber anderen Vertretern dieser Wirkstoffgruppe, wie zum Beispiel Efavirenz (SUSTIVA), verhalten. Die therapeutische Wirksamkeit wurde in zwei Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien nachgewiesen, in denen Darunavir/r (PREZISTA) als Proteaseinhibitor eingesetzt wurde. Etravirin ist ein Induktor des CYP3A4 und ein Inhibitor der CYP2C-Isoenzyme, daraus ergeben sich zahlreiche Interaktionsmöglichkeiten, die bei der Auswahl der Kombinationspartner und bei gleichzeitiger Gabe anderer Medikamente außerhalb der antiretroviralen Therapie beachtet werden müssen. Insgesamt war die Verträglichkeit gut, Hautausschläge waren die häufigsten unerwünschten Reaktionen. Insbesondere vor dem Hintergrund der zunehmenden Resistenz bei HIV stellt Etravirin eine Bereicherung der Möglichkeiten im Rahmen der antiretroviralen Kombinationstherapie dar.

- DECLERCQ, E.
Intern J Antimicrob Agents 2009 (online)
- DEEKS, E.D., KEATING, G.M.
Drugs 2008; 68: 2357 - 2372

- Janssen-Cilag International, Belgien, Fachinfo (SPC) INTELENCE (online)
- MADRUGA, J.V. et al.
Lancet 2007; 370: 29 - 38
- LAZZARIN, A. et al.
Lancet 2007; 370: 39 - 48
- MONTANER, J. et al.
Clin Inf Dis 2008; 47: 969 - 978
- COHEN, C.J. et al.
AIDS 2009; 23: (online)
- WILSON, L.E. und GALLANT, J.E.
Clin Infect Dis 2009; 48: 214 - 221
- BORRAS-BLASCO, J. et al.
J Antimicrob Chemother 2008; 62: 879 - 888

Influenza

Derzeitige Influenza-Epidemiologie und Resistenz

Ende Dezember 2008 waren 46% der eingeschickten Proben im Nationalen Referenzzentrum Influenza-positiv, was auf eine baldige Grippewelle in Deutschland hinweisen könnte. Von den bisher in der 41. bis zur 51. Kalenderwoche auf Influenza-Viren untersuchten 414 Proben waren insgesamt 22% positiv. Von diesen 89 Proben entfielen 76 auf den Subtyp A/H3N2, fünf auf A/H1N1 und acht auf Influenza B. Bei den Resistenztestungen gegen antivirale Arzneimittel ergab sich bei den 27 getesteten Influenza-A/H3N2-Viren keine Resistenz gegen die Neuraminidase-Hemmer Oseltamivir (TAMIFLU) oder Zanamivir (RELENZA). Von 20 getesteten Influenza-A/H1N1-Viren waren 19 resistent gegen Oseltamivir, aber alle Stämme empfindlich gegen Zanamivir. Ein getestetes Influenza-B-Virus war empfindlich gegen beide Neuraminidase-Hemmer. In der europaweiten epidemiologischen Studie wurde untersucht, wie weit die derzeit nachgewiesenen Influenza-Stämme hinsichtlich ihrer antigenen Eigenschaften und genetischen Charakterisierungen mit den aktuellen Impfstämmen übereinstimmen. Es ergab sich eine hohe Übereinstimmung von 98,5% bei den 127 untersuchten Influenza-Stämmen.

Aus den USA wird von der Zentralen Gesundheitsbehörde in Atlanta (CDC) ebenfalls darauf hingewiesen, dass praktisch alle zirkulierenden H1N1-Virusstämme komplett resistent gegenüber Oseltamivir sind und gute Empfindlichkeit gegenüber Zanamivir und Amantadin (diverse Generika) aufweisen. In den Therapieempfehlungen des CDC wird eindeutig Zanamivir favorisiert insbesondere bei den Patienten, bei denen nicht differenziert werden kann zwischen Influenza A/H1N1 oder A/H3N2 oder Influenza B-Virusinfektionen.

