

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Januar/Februar 2011 - 32. Jahrg.

Übersicht

Therapie der chronischen Hepatitis B

Die therapeutischen Möglichkeiten bei Patienten mit einem chronischen Verlauf der Hepatitis B haben in den vergangenen Jahren rasch zugenommen. Heute sind sieben verschiedene Arzneimittel zur Behandlung verfügbar (Tabelle S. 2). Sie unterscheiden sich in ihren pharmakologischen Eigenschaften, ihrer therapeutischen Potenz, ihrem Resistenzrisiko und in ihren unerwünschten Wirkungen. Die Frage der Resistenzentwicklung hat dabei in den vergangenen Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen.¹

Hepatitis B Virus

Das Hepatitis B Virus (HBV) gehört zu den DNA-Viren. Die Erbsubstanz liegt aber nur teilweise als Doppelstrang vor. Nach dem Transport in den Zellkern der Wirtszelle erfolgt die Umwandlung in die ringförmige geschlossene DNA des Virus (covalently closed circular DNA, cccDNA), welche als Vorlage für die Synthese mehrerer RNA-Formen dient. Für das Verständnis der Therapeutika ist es bedeutsam, dass die prägenomische RNA (pgRNA) durch die HBV-Polymerase in DNA umgewandelt wird. Durch diese reverse Transkription besitzt HBV Ähnlichkeit mit dem HI-Virus, und dies erklärt, warum einige Virustatika gegen beide Virusarten aktiv sind. Die wichtigsten Proteinbestandteile des Virus sind das Hüllprotein (HBs-Ag), das Core-Protein (HBc-Ag) und das preCore-Protein (HBe-Ag). HBs-Ag, HBe-Ag und HBV-DNA erlauben die Beurteilung der Infektiösität bzw. beschreiben die aktive Replikation des Virus. Der Nachweis von HBe-Ag deutet auf eine höhere Virusreplikation hin. Eine spontane Serokonversion von einer HBe-Ag-positiven zu einer Antikörper (anti-HBe)-positiven Infektion geht einher mit einer Reduktion der viralen Vermehrung und einer klinischen Besserung. Patienten mit einer HBe-Ag-negativen Infektion neigen zu progressiven Leberschäden, variab-

Inhalt

1/2011

Übersicht

- Therapie der chronischen Hepatitis Seite 1-4
- Interferon beeinflusst Aktivität der Cytochrome Seite 4-5

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (43)

- Rickettsia Spezies Seite 3

Antibiotika aktuell bewertet

- Clindamycin Seite 5-6

Atemwegsinfektionen

- Procalcitoninbestimmung reduziert Antibiotikaverbrauch Seite 6-7
- Pneumonie-Therapie und C. difficile-Infektionen Seite 7

Kongressbericht

- ICAAC 2010 Seite 7-8

Mittel der Wahl

- Moxifloxacin bei infizierten Gelenkprothesen Seite 8
- Fosfomycin-Therapie der Zystitis Seite 8-9

Nebenwirkungen

- Ceftriaxon und Agranulozytose Seite 9

Leserbriefe

Seite 9-10

len Transaminasen-Verläufen und geringeren HBV-DNA Konzentrationen im Serum. Eine behandlungsbedingte Serokonversion kann bei diesen Patienten nicht eintreten, und damit kein nachhaltiger Effekt, der ein Absetzen der antiviralen Therapie erlauben würde.²

Als wichtigstes Ziel der Behandlung gilt es, die Lebensqualität und die Überlebenswahrscheinlichkeit zu verbessern. Dies kann zum Beispiel erreicht werden durch eine anhaltende Unterdrückung der HBV-Replikation und eine daraus resultierende Verhinderung der Krankheitsprogression zur Zirrhose oder zum hepatozellulären Karzinom. Bei HBeAg-positiven Patienten ist eine dauerhafte HBe-Serokonversion ein zufriedenstellendes Ergebnis. Bei HBe-

Ag-negativen Patienten wird angestrebt, die HBV-DNA unterhalb der Nachweisgrenze zu halten. Eine völlige Eradikation des Erregers gelingt mit den derzeit verfügbaren Medikamenten im allgemeinen nicht, da die ringförmige geschlossene DNA des Virus im Kern der infizierten Hepatozyten persistiert.

Im Jahre 2009 wurden Leitlinien verschiedener Fachgesellschaften sowohl in Europa als auch in den USA aktualisiert, in denen diagnostische, therapeutische und andere Aspekte der chronischen Hepatitis B zusammengefasst wurden.^{3,4} Eine Verknüpfung zu diesen und anderen Leitlinien zur Behandlung von Infektionskrankheiten findet sich auf der Internetseite der Zeitschrift für Chemotherapie unter www.zct-berlin.de in

Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Hepatitis B

Substanz	Handelsname	Beschreibung in ZCT (Heft / Jahr)	Dosierung
Adefovir	Hepsera	05 / 2003	1 x tgl. 10 mg
Emtricitabin*	Emtriva*	01 / 2004*	1 x tgl. 200 mg
Entecavir	Baraclude	05 / 2006	1 x tgl. 0,5 bzw. 1 mg
Interferon alfa-2a (pegyliert)	Pegasys	04 / 2003	1 x 180 µg s.c. / Woche
Lamivudin	Zeffix	01 / 2000	1 x tgl. 100 mg
Telbivudin	Sebivo	04 / 2007	1 x tgl. 600 mg
Tenofovir**	Viread**	03 / 2002**	1 x tgl. 300 mg

* Emtricitabin ist zur Therapie der HIV-Infektion zugelassen und wird in Kombination mit anderen Substanzen bei Patienten mit einer HIV / HBV-Koinfektion angewandt.

** Tenofovir ist seit 2002 zur Therapie der HIV-Infektion und seit 2008 zur Therapie der chronischen Hepatitis B zugelassen.

der Rubrik „Leitlinien“. Ausführliche Darstellungen aller genannten Arzneimittel sind unter der Rubrik „Neueinführungen/ Kurzbeschreibungen“ verfügbar.

Interferon alfa-2a

Interferon-alfa stimuliert über Interferon-Rezeptoren zahlreiche Gene, verstärkt dadurch die Immunantwort und begrenzt die virale Ausbreitung. Durch die Bindung an Polyethylenglycol („Peginterferon“) wird eine verlängerte Halbwertszeit des Interferons erreicht. Die beiden verfügbaren Formen [Peginterferon alfa-2a (PEGASYS) und Peginterferon alfa-2b (PEGINTRON)] sind zur Therapie der Hepatitis C im Handel, nur die alfa-2a-Variante ist auch zur Behandlung der Hepatitis B zugelassen. Unerwünschte Wirkungen, wie Myalgien und Kopfschmerzen treten bei mehr als 25% der Patienten auf. Als weitere Nebenwirkungen sind unter anderem Erschöpfungssymptome, Gelenksbeschwerden, Haarausfall, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen und Schilddrüsenfunktionsstörungen bekannt. Das Medikament kann eine Depression hervorrufen bzw. die Symptome einer bestehenden Depression verstärken. Die Verträglichkeit kann durch Gabe von analgetisch-antipyretisch wirksamen Medikamenten, wie z. B. Paracetamol (diverse Handelsnamen), verbessert werden. Interferone verändern die Aktivität der Cytochrom P450-abhängigen Monooxygenasen und können dadurch zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln führen. (s. S. 4)

Die Behandlung mit pegyliertem Interferon alfa führt nach etwa einem Jahr zu einem Verlust der HBV-DNA bei 25% der HBeAg-positiven und bei 63% der HBeAg-negativen Patienten. Zu den Vorteilen der Therapie zählt die Möglichkeit, einen nachhaltigen therapeutischen Effekt auch nach Beendigung der Therapie zu erzielen und das Fehlen eines Resistenzrisikos, wie es bei den Nukleosidanaloga besteht.

Nukleosid-Analoga

Im Gegensatz zu Interferon können die anderen Arzneimittel zur Behandlung einer chronischen Hepatitis B oral verabreicht werden. Bereits seit etwa 10 Jahren ist in der Gruppe der Nukleosid-Analoga Lamivudin (ZEFFIX) für diese Indikation verfügbar, später kamen Entecavir (BARACLUDE) und Telbivudin (SEBIVO) hinzu. Die beiden erstgenannten besitzen auch eine therapeutisch relevante Aktivität gegen das HI-Virus. Alle werden intrazellulär zu den entsprechenden Triphosphaten aktiviert und hemmen die virale DNA-Polymerase, in dem sie die physiologischen Substrate verdrängen und zu einem Kettenabbruch der DNA führen. Zu den möglichen unerwünschten Wirkungen bei einer Behandlung mit diesen Substanzen gehören eine hepatische Steatosis, eine Laktatazidose und Transaminasenerhöhungen. Wie in einer klinischen Studie bereits 1998 im Vergleich zu Placebo gezeigt werden konnte, führt die Behandlung mit Lamivudin zu einer Verbesserung des histologischen Befundes, sowie häufiger zu einer anti-HBeAg-Serokonversion und einer Normalisierung der Transaminasen.

Emtricitabin (EMTRIVA) ist mit Lamivudin eng verwandt; es unterscheidet sich nur durch ein Fluoratom in Position 5, ist jedoch zur Behandlung der Hepatitis B nicht zugelassen. Umfangreiche Erfahrungen liegen aber vor bei Patienten, die mit HIV und HBV koinfiziert sind und die mit einer Kombination aus Emtricitabin und Tenofovir behandelt wurden. Da es bei Einsatz als Monotherapie ebenfalls rasch Resistenzen induziert, ist die Therapie mit Emtricitabin ohne Kombinationspartner nicht sinnvoll.

Im Gegensatz zu den beiden vorgenannten Cytidin-Analoga, handelt es sich bei Telbivudin um das L-Enantiomer von Thymidin. Zu den spezifischen Nebenwirkungen

der Therapie gehört ein Anstieg der Kreatinkinase, gelegentlich können Myalgien und Myopathien auftreten. Hinsichtlich einer Reduktion der HBV-DNA war Telbivudin dem Lamivudin überlegen, bei anderen Endpunkten, wie Höhe der Transaminasen, HBeAg-Verlust oder anti-HBe Serokonversion bestand jedoch kein Unterschied zwischen den Präparaten.

Entecavir ist ein Nukleosid-Analoga, das sich vom Guanosin ableitet. Die hohe antivirale Aktivität drückt sich in der niedrigen therapeutisch notwendigen täglichen Dosierung von nur 0,5 mg für Patienten ohne Vorbehandlung bzw. 1 mg für vorbehandelte Patienten aus. Als unerwünschte Wirkungen wurden Kopfschmerzen, Diarrhöen, sowie Gelenksbeschwerden und Schlaflosigkeit beobachtet. Fälle von Laktatazidosen wurden vor allem bei Patienten mit fortgeschrittener Leberinsuffizienz und Zirrhose berichtet. Im Vergleich zu Lamivudin zeigten die mit Entecavir behandelten Patienten bessere histologisch gesicherte Therapieergebnisse, eine höhere Rate an Reduktion der viralen DNA und ein besseres Ergebnis hinsichtlich der Transaminasen(ALT)-Werte. Da die Substanz auch gegen HIV aktiv ist, können bei einer Monotherapie Resistenzen induziert werden. Bei Hepatitis-Patienten, die mit Entecavir oder anderen HIV-wirksamen Medikamenten (Lamivudin, Tenofovir, Emtricitabin) behandelt werden, sollte eine HIV-Infektion vor Beginn der Behandlung ausgeschlossen werden.

Nukleotid-Analoga

Zwei Nukleotid-Analoga stehen zur Behandlung der chronischen Hepatitis B zur Verfügung: Adefovir (HEPSERA) und Tenofovir (VIREAD). Beide weisen als Analoga des Desoxyadenosin-Monophosphats eine sehr ähnliche chemische Struktur auf. Sie besitzen im Gegensatz zu den Nukleosid-Analoga eine Phosphonatgrup-

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (43)

Rickettsia spp.

Taxonomie, Morphologie und Kultur: Rickettsien sind obligat intrazellulär lokalisierte gramnegative Erreger; sie gehören zur Familie *Rickettsiaceae*, Ordnung *Rickettsiales*, Gattung *Rickettsia*. Eine Anzüchtung der Erreger in Zellkulturen ist möglich. Sie lassen sich unter Berücksichtigung der hervorgerufenen Erkrankungen in verschiedene Gruppen einteilen. In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche neue Arten beschrieben, deren Bedeutung für menschliche Erkrankungen noch schwer einzuschätzen ist.

Pathogenese, Epidemiologie und ausgewählte Krankheitsbilder: Die Erreger dringen in die Endothelzellen kleiner Gefäße ein mit nachfolgender Hyperplasie, Nekrose und Thrombosierung sowie einem Austritt von Erythrozyten aus den Gefäßen. Nachfolgend kommt es zur Einwanderung von Lymphozyten mit Bildung von Fleckfieberknötchen.

Das **klassische (epidemische) Fleckfieber** wird durch *R. prowazekii* hervorgerufen und ist weltweit verbreitet. Es wird durch Kleiderläuse übertragen (Reservoir: Mensch, Maus, Ratte). Die Erreger werden mit dem Kot der Kleiderläuse ausgeschieden, eine Infektion kann entstehen durch Einreiben des rickettsienhaltigen Kots in die Bissläsion, aber auch durch Inhalation. Die Inkubationszeit liegt bei fünf bis 23 (im Mittel 12) Tagen. Die Erkrankung beginnt mit Schüttelfrost, Fieber und Myalgien; Konjunktivitis und Augenschmerzen sind häufig. Ein Exanthem tritt nach fünf bis neun Tagen an Brust, Abdomen und anderen Körperpartien auf, ausgenommen sind Gesicht, Handflächen und Fußsohlen sowie der Rücken. Ein komplizierter Verlauf mit Meningoenzephalitis oder Myokarditis ist möglich, die Letalität bei unbehandelten Patienten liegt zwischen 10 und 30%.¹ Wahrscheinlich persistieren Erreger nach Infektion im Menschen lebenslang, bei relativer Abwehrschwäche tritt dann unter Umständen eine abgeschwächte Form auf (Morbus-Brill-Zinsser). In Deutschland ist seit 2004 kein Fall bekannt geworden.

Das **murine (endemische) Fleckfieber** (*R. typhi*) kommt besonders in warmen Ländern (Südstaaten der USA, Afrika, Europa, Asien) vor, mit Erkrankungen muss auch bei Reisenden aus diesen Gebieten gerechnet werden.² Die Übertragung erfolgt durch den Rattenfloh (*Xenopsylla cheopis*). Die Erreger gelangen mit dem Kot auf die Haut und dringen durch Läsionen oder über den Respirationstrakt ein. Die Erkrankung verläuft relativ mild und unspezifisch; wahrscheinlich wird sie daher in ihrer Häufigkeit unterschätzt. Klinische Symptome sind Fieber und Kopfschmerz, nur bei ca. 50% tritt ein Exanthem auf.

„Spotted fever group“: z.B. *Rickettsia africae*, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia rickettsii*. Die durch *R. africae* hervorgerufene Erkrankung kommt in Afrika südlich der Sahelzone vor (bei Touristen vor allem beim Besuch von Südafrika und den angrenzenden Ländern).³ Sie wird durch Zecken übertragen und tritt mit einer Inkubationszeit von sechs bis sieben Tagen überwiegend in Clustern (d. h. bei Reisegruppen) auf. Der klinische Verlauf ist insgesamt gutartig, ein wichtiges Symptom ist Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$. Bei den meisten Patienten (95%) ist wenigstens eine verschorfte Eintrittsstelle (Eschar), bei einigen Patienten sind bis zu vier zu sehen; bevorzugte Lokalisationen sind Beine, Brust und Bauch sowie die Arme. Klinisch imponiert auch eine regionale Lymphadenopathie. Hauterscheinungen sind nur etwa bei der Hälfte der Patienten zu beobachten, meist handelt es sich dann um ein makulopapulöses Exanthem mit Vesikeln.⁴ Die Letalität ist gering.

Mittelmeerfleckfieber (MSF) oder Boutonneuse-Fieber durch *R. conorii*. kommt im Mittelmeerraum einschließlich Portugal vor, ferner ist es verbreitet um das Schwarze Meer herum, sowie in Wladiwostok, Afrika, Indien und anderen Gebieten. Sporadische Fälle sind aus Belgien und der Schweiz berichtet worden. Die Übertragung erfolgt durch Zecken (*Rhipicephalus sanguineus*), Reservoir sind Hunde und Nager. Die Inkubationszeit beträgt ca. sieben Tage (1 bis 15 Tage). Typisch ist an der Einstichstelle eine schwärzliche Kruste (Eschar) bzw. der „tache noire“. Krankheitssymptome sind plötzlich eintretendes Fieber ($>39^\circ\text{C}$), Kopf- und Gliederschmerzen sowie im Verlauf ein sich zentral ausbreitendes makulopapulöses („boutonneuse“) Exanthem. Die Letalität liegt bei unbehandelten Patienten bei ca. 2 bis 3%.