FOLGERUNG FÜR DIE KLINISCHE PRAXIS: Zwar sind in diesem Winter bisher A/H3N2-Viren zahlenmäßig führend und immer noch Oseltamivir (TAMIFLU)-sensibel, jedoch kann im akuten Erkrankungsfall nicht zwischen den einzelnen Virustypen unterschieden werden. Bei gegebener Indikation (älterer Patient, gravierende Grunderkrankungen u.a.) sollte daher primär Zanamivir (RELENZA) verordnet werden.

RKI: Influenza-Wochenbericht für die Woche 51 (13.12. - 19.12.2008)

CDC Health Advisory: 19.12.2008

Herpesinfektionen

Valaciclovir unwirksam bei Fazialisparese

Eine idiopathische Fazialisparese (Bell's palsy) ist in den meisten Fällen innerhalb einiger Monate reversibel. Bei jedem dritten Patienten können aber Lähmungen und andere Symptome zurückbleiben. Die beste Therapie zur Beschleunigung der Heilung und zur Vermeidung von Folgen ist umstritten. Da es sich um eine entzündliche Erkrankung mit möglicher Beteiligung von Herpesviren handelt, werden vielfach Glukokortikoide und Virustatika angewandt. Der Stellenwert der Therapeutika ist jedoch nicht klar, da in den bisher durchgeführten Studien zu wenige Patienten eingeschlossen wurden. In Nordeuropa wurde daher eine umfangreiche Doppelblindstudie mit mehr als 800 Patienten durchgeführt. Es wurden vier etwa gleich große Gruppen mit unterschiedlicher Therapie gebildet:

1. Placebo;
2. Prednisolon (diverse Warenzeichen) plus Placebo;
3. Valaciclovir (VALTRESX) plus Placebo;
4. Valaciclovir plus Prednisolon.

Die Behandlung wurde in allen Gruppen innerhalb von 30 Stunden (Medianwert) nach Auftreten der Symptomatik begonnen. Die initiale Dosierung des Prednisolons lag bei 60 mg, dann bei 10 mg pro Tag, jeweils gegeben für fünf Tage. Valaciclovir wurde dreimal täglich in einer Dosierung von 1000 mg sieben Tage lang verabreicht.

Die Zeitdauer bis zur Heilung war bei den insgesamt 416 Patienten, die Prednisolon erhalten hatten, signifikant kürzer als bei denen, die kein Glukokortikoid bekommen hatten (n = 413): nach 12 Monaten waren 72% der mit Prednisolon behandelten Patienten geheilt, im Vergleich zu nur 57% der Patienten in den entsprechenden Placebo-

gruppen. Ein Vergleich zwischen den mit Valaciclovir und den mit Placebo Behandelten zeigte dagegen keinerlei Unterschiede.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Fazialisparese sollte mit Prednisolon (diverse Warenzeichen) behandelt werden. Eine zusätzliche Gabe von Valaciclovir (VALTRESX) verbessert das Therapieresultat nicht.

ENGSTRÖM, M. et al.
Lancet Neurol 2008; 7: 993 - 1000

Pneumokokken-Vakzine

Konjugierte Pneumokokken-Vakzine: Rückgang der Letalität bei invasiven Pneumokokken-Infektionen

Im Jahre 2000 wurde die sieben-valente konjugierte Pneumokokkenvakzine (PREVENAR) für Kleinkinder in den USA eingeführt. Danach kam es zu einer eindrucksvollen und signifikanten Abnahme von invasiven Pneumokokkeninfektionen. Dieser Rückgang wurde nicht nur bei geimpften Kindern sondern auch bei älteren Kindern, bei den Eltern und bei den Großeltern nachgewiesen und als indirekter oder „Herd“-Effekt der Vakzine interpretiert. Im Gegensatz hierzu stand eine Publikation der CDC in Atlanta, in der zwar eine Abnahme der Gesamtletalität bei Patienten im Alter über 50 Jahren um 18% innerhalb des Zeitraums von 1998 bis 2003 berichtet wurde, jedoch die fallbezogene Letalität im selben Zeitraum von 15,7% auf 19,5% angestiegen sein soll.