Rocky-Mountain-Fleckfieber (RMSF, Felsengebirgsfleckfieber) wird verursacht durch *R. rickettsii* und durch Zecken (*Dermacentor*, *Rhipice-*

phalus, *Amblyomma*) übertragen, Wirte sind wildlebende Nagetiere und Hunde. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt in Nordamerika zu,⁵ aber auch in Mittel- und Südamerika. Nach einer Inkubationszeit von etwa sechs bis acht Tagen treten Fieber und Schüttelfrost, Kopfschmerz und Myalgien auf. Es folgen dann Übelkeit, Erbrechen sowie Durchfälle. Am dritten Tag nach Erkrankungsbeginn tritt ein Exanthem (bei ca. 80%) an der Stirn und an Hand- und Fußgelenken auf, das sich rasch über den gesamten Körper ausbreitet. Die Krankheitsdauer bei leichten Formen beträgt ca. zwei Wochen; bei schweren Fällen ist die Dauer verlängert und die folgenden Komplikationen können auftreten: Lungenödem, periphere Ödeme, Nierenversagen, Hyponatriämie, hämorrhagische Purpura, Thrombozytopenie, Hypotension und Myokarditis. Krankheitszeichen von Seiten des ZNS sind Delirium, Krampfanfälle und Koma. Die Letalität liegt unbehandelt bei bis zu 25%.

Rickettsienpocken durch *R. akari*. Die Infektion wurde in New York und anderen nordamerikanischen Städten, der Ukraine und anderen GUS-Staaten, Korea und Slowenien nachgewiesen. Die Übertragung erfolgt durch Milben. Der Krankheitsverlauf ist leicht und es kommt zur spontanen Heilung auch ohne Behandlung. Nach einer Inkubationszeit von sieben bis zehn Tagen tritt an der Eintrittsstelle eine rote Papel auf, die sich in den folgenden Tagen zur Vesikel mit Schorfbildung (Eschar) entwickelt; die regionalen Lymphknoten sind geschwollen. Fieber, begleitet von Schüttelfrost, Kopfschmerz, Myalgien, Appetitlosigkeit und Photophobie tritt plötzlich auf. Gleichzeitig oder mit einer Verzögerung von einigen Tagen entwickelt sich ein Exanthem, das von einer makulopapulösen in eine vesikuläre Form fortschreitet. Beim Austrocknen bilden sich schwärzliche Krusten, die ohne Narbenbildung abheilen.

Tsutsugamushi-Fieber (*R. tsutsugamushi*) kommt in Ostasien und Australien vor. Überträger sind Milbenlarven; Reservoir sind Nagetiere und Vögel. Die Inkubationszeit beträgt vier bis zehn Tage; Symptome sind Fieber, Myalgie, makuläres Exanthem, Lungenbeteiligung (zunehmend beobachtet), Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie sowie eine Leberdysfunktion. Es gibt eine diagnostische Trias, die jedoch nicht immer auftritt: Hautnekrose an der Milbenbissstelle (Eschar) plus regionale Lymphadenopathie plus generalisiertes Exanthem. Schwere Erkrankungsverläufe werden bei Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel beobachtet. Die Infektion kann tödlich verlaufen durch Lungenversagen (ARDS), Enzephalitis, Myokarditis.⁶

Diagnostik: Die bevorzugte Methode ist der Nachweis von Antikörpern (IgG, IgM) mittels indirektem Immunfluoreszenztest (IFT) oder ELISA. Eine weitere Methode zum Antikörpernachweis ist die Weil-Felix-Reaktion, d. h. die heterologe Agglutination von Antikörpern gegen Rickettsien mit bestimmten *Proteus-vulgaris*-Antigenen. Allerdings zeigt diese Methode im Vergleich zum IFT eine geringere Sensitivität und Spezifität.^{7,8} Ein Nachweis der Erreger aus Biopsien mittels PCR ist möglich,³ ebenso die Anzucht in Zellkulturen.⁹

Prävention, Therapie, Meldepflicht: Die Prävention erfolgt durch eine Expositionsprophylaxe sowie Bekämpfung der Vektoren z.B. Läuse oder Ratten mit dem Vektor Rattenfloh (*Xenopsylla cheopis*). Ein Impfstoff gegen *R. prowazekii* sowie *R. rickettsii* steht für besondere Situationen zur Verfügung. Wesentlich ist der frühe Therapiebeginn; Medikament der Wahl ist Doxycyclin (DOXYHEXAL u.a.), Alternativen sind Chloramphenicol (in Deutschland nicht im Handel) oder Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) bzw. die Kombination von Doxycyclin mit einer der beiden letztgenannten Substanzen.¹⁰

Meldepflicht besteht bei direktem oder indirektem Nachweis einer Infektion durch *R. prowazekii* (§7 IfSG).

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.zct-berlin.de; Rubrik: „Wichtige Erreger in Klinik und Praxis“).

pe im Molekül, weshalb die bei den Nucleosiden notwendige Umwandlung in ein Monophosphat entfällt. Sie werden durch Wirtsenzyme direkt zweifach phosphoryliert und entsprechen dann dem biologisch aktiven Desoxyadenosin-Triphosphat. In dieser Form hemmen sie die viralen Polymerasen durch Bindungskonkurrenz mit dem natürlichen Substrat und verursachen nach Einbau in die Virus-DNA einen Kettenabbruch. Beide Virustatika wurden als Esterverbindungen entwickelt, um die pharmakokinetischen Eigenschaften zu verbessern und eine orale Therapie zu ermöglichen.

Hinsichtlich ihrer therapeutischen Potenz unterscheiden sich die beiden Derivate deutlich: während der Therapieerfolg mit Adefovir eher limitiert ist, stellt Tenofovir eines der potentesten Therapeutika bei Hepatitis B dar. Dies lässt sich durch die unterschiedlichen Dosierungen (10 mg vs. 300 mg) und damit durch die unter therapeutischen Bedingungen deutlich höheren Plasmakonzentrationen von Tenofovir erklären. Die unterschiedlichen Dosierungen sind durch das nephrotoxische Potenzial der Substanzen begründet. Da bei Gabe von Adefovir in höherer Dosierung von täglich 30 mg während der klinischen Prüfung vermehrt Unverträglichkeitsreaktionen auftraten, wurde die Normdosis auf 10 mg Adefovir pro Tag festgelegt. Unter diesen Bedingungen war die Therapie mit Adefovir gut verträglich, ein leichter Anstieg des Serumkreatinins tritt relativ selten auf.

Im direkten Vergleich zu Adefovir verursachte Tenofovir bei einer größeren Zahl von Patienten eine Reduktion der HBV-DNA auf einen Wert von <400 Kopien/ml Blut. Die Studie wurde zunächst für 48 Wochen doppelblind durchgeführt, anschließend wurden die meisten Patienten in eine offene Studie aufgenommen, in der die Behandlung mit Tenofovir für weitere sieben Jahre geplant ist. Die Daten der Zwischenauswertung nach drei Jahren wurden in aktuellen Arbeiten publiziert.^{5,6} Demnach lag die Menge an HBV-DNA von weniger als 400 Kopien / ml im Blut bei 87% der HBeAg-negativen Patienten und 72% der HBeAg-positiven Patienten. Ein sehr ähnliches Ergebnis zeigte sich bei Patienten, die in der Initialphase Adefovir erhalten hatten. Bei etwa einem Drittel der Patienten war HBeAg nicht mehr nachweisbar, bei 8% der HBeAg-positiven Patienten wurde ein Verlust von HBsAg festgestellt.