In der vorliegenden Studie aus Minnesota, USA, von Forschern der Mayo Clinic in Rochester wurden die Daten der CDC über einen Zeitraum von 1995 bis 2007 an einer eigenen Patientenanalyse überprüft. Von Januar 1991 bis Dezember 2007 wurden 180 Patienten mit einer invasiven Pneumokokken-Infektion (136 Pneumonien, 13 Meningitiden und 24 Bakteriämien ohne gesicherten Ausgangsherd) erfasst. Während der 13jährigen Studienphase reduzierte sich die fallbezogene Letalität von 19% in den Jahren 1995 bis 1999 auf 5% in den Jahren 2001 bis 2007. Dieses stellte einen Rückgang um 83% dar, nachdem eine Adjustierung bezüglich Alter, Geschlecht und ein Komorbiditäts-Index-Score vorgenommen war. Der auffälligste Rückgang in der fallbezogenen Letalität wurde bei den älteren Patienten über 65 Jahren mit einem Rückgang um 86% von 31% Letalität in der frühen Phase auf 8% in der Zeitperiode von 2001 bis 2007 beobachtet. Eine ebenfalls eindrucksvolle Abnahme der fallbezogenen Letalität wur-

de bei Patienten mit invasiven Pneumonien festgestellt. Die Gesamtletalität für eine invasive Pneumokokkeninfektion verminderte sich von 2,9 Todesfällen pro 100.000 Personenjahre in der Periode 1995 bis 1999 auf 0,7 Todesfälle pro 100.000 Personenjahre in der Periode 2001 bis 2007, was einen 78%igen Rückgang der Letalität darstellte.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einem Vergleich der Zeiträume 1995 bis 1999 mit einer Periode von 2001 bis 2007 fanden die Autoren eine signifikante Verminderung der fallbezogenen Letalität von invasiven Pneumokokkeninfektionen in einem umschriebenen Bezirk in Minnesota, USA. Dieser Rückgang war besonders ausgeprägt bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter. Gleichfalls fiel die Gesamtletalitätsrate an invasiven Pneumokokkeninfektionen im gleichen Zeitraum signifikant ab.

TSIGRELIS, C. et al.
Clin Infect Dis 2008; 47: 1367 - 1371

Konjugierte Pneumokokken-Vakzine: Zunahme der nicht erfassten Pneumokokken-Serotypen

Streptococcus pneumoniae ist der bei weitem führende Erreger von tiefen Atemwegsinfektionen mit einer nicht unbeachtlichen Letalität. Insgesamt sind 48 Serogruppen mit 91 unterschiedlichen Serotypen von S. pneumoniae bekannt. In der sieben-valenten, konjugierten Pneumokokkenvakzine (PREVENAR), die in den USA im Jahre 2000 und in Deutschland im Jahre 2005 eingeführt wurde, sind die sieben häufigsten Serotypen von invasiven Pneumokokken-Infektionen bei Kindern enthalten (4,6 B, 9 V, 14, 18 C, 19 F, 23 F). Fünf dieser Serotypen sind darüber hinaus als vermehrt resistent gegenüber den üblichen Antibiotika bekannt.

In einer Studie in Cleveland, Ohio, wurden die Serotypen und deren antimikrobielle Empfindlichkeit bei insgesamt 1235 Pneumokokken von invasiven und nicht-invasiven Infektionen über einen Zeitraum von 1999 bis 2007 analysiert. Die jährliche Zahl von Pneumokokkeninfektionen verminderte sich in diesem Krankenhaus von 218 Fällen im Jahre 2000 auf 86 bis 130 Infektionen während der Zeitperiode 2002 bis 2007; die Zahl der Infektionen mit invasiven Erregern (positive Blutkulturen) verminderte sich von 96 auf 18 bis 35. Vom Jahr 1999 bis zu den Jahren 2005 bis 2007 reduzierten sich die in dem Impfstoff enthaltenen Serotypen um 92%. Auf der anderen Seite kam es zu einem sehr eindrucksvollen Anstieg der nicht in der Vakzine enthaltenen Serotypen und zwar von 1999 bis zu den Jahren 2005

bis 2007 um 207%; dieser Anstieg betraf vorwiegend die Serotypen 19A und 6C. So stieg z.B. die Anzahl der Serotyp 19A-Isolate von sieben im Jahre 1999 auf 36 Isolate jährlich in den Jahren 2005 bis 2007. Weitere Serogruppen mit deutlichem Anstieg waren 22F und 15.