Resistenz

Bei einer Behandlung mit Lamivudin oder den verwandten Nucleosiden Emtricitabin und Telbivudin muss am ehesten mit einer Resistenz der Viren gerechnet werden. Eine Mutation im Gen der DNA-Polymerase

(= reverse Transkriptase), die zum Austausch der Aminosäure Methionin gegen Valin führt (rtM204V), ist ausreichend, um eine Resistenz gegen alle drei Virustatika zu verursachen. Nach vier Jahren einer Monotherapie mit Lamivudin liegt bei 70% der Patienten eine Infektion mit resistenten Viren vor. Andere Studien zeigten, dass nach etwa zweijähriger Behandlung mit Emtricitabin oder Telbivudin bei etwa jedem fünften Patienten HBV-Resistenz besteht. Bei Entecavir sind dagegen mindestens drei Mutationen notwendig, damit die Viren resistent werden. Bei Patienten ohne Vorbehandlung liegt die Rate der Entecavir-Resistenz nach fünfjähriger Behandlung bei unter 1%. Falls jedoch bei Behandlungsbeginn bereits die rtM204V-Mutation vorhanden war, sind die Erreger bei etwa jedem zweiten Patienten nach fünf Jahren resistent.¹

Die wichtigste Resistenz-Mutation bei Behandlung mit Adefovir ist rtN236T (Austausch von Asparagin und Threonin). In einer Studie wurden diese oder andere Mutationen im viralen Genom bei 20% der Patienten nach einer Therapie mit Adefovir über eine Zeitdauer von fünf Jahren nachgewiesen. Viren mit der genannten Mutation sind nicht resistent gegen Tenofovir, jedoch sind in vitro höhere Konzentrationen für eine Hemmung erforderlich. Resistenzen gegen Tenofovir spielen bei der Anwendung dieser Substanz bisher keine Rolle. Eine aktuelle Auswertung einer Vergleichsstudie zwischen Adefovir und Tenofovir zeigt, dass nach 144 Wochen Behandlung keine resistenten Viren nachweisbar waren. Eine mangelhafte Virussuppression war in einigen Fällen nicht durch Resistenz, sondern durch mangelnde Zuverlässigkeit der Patienten bei der Medikamenten-Einnahme bedingt.^{5,6}

Angesichts der günstigen Resistenzsituation wird heute von den Fachgesellschaften der Einsatz hochpotenter Substanzen mit hoher Resistenzbarriere empfohlen. Dies bedeutet, dass zur oralen Behandlung das Nucleosid-analogon Entecavir oder das Nucleotid-analogon Tenofovir zur first-line Therapie angewandt werden sollten.

ZUSAMMENFASSUNG: Neben dem pegylierten Interferon alfa-2a (PEGASYS) stehen mit Lamivudin (ZEFFIX), Telbivudin (SEBIVO) und Entecavir (BARACLIDE) mehrere Nucleosid-Analoga zur Therapie einer chronischen Hepatitis B zur Verfügung. Vor allem nach Behandlung mit Lamivudin und Telbivudin muss bei einem großen Teil der Patienten mit einer Resistenzentwicklung gerechnet werden. In dieser Hinsicht werden die Nucleotid-Analoga Adefovir (HEPSERA) und Tenofovir (VIREAD) deutlich günstiger beurteilt.

Bis heute sind bei Patienten, die bis zu drei Jahren mit Tenofovir behandelt wurden, keine resistenten Hepatitis B-Viren isoliert worden. Tenofovir oder Entecavir werden daher heute zur Initialtherapie bevorzugt. Da auch die Verträglichkeit insgesamt gut ist, stellt die Entwicklung dieser Therapeutika einen deutlichen Fortschritt in der Behandlung einer chronischen Virusinfektion dar, die noch vor einigen Jahren nicht - oder nur mit grossen Einschränkungen - behandelbar war. Allerdings gelingt es auch bei langfristiger Einnahme der potenten Virustatika nur in wenigen Fällen, den Erreger völlig zu beseitigen. Es bleibt abzuwarten, ob es gelingt, noch wirksamere Virustatika zu entwickeln, damit ein größerer Anteil der Patienten von der Infektion geheilt werden kann.

1. BHATTACHARYA, D. and THIO, C.L. Rev Inf Dis 2010; 51: 1201-1208
2. DIENSTAG, J.L. N Engl J Med 2008; 359: 1486-1500
3. EASL (European Association for the Study of the Liver) J Hepatol 2009; 50: 227-242
4. LOK, A.S.F. and MCMAHON, B.J. (American Association for the Study of Liver Diseases) J Hepatol 2009; 50: 1-36
5. SNOW-LAMPART, A. et al. Hepatology 2011; in press (online)
6. HEATHCOTE, E.J. et al. Gastroenterology 2011; 140: 132-143

Interferon beeinflusst Aktivität der Cytochrome

Die pegylierten Interferone alfa-2a (PEGASYS) und alfa-2b (PEGINTRON) finden heute zunehmende Anwendung zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C oder B. Die Verträglichkeit der Medikamente ist nicht optimal. Darüber hinaus sind Interaktionen mit anderen Arzneimitteln beschrieben worden, weil es durch die Interferone zu einer Änderung der Aktivität der metabolisierenden Cytochrom P450-abhängigen Monooxygenasen kommen kann. Die Datenlage zu derartigen Interaktionen ist schlecht. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Peginterferon alfa-2a wird darauf hingewiesen, dass zum Beispiel der Abbau von Theophyllin (diverse Handelsnamen) gehemmt werden kann, die AUC-Werte um 25% ansteigen und daher eine gleichzeitige Anwendung der Medikamente durch Spiegelbestimmungen überwacht werden sollte.¹ Die zugrunde liegende Untersuchung wurde an gesunden Freiwilligen mit vierwöchiger Verabreichung des Medikamentes durchgeführt,

unter therapeutischen Bedingungen kann die Situation anders sein. An Patienten mit Hepatitis C, die mit Peginterferon alfa-2b behandelt wurden, konnte nur eine gering ausgeprägte Hemmung des Theophyllin-Metabolismus gezeigt werden.² Die 26 Patienten erhielten im Rahmen der aktuellen Studie eine Mischung verschiedener Modells-substanzen, die üblicherweise als Marker zur Untersuchung metabolisierender Enzyme eingesetzt werden (Dextromethorphan, Coffein, Tolbutamid, Dapson, Midazolam). Der Metabolismus wurde vor Beginn und nach vier Wochen einer Interferon-Behandlung gemessen. Aus den Ergebnissen konnte abgeleitet werden, dass das Cytochrom 1A2 (CYP1A2) nur geringfügig gehemmt wird, die Aktivitäten von CYP2C8/9 und CYP2D6 zunehmen und das CYP3A4, sowie die N-Acetyltransferase unverändert bleiben. Bemerkenswert war die interindividuelle Variabilität der Ergebnisse: die Aktivität des CYP2D6 war zum Beispiel bei 13 Teilnehmern angestiegen, bei fünf Patienten reduziert und bei vier Patienten unverändert. Alle Ergebnisse müssen zurückhaltend interpretiert werden, da bei höherer Dosierung oder längerer Gabe des Interferons oder bei anderen Grunderkrankungen die Ergebnisse anders ausfallen können.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine der wenigen systematischen Studien zur Frage von Arzneimittelinteraktionen bei einer Interferon-Behandlung zeigte einen stimulierenden Effekt von Interferon alfa-2b (PEGINTRON) auf die Aktivität der metabolisierenden Enzyme CYP2C8/9 und CYP2D6 bei Patienten mit chronischer Hepatitis C. Die Aktivität von CYP1A2 war nur geringfügig reduziert, CYP3A4 blieb unverändert.

1. Fachinformation PEGASYS, Roche, Juli 2010 (www.fachinfo.de)

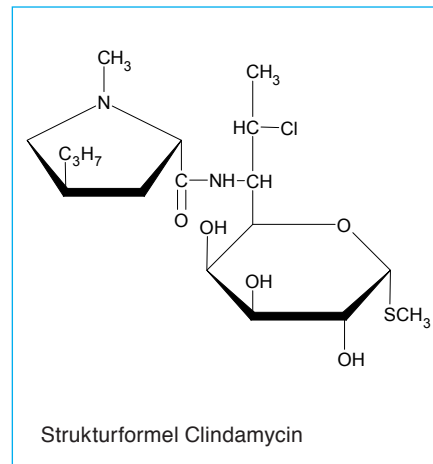
2. GUPTA, S.K. et al.
Eur J Clin Pharmacol 2011 (in press);
online 16.12.2010

Antibiotika aktuell bewertet

Clindamycin

Clindamycin (SOBELIN u.a.) wird halbsynthetisch hergestellt, indem eine Hydroxylgruppe im Lincomycin durch ein Chloratom ersetzt wird. Das Antibiotikum wurde bereits in den 1960er Jahren entwickelt und zugelassen. Heute ist es verfügbar als Clindamycin-HCl in Kapseln oder als Clindamycin-Palmitat in Form eines

Granulats zur oralen Therapie, sowie als Clindamycin-2-dihydrogenphosphat zur parenteralen Gabe. In diversen Gel- und Creme-Zubereitungen steht es auch zur topischen Behandlung zur Verfügung.^{1,2,3}



Wirkungsmechanismen, Wirkungsspektrum

Clindamycin bindet an die 50S-Untereinheiten der bakteriellen Ribosomen. Dadurch wird die Anlagerung der Aminoacyl-t-RNA an das Peptidyltransferase-Zentrum der Ribosomen blockiert. Es resultiert ein bakteriostatischer Effekt, bei sehr empfindlichen Stämmen und hohen Wirkstoffkonzentrationen kann auch eine bakterizide Wirkung beobachtet werden. Die Bindung von Clindamycin an Ribosomen interferiert funktionell mit der von Makroliden, obwohl sie sich in der chemischen Struktur wesentlich unterscheiden.

Zum Wirkungsspektrum gehören grampositive Bakterien, insbesondere Staphylokokken, und anaerob wachsende gramnegative Stäbchen, wie *Bacteroides fragilis*. Die gute Aktivität gegen Staphylokokken (unabhängig von der Penicillinaseproduktion) sowie gegen Anaerobier in Mischinfektionen wird therapeutisch am häufigsten genutzt. Allerdings bestehen bei einigen Anaerobiern, wie zum Beispiel *B. fragilis*, häufig hohe Resistenzraten, die typischerweise regional sehr unterschiedlich sein können.

Die meisten gramnegativen Erreger, wie Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* oder *Enterobacter*, sind nicht empfindlich, wahrscheinlich weil das Antibiotikum nicht durch die diversen Schichten der Zellwand und Zellmembran ins Zytoplasma penetrieren kann.

Von therapeutischem Interesse ist auch die inhibitorische Aktivität gegen *P. falciparum* und *T. gondii*.

Mehrere Mechanismen sind bekannt, durch die Erreger resistent gegen Clindamycin

werden können. Am bedeutsamsten ist die Veränderung in der 23S r-RNA der 50S-Untereinheit durch Methylierung von Adenin. Dieser Mechanismus ist meist Plasmid-kodiert und induziert eine MLS_B-Typ Resistenz (MLS: Makrolide, Lincosamide, Streptogramine) und kann zum Beispiel bei klinisch wichtigen Erregern, wie *S. aureus*, *S. pyogenes* oder *B. fragilis* vorkommen. Die ursächliche Methylase wird auf *ermA* oder *ermC* Genen kodiert. Andere Veränderungen an der rRNA sind ebenfalls als Resistenzmechanismen beschrieben worden und schließlich sind bakterielle Enzyme bekannt, die das Molekül verändern und damit inaktivieren.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Clindamycin wird nach oraler Verabreichung rasch und zu etwa 90% resorbiert. Durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme wird die Resorption geringfügig verzögert. Etwa eine Stunde nach oraler Aufnahme einer Einzeldosis von 300 mg liegen die Konzentrationen im Blut bei 3,6 mg/l und fallen auf einen mittleren Wert von 1,1 mg/l fünf Stunden später. Wird die gleiche Dosis intramuskulär gegeben, liegen die Spitzenspiegel bei 6 mg/l. Bei Infusion höherer Dosierungen können maximale Konzentrationen von 14 mg/l und mehr erreicht werden. Die Bindung an Plasmaproteine liegt bei etwa 60 bis 90%. Clindamycin ist gut gewebeängig und auch intrazellulär antibakteriell wirksam. Im Liquor werden jedoch keine therapeutisch wirksamen Konzentrationen erreicht. Clindamycin gilt als gut knochengängig; allerdings gibt es nur wenige Arbeiten, in denen dies dokumentiert wird. Bei 30 Patienten, die vor einer Hüftgelenkoperation mehrere Dosen von jeweils 300 mg Clindamycin intramuskulär erhalten hatten, lagen die Konzentrationen eine Stunde nach der letzten Injektion im Serum bei $7,33 \pm 3,37$ mg/l, im Knochen wurde weniger als die Hälfte ($2,63 \pm 1,76$ mg/kg) gemessen.⁴

Clindamycin wird überwiegend hepatisch metabolisiert und mit einer Halbwertszeit von etwa 2 bis 3 Stunden zumeist mit den Fäzes und zu etwa einem Drittel mit dem Urin eliminiert. Die Metaboliten besitzen eine antibakterielle Aktivität, die zum Teil die der Ausgangssubstanz übertrifft (z.B. N-Dimethyl-Clindamycin). Mindestens fünf Tage lang ist im Stuhl die antibakterielle Aktivität nachweisbar, was mit einer Beseitigung der sensiblen Flora verbunden ist - ein Effekt, der mindestens 14 Tage nach einer Behandlung nachweisbar ist. Die mittleren Konzentrationen im Stuhl zeigten eine erhebliche interindividuelle Variabilität und nehmen mit der Behandlungsdauer deutlich von 12,6 mg/kg (Tag 1) auf 22,4 mg/kg (Tag 3) und 203,8 mg/kg am Tag 5 zu.⁵

Die empfohlene Dosierung beim Erwachsenen liegt bei 1,2 bis 1,8 g oral täglich aufgeteilt in drei bis vier Einzeldosen. Intravenös können Tagesdosen von bis zu 4,8 g gegeben werden. Bei leichten Nierenfunktionsstörungen muss die Dosierung von Clindamycin nicht angepasst werden, deutlichere Einschränkungen erfordern eine Reduktion der Dosierung und/oder Verlängerung des Dosierungsintervalls. Auch bei schwerer hepatischer Insuffizienz wird eine reduzierte Dosierung empfohlen. In beiden Fällen ist eine Bestimmung der Plasmaspiegel zur Kontrolle sinnvoll.^{1,2}

Therapeutische Anwendung

Als typischer Vertreter einer Gruppe von bereits lange bekannten Antibiotika besteht einerseits eine langjährige therapeutische Erfahrung mit Clindamycin, andererseits sind die verfügbaren Daten aus klinischen Studien aber sehr limitiert. Umfangreiche, randomisierte klinische Studien, wie sie mit neueren Antiinfektiva routinemäßig durchgeführt werden, liegen nicht vor. Die in den Fachinformationen der zahlreichen, überwiegend generischen Präparate angegebenen Indikationen sind nicht exakt definiert (z. B. „Infektionen der tiefen Atemwege“) und beruhen nicht auf qualitativ hochwertigen Studien, wie sie heute zwingend gefordert werden. Im Jahr 1983 wurde z. B. eine randomisierte, prospektive Studie veröffentlicht, in der Penicillin G (diverse Warenzeichen) in einer Tagesdosierung von 6 Mio E. mit Clindamycin bei insgesamt 39 (!) Patienten mit Lungenabszess verglichen wurde. Clindamycin war unter diesen Bedingungen das überlegene Antibiotikum.⁶ In einer neueren prospektiven Studie bei 70 Patienten mit Aspirationspneumonie und Lungenabszess wurde eine Kombination aus Clindamycin plus Cephalosporin mit Ampicillin plus Sulbactam (UNACID u.a.) verglichen. In dieser Studie zeigte sich eine gleich gute Wirksamkeit der beiden Regime.⁷

Die schlechte Datenlage bei den klinischen Studien erschwert eine rationale Beurteilung des therapeutischen Stellenwertes des Antibiotikums. Während bei später entwickelten Präparaten die Therapieentscheidung auf der Basis valider klinischer Daten gefällt werden kann, fehlt diese Information bei Clindamycin ebenso wie bei einigen anderen älteren Antibiotika. Auch der weit verbreitete Einsatz des Medikamentes in der Zahnheilkunde ist nicht durch umfangreiche kontrollierte Studien belegt.

Laut Fachinformation SOBELIN SOLUBILE³ ist Clindamycin bei folgenden Infektionen indiziert:

Akute und chronische bakterielle Infektionen durch Clindamycin-empfindliche Erreger, wie

- Infektionen der Knochen und Gelenke,
- Infektionen des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs,
- Infektionen des Zahn- und Kieferbereichs,
- Infektionen der tiefen Atemwege,
- Infektionen des Becken- und Bauchraumes,
- Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane,
- Infektionen der Haut und Weichteile,
- Scharlach,
- Septikämie,
- Endokarditis.