Die antimikrobielle Empfindlichkeit der isolierten Pneumokokken zeigte keine großen Unterschiede über den untersuchten Zeitraum bezüglich Betalaktam-Antibiotika und Levofloxacin (TAVANIC). Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) war das aktivste parenterale Betalaktam-Antibiotikum für meningiale und nicht-meningiale Infektionen. Der Anteil von sensiblen Stämmen verminderte sich bei Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) von 69% im Jahre 1999 auf 53% in der letzten untersuchten Periode 2005 bis 2007; die entsprechenden Empfindlichkeitswerte von Clindamycin (SOBELIN u.a.) reduzierten sich noch stärker von 95% im Jahre 1999 auf 69% in den Jahren 2005 bis 2007.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Nach der Einführung der konjugierten Pneumokokken-Vakzine (PREVENAR) im Jahre 2000 in den USA kam es zu einer deutlichen Verminderung invasiver und nicht-invasiver Pneumokokkeninfektionen. Allerdings war der Rückgang der Pneumokokken-Serotypen, die in dem Impfstoff enthalten sind, mit einem deutlichen Anstieg von nicht in der Vakzine enthaltenen Serotypen, insbesondere den Serotypen 19A und 6C, verbunden. Dieses sogenannte Replacement-Phänomen sollte Anlass sein, Impfstoffe mit erweitertem Serotypen-Spektrum zu entwickeln oder auch Impfstoffe mit veränderten Wirkmechanismen.

JACOBS, M.R. et al.
Clin Infect Dis 2008; 47: 1388 - 1395

Staphylokokken-Therapie

Flucloxacillin-haltige Kombinationspräparate sind nicht sinnvoll

FLANAMOX 500 ist ein Kombinationspräparat, das pro Hartkapsel 250 mg Amoxicillin und 250 mg Flucloxacillin enthält und zur dreimal täglichen Gabe bei Erwachsenen zugelassen ist. Diese Mischung ist irrational, die Wirkstoffe sind unterdosisiert und die als mögliche Indikationen in der entsprechenden Fachinfo aufgeführten Erkrankungen, wie Tonsillitis, Pharyngitis, Laryngitis, Sinusitis oder Otitis media werden sinnvoller Weise mit Amoxicillin alleine oder mit anderen Antibiotika in deut-

lich höheren Dosierungen behandelt. Im offiziellen Text kann man lesen, dass „die klinische Anwendung der Kombination aus Amoxicillin und Flucloxacillin erfolgen kann, wenn sie eine größere therapeutische Sicherheit bietet als die Gabe der Einzelsubstanzen in Monotherapie.“ Und ferner: „National und international anerkannte Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von FLANAMOX 500 zu berücksichtigen“.

Uns sind keine anerkannten Richtlinien bekannt, nach denen eine unterdosierte Kombination der beiden Penicilline sinnvoll wäre. Als eine weitere mögliche Indikation werden „Infektionen der Haut-Weichteilgewebe“ genannt. Falls eine derartige Infektion durch Staphylokokken hervorgerufen wird, ist eine Dosierung von 250 mg Flucloxacillin beim Erwachsenen nicht ausreichend, die zusätzliche Verabreichung von Amoxicillin ist in jedem Fall überflüssig. Angesichts der potenziellen Hepatotoxizität des Flucloxacillin ist es nicht nachvollziehbar, warum in Deutschland derartige Kombinationspräparate noch im Handel sind. Während mit einer pharmakologisch fundierten Wirkung angesichts der niedrigen Dosierung nicht gerechnet werden kann, können die unerwünschten Wirkungen, wie Exantheme, Diarrhöen, Hepatotoxizität und andere, durchaus schon bei niedrigen Dosierungen auftreten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Das Kombinationspräparat FLANAMOX enthält pro Kapsel 250 mg Flucloxacillin und 250 mg Amoxicillin. Nach den international oder national anerkannten Richtlinien gibt es keine Indikation für ein entsprechendes Kombinationsantibiotikum. Von einer Anwendung wird dringend abgeraten.