Besondere Bedeutung hat die Therapie mit Clindamycin in folgenden Situationen:

1. bei Patienten mit Allergie gegen β -Laktamantibiotika
2. bei akuten Infektionen mit wahrscheinlicher Anaerobierbeteiligung (Peritonitis, Adnexitis, Aspirationspneumonie u.a.) in Kombination mit anderen Antibiotika
3. zur langfristigen oralen (Nach)Behandlung einer Osteomyelitis
4. zur Prophylaxe bei Patienten mit Penicillinallergie und einem hohen Risiko für eine Endokarditis: vor zahnärztlichen Eingriffen einmalig 600 mg Clindamycin ca. 30–60 min vor dem Eingriff oral.

Unerwünschte Wirkungen

Eine Therapie mit Clindamycin ist relativ häufig mit unerwünschten Wirkungen verbunden. Durch Beeinflussung der Darmflora treten Diarrhöen vermehrt auf, eine pseudomembranöse Enterokolitis ist als schwerwiegende Komplikation bekannt. Gelegentlich steigen unter Clindamycin die Bilirubin- und Leberenzymwerte im Blut. Überempfindlichkeitsreaktionen verlaufen meist mit masernähnlichem Exanthem, Juckreiz und/oder arzneimittelbedingtem Fieber; sehr selten sind schwere Allgemeinreaktionen (z.B. Stevens-Johnson-Syndrom oder Sweet-Syndrom).⁸

Bei längerer Therapiedauer sind Blutbildveränderungen, wie Thrombozytopenie oder Leukopenie möglich. Bei zu schneller Infusion von Clindamycin können Übelkeit, Herzrhythmusstörungen und Blutdruckabfall auftreten.

Wegen des Gehaltes an Benzylalkohol sind Clindamycin-Injektions-Lösungen bei Neugeborenen und unreifen Frühgeborenen kontraindiziert.²

ZUSAMMENFASSUNG: Clindamycin (SOBELIN u.a.) ist ein lang bekanntes Antibiotikum, das sowohl zur oralen, parenteralen als auch topischen Therapie zur Verfügung steht. Zum Wirkungsspektrum gehören vor allem grampositive und anaerobe Bakterien. Mehrere Mechanismen der Resistenzentwicklung wurden beschrieben. Nach oraler Gabe ist die Resorption nahezu vollständig, die Gewebegängigkeit ist relativ gut, allerdings werden keine therapeutisch ausreichenden Konzentrationen im Liquor erreicht. Die Elimination erfolgt vorwiegend durch hepatische Metabolisierung, die Halbwertszeit liegt bei 2 bis 3 Stunden. Clindamycin ist für ein breites Spektrum von Infektionen zugelassen. Vor dem Hintergrund der heute üblichen eng definierten und durch umfangreiche klinische Studien belegten Indikationen muss dies kritisiert werden. Zwar unterstützen die mikrobiologischen und pharmakologischen Daten, sowie die langjährige klinische Erfahrung den Einsatz des Antibiotikums bei Infektionen durch grampositive und anaerobe Bakterien - fundiert nachgewiesen ist die therapeutische Wirksamkeit allerdings nicht. Die Therapie mit Clindamycin sollte auch unter Berücksichtigung der nicht optimalen Verträglichkeit nur nach sorgfältiger Abwägung der Vor- und Nachteile erfolgen.

spektrum gehören vor allem grampositive und anaerobe Bakterien. Mehrere Mechanismen der Resistenzentwicklung wurden beschrieben. Nach oraler Gabe ist die Resorption nahezu vollständig, die Gewebegängigkeit ist relativ gut, allerdings werden keine therapeutisch ausreichenden Konzentrationen im Liquor erreicht. Die Elimination erfolgt vorwiegend durch hepatische Metabolisierung, die Halbwertszeit liegt bei 2 bis 3 Stunden. Clindamycin ist für ein breites Spektrum von Infektionen zugelassen. Vor dem Hintergrund der heute üblichen eng definierten und durch umfangreiche klinische Studien belegten Indikationen muss dies kritisiert werden. Zwar unterstützen die mikrobiologischen und pharmakologischen Daten, sowie die langjährige klinische Erfahrung den Einsatz des Antibiotikums bei Infektionen durch grampositive und anaerobe Bakterien - fundiert nachgewiesen ist die therapeutische Wirksamkeit allerdings nicht. Die Therapie mit Clindamycin sollte auch unter Berücksichtigung der nicht optimalen Verträglichkeit nur nach sorgfältiger Abwägung der Vor- und Nachteile erfolgen.

1. SIVAPALASINGAM, S. and STEIGBIGL, N.H. in: Mandell / Douglas / Bennet: Principles and Practice of Infectious Disease, 2010, S. 440-448
2. Information für Fachkreise SOBELIN, Pfizer / Pharmacia, September 2010 (www.fachinfo.de)
3. Information für Fachkreise SOBELIN SOLUBILE, Pfizer / Pharmacia, September 2010 (www.fachinfo.de)
4. NICHOLAS, P. et al. Antimicrob Agents Chemother 1975; 8: 220-221
5. KAGER, L. et al. Antimicrob Agents Chemother 1981; 20: 736-740
6. LEVISON, M.E. et al. Ann Intern Med 1983; 98: 466-471
7. ALLEWELT, M. et al. Clin Microb Infect 2004; 10: 163-170
8. KANDULA, S. et al. J Am Acad Dermatol 2010; 62: 898-900

Atemwegsinfektionen

Akute Atemwegsinfektionen – Procalcitonin-Messung reduziert Antibiotikaverbrauch

Weltweit werden Antibiotika bei akuten Atemwegsinfektionen zu häufig eingesetzt und tragen damit zur Entwicklung resistenter Erreger bei. Verantwortlich hierfür ist die begrenzte Aussagekraft der klinischen

Symptome und Befunde, um virale Ätiologien von einer bakteriellen Ursache klar zu unterscheiden. Procalcitonin hat sich in den letzten Jahren in vielen Studien als aussagefähiger Parameter erwiesen, um eine mit Antibiotika behandlungsbedürftige Infektion zu diagnostizieren. Die bisherigen Studien mit Procalcitonin wurden vorwiegend bei hospitalisierten Patienten vorgenommen. In einer umfangreichen Studie aus Hannover wurde der Stellenwert von Procalcitonin in der Behandlung von akuten Atemwegsinfektionen im ambulanten Bereich analysiert. In einer ersten nicht interventionellen Studie wurden bei 702 Patienten mit akuten respiratorischen Infektionen die Häufigkeit einer Antibiotikaverschreibung, die initiale Procalcitoninkonzentration und das klinische Ergebnis in 45 Allgemeinpraxen untersucht. In der nachfolgenden zweiten Studie wurde in randomisierter Zuordnung ein Vergleich vorgenommen zwischen Procalcitonin-orientierter Antibiotikatherapie versus Standardbehandlung bei insgesamt 550 Patienten bei den gleichen Ärzten. Die Empfehlung zu einer antibiotischen Therapie wurde in dieser Studie bei einer Procalcitoninkonzentration von $>0,25$ ng/ml festgelegt. Als primärer Endpunkt wurde die Anzahl der signifikanten Krankheitstage über einen Zeitraum von zwei Wochen definiert. In der nicht interventionellen Studie erhielten 30,3% der Patienten Antibiotika. In der interventionellen Procalcitonin-gesteuerten Studie wurden bei 36,7% der Patienten mit einer Standardtherapie Antibiotika verschrieben, im Vergleich zu nur 21,5% in der Procalcitonin-Gruppe, was eine Reduktion des Antibiotikaverbrauchs um 41,6% bedeutete. In der Intention-to-treat-Analyse ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen bezüglich der Anzahl der Tage mit deutlichen Krankheitssymptomen (im Mittel 9,04 in der PCT-Gruppe und 9,00 in der Kontrollgruppe). Bei 36 Patienten in der PCT-Gruppe wurde trotz niedriger Procalcitonin-Konzentration eine Antibiotikatherapie durchgeführt. Die Ursachen hierfür waren klinisch feststellbare Infektionssymptome ($n=14$) sowie auch der Wunsch des Patienten ($n=5$). Die Mehrzahl der eingesetzten Antibiotika waren Makrolide, Aminopenicilline und Doxycyclin.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine einmalige Procalcitoninbestimmung kann bei akuten Atemwegsinfektionen in der Allgemeinpraxis zu einer signifikanten Verminderung von Antibiotikaverschreibungen beitragen. Es wäre sehr wünschenswert, wenn Procalcitoninmessungen als Schnelltest und zu günstigen Preisen in der Praxis zur Verfügung stünden.