1. Fachinfo FLANAMOX, Dr. August Wolff GmbH, Bielefeld; Stand der Information: Oktober 2007

Flucloxacillin-verursachte Hepatotoxizität

Hepatotoxische Wirkungen von Arzneimitteln stellen ein erhebliches, wenn auch meist seltenes Risiko für die Patienten dar und verdienen daher besondere Aufmerksamkeit. Die voraussagbaren, dosisabhängigen Reaktionen der Leber sind häufig Anlass zum frühzeitigen Stopp der Entwicklung von neuen Pharmaka bereits während der präklinischen, toxikologischen Untersuchungen. Darüber hinaus gibt es idiosynkratische Leberreaktionen, die oftmals weder im Rahmen der toxikologischen Prüfungen, noch während der klinischen Studien beobachtet werden, da sie selten sind

und die Anzahl der Patienten in klinischen Studien limitiert ist. Flucloxacillin (STAPHYLEX, FLUCLOX STRAGEN u.a.) ist ein bereits seit Jahrzehnten bekanntes Staphylokokken-Penicillin, das potenziell cholestatisch-hepatotoxische Wirkungen hervorrufen kann. Erste Berichte über lang anhaltende Fälle von Ikterus und Pruritus im Zusammenhang mit Flucloxacillin wurden bereits in den 1980er Jahren publiziert, später aber nicht sehr beachtet, so dass es sinnvoll erscheint, die aktuelle Informationslage zu betrachten.

Eine Fachinfo des ersten Flucloxacillin-haltigen Originalpräparates STAPHYLEX liegt nicht vor. In der Fachinfo des neueren FLUCLOX STRAGEN wird mit folgenden Sätzen auf das hepatotoxische Risiko hingewiesen: „Es wurde über cholestatische Hepatitis berichtet. Das Risiko ist bei höherem Lebensalter und längerer Anwendung erhöht. Eine durch Flucloxacillin ausgelöste Hepatitis kann verzögert noch bis zu 2 Monate nach Behandlungsende auftreten. Ein protrahierter, mehrmonatiger Verlauf ist möglich, Todesfälle sind beschrieben.“

Angaben zur Häufigkeit der Nebenwirkung werden in der Fachinformation nicht gemacht. Es wurde jedoch aus den Daten der Anwendung des Penicillins im Vereinigten Königreich (UK) berechnet, dass das Risiko für eine lebertoxische Reaktion bei der Erstanwendung des Antibiotikums bei etwa 1 von 12.000 Patienten liegt. Mit einer erheblichen Dunkelziffer muss allerdings gerechnet werden. Das Risiko ist offenbar deutlich vom Alter des Patienten abhängig; bei über 60-jährigen Personen wurde ein sechsfach höheres Risiko als bei jüngeren Patienten ermittelt. Im Vereinigten Königreich wird das Medikament etwa 2 Millionen mal pro Jahr verschrieben, woraus sich ableiten lässt, dass europaweit einige Hundert Patienten von Leberschäden durch dieses Penicillin betroffen sind.¹

Der exakte Mechanismus der hepatotoxischen Wirkung ist nicht geklärt. In relativ geringen Mengen wird das Antibiotikum zu einem 5-Hydroxymethyl-Metaboliten abgebaut. Es wird diskutiert, dass ein reaktiver Metabolit an Proteine der Leberzellen bindet und dass dadurch immunologische Reaktionen angestoßen werden, die letztlich zu einer klinisch manifesten Leberschädigung führen. Flucloxacillin wirkt auf die Monooxygenase CYP3A4 und das Transportprotein p-Glykoprotein (p-GP) induzierend. An der Regulation dieser Proteine ist der Pregnan-X-Rezeptor (PXR) beteiligt. Es gibt Hinweise, dass dieser Rezeptor eine Bedeutung im Zusammenhang mit den Leberschäden nach Flucloxacillin besitzt. Da verschiedene genetische Polymorphismen dieses Rezeptors bekannt sind, könnte so

auch erklärt werden, warum die hepatotoxische Wirkung nur relativ selten manifest wird. Andere genetische Ursachen sind allerdings ebenfalls diskutiert worden.^{2,3}

FOLGERUNG DER AUTOREN: Flucloxacillin (STAPHYLEX, FLUCLOXSTRAGEN u.a.) kann hepatotoxisch wirken. Das Risiko ist bei älteren Patienten erhöht. Insgesamt muss mit dieser schwerwiegenden unerwünschten Wirkung bei etwa einem von 12.000 Behandelten gerechnet werden. Die genetischen Ursachen dieser idiosynkratischen Wirkung sind nicht geklärt. Die induzierende Wirkung des Penicillins auf CYP3A4 und p-Glykoprotein könnte eine Rolle spielen.

1. RUSSMANN, S. et al.
Brit J Clin Pharmacol 2005; 60: 76 - 82
2. HUWYLER, J. et al.
Curr Drug Metabol 2006; 7: 119 - 126
3. ANDREWS, E., DALY, A.K.
Toxicology 2008; 254: 158 - 163

Unverträglichkeitsreaktionen

Levofloxacin-induzierte Achillessehnenruptur mit beträchtlichen Konsequenzen

Tendopathien als Folge einer Therapie mit Chinolonen sind eine relativ seltene aber ernstzunehmende unerwünschte Wirkung. Obwohl die toxischen Effekte der Chinolone auf Bindegewebsstrukturen mittlerweile den meisten Ärzten bekannt sind, werden die Folgen dieser Nebenwirkungen immer noch unterschätzt. Die Ruptur einer Achillessehne stellt für den betroffenen Patienten eine erhebliche Beeinträchtigung dar und ist in der Regel mit einer monatelangen Arbeitsunfähigkeit verbunden. Aktuell wird aus Minnesota (USA) über einen Patienten berichtet, dessen Tod von den Autoren des Fallberichtes in einen unmittelbaren Zusammenhang mit einer beidseitigen Achillessehnenruptur gestellt wird. Mit 91 Jahren war der Farmer aus dem Mittleren Westen der USA noch rüstig, versorgte sich selbst und fuhr regelmäßig mit seinem Traktor. Als eine Bronchitis diagnostiziert wurde, verschrieben ihm die behandelnden Ärzte Levofloxacin (TAVANIC). Das Medikament wurde in einer Dosierung von einmal täglich 500 mg genommen. Eine Dosisreduktion angesichts des hohen Lebensalters wurde nicht vorgenommen. Da die geschätzte Kreatinin-clearance des Patienten nur bei 32 ml/min lag, wäre eine niedrigere Dosierung des ausschließlich renal elimi-

nierten Chinolons angezeigt gewesen. Bereits während der ersten Tage der antibakteriellen Therapie klagte der Mann über Beschwerden im Bereich der beiden Achillessehnen. Am Tag 7 der Therapie traten erhebliche Schmerzen in beiden Fersen auf, als der Patient von seinem Traktor stieg. Bei der Untersuchung in der Aufnahmestation einer Klinik fiel zunächst eine leichte Schwellung beider Achillessehnen auf, die genauere Untersuchung bestätigte die Diagnose einer beidseitigen Achillessehnenruptur. Die mit der anschließenden orthopädischen Versorgung verbundene Mobilitätseinschränkung wurde als Ursache für die zunehmende depressive Verstimmung des Patienten angesehen. Einige Wochen nach dem Ereignis musste der Patient wegen einer Pneumonie erneut stationär aufgenommen werden. Er verstarb schließlich an den damit verbundenen Komplikationen, wie Herz- und Nierenversagen sowie Sepsis. Die Autoren dieses Fallberichtes vergleichen die Sehnenruptur des Patienten hinsichtlich der Auswirkungen mit einer Schenkelhalsfraktur bei betagten Patienten, die bekanntlich bei einer erheblichen Zahl von Patienten indirekt zum Tode führt.^{1,2}