BURKHARDT, O. et al.
Eur Respir J 2010; 36: 601-607

Welche Pneumonie-Therapie führt zu mehr C. difficile-Problemen?

In den letzten Jahren haben spontane sowie epidemisch auftretende Ausbrüche von Clostridium difficile-Infektionen erhebliche Probleme besonders in Akutkrankenhäusern verursacht. In mehreren Studien wurden bestimmte Therapeutika, z.B. Fluorchinolone, als Auslöser dieser vermehrten C. difficile-Infektionen beschrieben. Kontrollierte Studien zu diesem Problem liegen jedoch nur in geringem Umfang vor. In einer prospektiven Kohortenstudie bei Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie, die in zwei akademischen Krankenhäusern in Utrecht behandelt wurden, wurde dieser Frage erneut nachgegangen. Insgesamt 117 Patienten wurden prospektiv mittels Kulturen von Stuhl und der Haut im Bereich der Leistenregion zu Beginn der Therapie, danach am Tag fünf, drei Tage nach Abschluss der antibiotischen Therapie und erneut am Tag 30 untersucht, ob sie mit C. difficile kolonisiert bzw. infiziert waren. Zehn Patienten mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, da sie nicht die notwendige Anzahl der Kulturen aufwiesen. Das mittlere Lebensalter der auszuwertenden 107 Patienten betrug 63 Jahre und 84 (78,5%) der Patienten wiesen eine oder mehrere Grunderkrankungen auf. 42,1% der Patienten wurden initial mit Moxifloxacin (AVALOX) behandelt, 43,9% mit einer Betalaktam-Monotherapie und 14% kombiniert mit einem Betalaktam plus Makrolidantibiotikum ($n=9$) oder plus Fluorchinolone ($n=6$). Ein Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie konnte bei 58 (54,2%) der Patienten nachgewiesen werden.

Zum Zeitpunkt der Krankenhauseinweisung wiesen neun von 96 untersuchten Patienten (9,4%) eine C. difficile-Kolonisation auf, bei sechs dieser Patienten wurde ein Toxin-bildender Stamm nachgewiesen. Sieben der neun kolonisierten Patienten waren asymptomatisch, ein Patient mit einem nicht-toxinbildenden Stamm wies Diarrhöen auf und ein Patient hatte eine mäßig ausgeprägte C. difficile-Enteritis mit persistierenden positiven Kulturen. Bei zwei der neun Patienten mit einer Kolonisation durch C. difficile im Stuhl waren auch die Hautkulturen positiv für C. difficile. Elf Patienten mit negativen Kulturen zum Zeitpunkt der Einweisung erwarben C. difficile während oder nach Abschluss der antibiotischen Behandlung. Die gesamte nosokomiale Kolonisationsrate mit C. difficile wurde mit 11,2% berechnet. Bei acht Patienten konnte ein toxinbildender Stamm identifiziert werden. Acht der elf Patienten mit C. difficile blieben symptomlos, drei Patienten wiesen Diarrhöen auf, aber die Untersuchung auf Toxine verlief negativ. Diese drei Patienten wurden nicht behandelt und die Diarrhöen sistierten spontan. Die Häu-

figkeit einer C. difficile Kolonisation bzw. Infektion betrug 11,9% im Moxifloxacin-Arm, 11,1% im Betalaktam-Arm und 9% in der Kombinationstherapie aus Betalaktam plus Makrolid bzw. Fluorchinolone. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Risikofaktoren für die Kolonisation mit C. difficile waren eine intravenöse antibiotische Therapie von mehr als sieben Tagen und ein Hospitalaufenthalt innerhalb der letzten drei Monate.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine nosokomiale Kolonisation mit C. difficile im Rahmen einer stationären Behandlung einer ambulant erworbenen Pneumonie tritt in etwa 11 % auf und ist in der Regel nicht mit einer symptomatischen C. difficile-Infektion verbunden. Eine spezifische empirische antibiotische Therapie der Pneumonie war nicht mit einer vermehrten C. difficile-Kolonisation assoziiert. Behandlungsstrategien wie ein Screening auf C. difficile bei Risikopatienten zum Zeitpunkt der Einweisung, die möglichst kurze Dauer der antibiotischen Therapie und ein früher Wechsel von parenteraler auf eine orale Antibiotikagabe mit früher Entlassung des Patienten sind die Mittel, die eine nosokomiale Kolonisation durch C. difficile am ehesten vermeiden können.

BRUNS, A.H.W. et al.
J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2464-2471

Kongressbericht

Resistenzrends im Fokus: Ergebnisse ICAAC 2010

Die Resistenzentwicklung bei Bakterien gegenüber Antibiotika ist eng mit dem Risiko einer inadäquaten empirischen Initialtherapie assoziiert. Die Konsequenzen einer Therapie mit nicht mehr wirksamen Substanzen können dramatisch sein und von einer verlängerten Krankheitsdauer (inkl. verlängertem Krankenhausaufenthalt) bis zu einer erhöhten Letalität aufgrund der nicht erfolgreich behandelten Infektion reichen. In den vergangenen Jahren hat die Zahl der resistenten Mikroorganismen, aber auch die Zahl der Resistenzmechanismen zum Teil stark zugenommen. Allerdings konnte in einzelnen Ländern (z. B. in den USA und Frankreich) auch eine Abnahme der Inzidenz von Infektionen durch resistente Erreger wie z.B. von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Infektionen beobachtet werden. Als mögliche Ursachen hierfür gelten ein verändertes Verordnungsverhalten von Antibiotika, Erfolge von Überwachungs- und Hygienemaßnahmen sowie epidemiologische Faktoren. Neben

MRSA sind bei *S. aureus* inzwischen auch Vancomycin-intermediär empfindliche Stämme (VISA) bei Infektionen mit einer Letalität von ca. 40% von klinischer Bedeutung. Da die Detektion dieses Resistenzmechanismus sehr aufwendig und kostenintensiv ist, sollte im Zweifel bei schweren Infektionen durch MRSA/VISA-Stämme nicht mehr mit Vancomycin (diverse Warenzeichen), sondern mit Alternativen wie Linezolid (ZYVOXID) oder Tigecyclin (TYGACIL) behandelt werden.

Bei gramnegativen Erregern steht die Resistenz gegen Betalaktam-Antibiotika durch die Bildung zahlreicher unterschiedlicher Betalaktamasen ganz im Vordergrund. Auch in Deutschland gewinnt der Anteil der Stämme mit Bildung von sog. „Extended-Spectrum Beta-Lactamases“ (ESBL) bei *Escherichia coli* und *Klebsiella* spp. zunehmend an Bedeutung, insbesondere mit einem Trend zu „CTX-M“. Viele dieser ESBL-bildenden Stämme tragen auf dem Plasmid auch Resistenzgene für andere Antibiotikaklassen, so u. a. für Aminoglykoside oder Chinolone. Daher stand bei schweren Infektionen in vielen Fällen nur die Therapie mit einem Carbapenem zur Verfügung. Neben den natürlicherweise vorkommenden Metallo-Betalaktamasen (MLB) von *Stenotrophomonas maltophilia* mit Abbau von Carbapenemen wurden allerdings in den vergangenen Jahren zahlreiche weitere Carbapenemase wie „KPC 1-7“ (Vorkommen häufig bei *Klebsiella pneumoniae*) oder „OXA“ beschrieben. Aktuelle epidemiologische Daten zeigen, dass diese einst als Rarität angesehene Resistenz weltweit auf dem Vormarsch ist. In 2009 durchgeführten Überwachungsstudien ist der Anteil Carbapenem-resistenter *E. coli*- und *Klebsiella*-Stämme bereits auf 3,4%, in Europa auf 2,6% gestiegen. Viele Stämme tragen nicht nur die Gene für KPC auf dem Plasmid, sondern gleichzeitig auch ESBL und/oder MLB. Gleichzeitig erfolgt eine horizontale Ausbreitung von KPC auf andere Bakterienpezies. Ausbrüche mit KPC-bildenden Erregern sind inzwischen auch in Deutschland, u. a. auch in Berlin, beschrieben. Die Letalität bei einer Sepsis durch KPC *K. pneumoniae*-Stämme beträgt nach ersten Daten etwa 50%, das relative Risiko zu versterben ist 3,3. Verbesserte Überlebensraten werden nur bei einer adäquaten Therapie beobachtet, wobei eine Kombinationstherapie mit Tigecyclin am erfolgversprechendsten ist.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Während inzwischen im grampositiven Erregerbereich neben Vancomycin (diverse Warenzeichen) eine Reihe weiterer gut wirksamer Substanzen zur Verfügung stehen, sind Therapialternativen für Infektionen durch gramnegative Erreger

kaum vorhanden. In diesem Zusammenhang ist insbesondere der zunehmende Nachweis von Carbapenem-resistenten Erregern beunruhigend. Einzig Tigecyclin (TYGACIL) in Mono- oder Kombinationstherapie besitzt ein ausreichend breites Wirkspektrum, um bei schweren Infektionen mit unbekanntem Erreger und der Möglichkeit des Auftretens multiresistenter Spezies eingesetzt werden zu können.