Das hohe Lebensalter des Patienten stellt einen bekannten Risikofaktor für Chinolon-induzierte Sehnenrupturen dar. Die Nichtberücksichtigung der Nierenfunktionseinschränkung hat sicher ebenfalls zu dem Ereignis beigetragen. Es ist aber bemerkenswert, dass dieser Patient nicht gleichzeitig mit Glukokortikoiden behandelt wurde. Ein rechtzeitiges Absetzen des Medikamentes beim Auftreten der ersten Beschwerden wäre in diesem Fall sinnvoll gewesen. Patienten sollten auf die Möglichkeiten von Tendopathien durch Chinolone hingewiesen werden. Ein sofortiges Absetzen des Chinolons ist bei Beginn einer entsprechenden Symptomatik dringend erforderlich.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Ein Fallbericht über eine beidseitige Achillessehnenruptur unter der Behandlung mit Levofloxacin (TAVANIC) macht deutlich, dass das Risiko für Chinolon-induzierte Tendopathien bei älteren Menschen erhöht ist. Tendopathien können auch ohne gleichzeitige Glukokortikoidtherapie auftreten. Die Konsequenzen einer Achillessehnenruptur sollten nicht unterschätzt werden und sind bei betagten Patienten hinsichtlich ihrer Auswirkungen durchaus mit denen einer Schenkelhalsfraktur vergleichbar.

1. GOTTSCHALK, A.W., BACHMAN, J.W.
J Med Case Reports 2009; (online)
2. SENDZIK, J. et al.
Int J Antimicrob Agents 2008; (online)

Kreatinin-clearance bei Endokarditispatienten mit langfristiger Gentamicintherapie

Die antibakterielle Therapie mit Aminoglykosid-Antibiotika beinhaltet stets ein gewisses Risiko für oto- und nephrotoxische Wirkungen. Seit langem ist bekannt, dass das Ausmaß der Toxizität nicht primär durch die Höhe der Dosis, sondern vielmehr durch die Behandlungsdauer bestimmt wird. Auf der Basis dieser Befunde hat sich die Einmalgabe der gesamten Tagesdosis als geeignetes Therapieregime durchgesetzt und wird heute überwiegend anstelle der früher üblichen dreimal täglichen Infusion angewandt. Um das Risiko für Nierenschäden niedrig zu halten, sollte die Dauer der Therapie auf einige Tage beschränkt werden. Eine Ausnahme von diesen Empfehlungen sind Patienten mit einer Endokarditis, vor allem wenn die Erkrankung durch Enterokokken verursacht wird. In diesen Fällen wird eine Behandlung für vier bis sechs Wochen empfohlen; Gentamicin (REFOBACIN u.a.) soll dabei als Teil einer Kombinationstherapie mit Ampicillin (BINOTAL u.a.) dreimal täglich in einer Dosierung verabreicht werden, die zu Spitzenspiegeln von 3 bis 4 mg/l und zu Talspiegeln von <1 mg/l führt. Hintergrund dieser Empfehlung ist die synergistische Wirkung der beiden Antibiotika.¹

Die nephrotoxischen Effekte des Aminoglykosids sind unter diesen Bedingungen noch nie systematisch untersucht worden. In Dänemark wurden daher entsprechende Daten bei 373 Patienten in zwei Universitätskliniken erhoben und hinsichtlich der Zeitdauer der Gentamicintherapie ausgewertet.² Insgesamt erhielten 287 Patienten das Aminoglykosid, die übrigen 86 Patienten wurden zum Vergleich herangezogen. Die Zeitdauer der Gentamicingabe schwankte zwischen einem Tag und 69 Tagen (im Mittel: 17 Tage) Als Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion wurde die endogene Kreatinin-clearance unter Berücksichtigung des Lebensalters, des Körpergewichtes, des Geschlechtes und des Serumkreatininwertes der Patienten abgeschätzt. Die Dosierung des mehrfach täglich verabreichten Gentamicins erfolgte individuell anhand des Serumkreatinins und der Gentamicin-Talspiegel. Bei Spiegeln von 0,5 bis 1 mg/l wurde die Dosis halbiert, als Ziel wurden in dieser Studie Talspiegel von < 0,5 mg/l angestrebt.

Bei den Patienten ohne Gentamicingabe stieg die Kreatinin-clearance im Untersuchungszeitraum um 2,3% an, die Gruppe der Gentamicin-Behandelten zeigte dagegen eine Reduktion der Clearance um 8,6%. Der Rückgang der Clearance war direkt verbunden mit der Behandlungsdauer. Es wurde berechnet, dass die Clearance täglich um 0,5% abnahm. Die Beobachtung

der Patienten nach der Entlassung aus den Krankenhäusern über einen Zeitraum von 1,5 Jahren gab keinen Hinweis darauf, dass die Nierenfunktionseinschränkungen während der Behandlung ein erhöhtes Todesrisiko für Patienten darstellte.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Zeitdauer einer Behandlung mit Gentamicin (REFOBACIN u.a.) ist direkt mit der Reduktion der Kreatinin-clearance verbunden. Da die nephrotoxischen Effekte nicht zu erkennbaren Folgen führten, wird die Empfehlung zur Kombinationstherapie der Endokarditis aufrechterhalten.

1. BADDOUR, L. et al.
Circulation 2005; 111: e394 - e433
2. BUCHHOLTZ, K. et al.
Clin Inf Dis 2009; 48: 65 - 71

Interaktionen

Arzneimittelinteraktionen bei der Behandlung mit Rifampicin

Die Hemmung oder Induktion von Fremdstoff-metabolisierenden Enzymen, wie zum Beispiel Cytochrom P450-abhängigen Monooxygenasen (CYP), kann die Verstoffwechslung zahlreicher gleichzeitig gegebener Substanzen beeinflussen. Rifampicin (RIFA u.a.) weist von allen heute verwendeten Arzneimitteln das höchste Potenzial für derartige Arzneimittelinteraktionen auf. Es verursacht eine deutliche Induktion der Cytochrome 3A4, 1A2, 2C9, 2C8 und 2C18/19 im Darmepithel und in der Leber und kann damit den Metabolismus anderer Arzneistoffe beschleunigen. Während diese Wirkungen von Rifampicin weitgehend bekannt sind, wird häufig vergessen, dass auch noch weitere pharmakokinetisch sehr relevante Systeme beeinflusst werden. Durch Induktion des Effluxtransporters P-GP (P-Glycoprotein) wird die Resorption aus dem Magendarmtrakt reduziert und durch die Wirkung auf Phase-II-Enzyme werden zum Beispiel auch Glucuronidierungsreaktionen beschleunigt.

Darüber hinaus hat Rifampicin hemmende Wirkungen auf andere Systeme. Das Molekül selbst wird unter anderem zum 25-O-Desacetyl-Metaboliten abgebaut. Auf die N-Acetyltransferase (NAT) wirkt es inhibitorisch. Hemmende Wirkungen wurden auch auf ein Transportprotein für organische Anionen (OATP2) beschrieben. Die Induktion der metabolisierenden Enzyme und Transporter erfolgt über den nukleären Pregnan-X-Rezeptor (PXR). Ein weiterer, wenn auch nicht so bedeutender Rezeptor für die Transkriptionsregulation nach Rifampicingabe ist der konstitutive Androstan-Rezeptor (CAR).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Rifampicin (RIFA u.a.) ist ein potenter Induktor von Cytochrom-Enzymen, Phase-II-Enzymen und Transportproteinen. Auf die N-Acetyltransferasen wirkt es hemmend, ebenso werden Transportproteine für organische Anionen (OATP2) gehemmt. Angesichts der komplexen und vielfältigen Beeinflussungen der pharmakokinetisch relevanten Metabolisierungs- und Transportsysteme sollte der klinisch tätige Arzt bei jedem therapeutischen Einsatz von Rifampicin mit einer Beeinflussung der Pharmakokinetik von weiteren gleichzeitig gegebenen Arzneistoffen rechnen.

- SOUSA, M. et al.
J Antimicrob Chemother 2008; 62: 872 - 878

Hinweis:

Dieser Artikel und weitere ausführliche Beschreibungen von Interaktionen zwischen Antiinfektiva und anderen Arzneimitteln stehen auf unserer Internetseite www.zct-berlin.de unter der Rubrik „Interaktionen“ zur Verfügung.

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), Prof. Dr. med. W. R. Heizmann, Dr. M. Kresken, Bonn, Frau H. Pretorius (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreise 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

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