Prof. Dr. med. Wolfgang Heizmann, Berlin: Ergebnisse der Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 2010.

Mittel der Wahl

Moxifloxacin in der Therapie von infizierten Gelenkprothesen

Ein bis vier Prozent von implantierten Gelenkprothesen und zwei bis 30% von osteosynthetischen Materialien werden in der postoperativen Phase zu einem frühen oder späten Zeitpunkt infiziert; die führenden Keime dabei sind *S. aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken. Die Behandlung derartiger Protheseninfektionen beruht zumeist auf einem chirurgischen Debridement und einer Entfernung des implantierten prothetischen Materials aber auch auf einer länger dauernden Gabe von Antibiotika. Eine Kombinationstherapie aus Rifampicin (RIFA u.a.) und Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) ist in vielen Kliniken die Standardtherapie. In der vorliegenden Studie aus Madrid wurde untersucht, ob eine derartige Kombinationstherapie auch ersetzt werden kann durch eine Monotherapie mit Moxifloxacin (AVALOX).

Im Zeitraum vom Juni 2006 bis zum April 2009 wurden prospektiv 48 Patienten mit einer Protheseninfektion verursacht durch Moxifloxacin-sensible *S. aureus* oder Koagulase-negative Staphylokokken in diese Studie eingeschlossen. 25 (52%) der Patienten waren Männer und 13 (27%) wiesen schwere Grunderkrankungen auf, die mit einer Immunsuppression verbunden waren. 28 der Patienten (58,3%) litten an einer Infektion von osteosynthetischem Material, 18,8% hatten eine Infektion ihrer Hüftprothese, 20,8% eine infizierte Knieprothese und 2,1% eine Infektion der Schulterprothese. In 69% handelte es sich um späte Infektionen, 37 Patienten (77,1%) hatten eine chirurgische Revision mit Debridement, bei 21 Patienten (43,8%) wurde das Implantat belassen. Die Mehrzahl der Patienten (33 bzw. 68,8%) hatten Infektionen durch *S. aureus*. Der Rest entfiel auf Koagulase-negative Staphylokokken. Moxifloxacin wurde über einen Zeitraum von (Medianwert) 78 Tagen verabreicht in einer Dosis von täglich

400 mg. Die Compliance der Patienten war sehr gut, nur zwei Patienten mussten wegen Unverträglichkeitsreaktionen die Therapie vorzeitig beenden. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug fast 24 Monate und die Heilungsrate in der Intention-to-treat-Analyse betrug 79,1%. 38 der 46 klinisch beurteilbaren Patienten (82,6%) wurden zum spätesten Zeitpunkt während der Nachbeobachtung als geheilt beurteilt. Acht Patienten wiesen ein Rezidiv auf (16,6%), das im Median nach 291 Tagen auftrat. Bei der Mehrzahl dieser Patienten (6) war osteosynthetisches Material infiziert. Die bei sechs Patienten nachgewiesenen *S. aureus* wiesen keine Resistenz gegenüber Moxifloxacin auf.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser unkontrollierten Studie zu einer Monotherapie mit Moxifloxacin (AVALOX) bei infiziertem prothetischen Material in einer orthopädischen Klinik in Madrid wurden günstige Therapieergebnisse und gute Verträglichkeitsdaten registriert. Der endgültige Stellenwert einer Monotherapie mit Moxifloxacin kann jedoch erst in einer Vergleichsstudie zu einer Standardtherapie mit einer Rifampicin (RIFA u.a.) enthaltenen Kombinationsbehandlung erreicht werden.

SAN JUAN, R. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 5161-5166

Fosfomycin-Therapie der Zystitis – eine Metaanalyse

Die Zystitis ist eine häufige bakterielle Infektion, die sich vorwiegend bei Frauen im geschlechtsaktiven Alter manifestiert. Die antibiotische Therapie beruht zumeist auf einer Kurzzeitbehandlung, wobei allerdings die dominierenden Keime wie *E. coli* in den letzten Jahren eine beträchtliche Resistenz z.B. gegen die Standardtherapie mit Fluorchinolonen entwickelt haben. Fosfomycin (MONURIL) verfügt über ein breites antibakterielles Spektrum mit pharmakokinetischen sowie pharmakodynamischen Eigenschaften, welches diese Substanz hervorragend für die Behandlung von Harnwegsinfektionen positioniert (s. ZCT 2010; 31: 15-16 oder www.zct-berlin.de; Rubrik Neueinführungen). Eine einmalige Dosis von 3g Fosfomycin-Trometamol ist zugelassen für die Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis.

In einer umfangreichen Metaanalyse wurde geprüft, ob Fosfomycin eine vergleichbare Aktivität und Verträglichkeit wie die Standardtherapie der akuten Zystitis aufweist. Ausgehend von fast 1700 Publikationen erfüllten letztlich 27 Studien die strengen Kriterien dieser Metaanalyse. 17 dieser 27 Studien berichteten über Behandlungen

von nicht schwangeren Frauen, fünf Studien wurden bei Schwangeren durchgeführt und sechs Studien waren bei Kindern bzw. einer gemischten Gruppe von Patienten vorgenommen worden. Die Mehrzahl der Vergleichsgruppen wurde mit Fluorchinolonen behandelt, bei den schwangeren Frauen wurden als Vergleichssubstanzen zumeist Betalaktam-Antibiotika eingesetzt. Hinsichtlich der Dauer der Vergleichstherapie wurde bei fünf der 27 Studien ebenfalls eine Einmaldosierung vorwiegend mit Fluorchinolonen oder Cotrimoxazol vorgenommen. Bei den restlichen 22 Studien erfolgte die Vergleichstherapie über drei bis sieben Tage. Bezüglich der klinischen Erfolgsraten und der Verträglichkeit ergaben sich keine Unterschiede zwischen der Einmalgabe von Fosfomycin und den Vergleichsbehandlungen. Interessanterweise zeigten sich bei schwangeren Frauen signifikant weniger Unverträglichkeitsreaktionen unter Fosfomycin im Vergleich zu der Vergleichstherapie, die zumeist mit Betalaktamantibiotika durchgeführt wurde.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese umfangreiche Metaanalyse demonstrierte, dass in einer Zeit der zunehmenden Resistenz von E. coli gegenüber Standardantibiotika, Fosfomycin (MONURIL) eine wirksame und gut verträgliche Alternative in der Behandlung der akuten Zystitis bei schwangeren und nicht schwangeren Frauen darstellt.

FALAGAS, M.E. et al.
J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1862-1877

Nebenwirkungen

Ceftriaxon und Agranulozytose

Eine Agranulozytose ist eine außerordentlich seltene lebensbedrohliche Unverträglichkeitsreaktion, welche von mehr als 100 nicht chemotherapeutisch wirksamen Pharmaka einschließlich einiger Antibiotika ausgelöst werden kann. Die jährliche Inzidenz wird auf 2,2 bis 15,4 Fälle pro einer Million Einwohner geschätzt. In Glasgow wurde ein Fall einer 35jährigen Frau mit einer Agranulozytose nach Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) beobachtet. Die Patientin wurde wegen einer gesicherten symptomatischen Borrelioseninfektion (Lyme disease) mit Ceftriaxon 2 g täglich behandelt, weil eine orale antibiotische Therapie zweimal nicht erfolgreich war. Die Laborparameter waren vor Beginn der Ceftriaxontherapie einschließlich eines kompletten Blutbildes vollkommen unauffällig und die Ceftriaxontherapie wurde bis zum Tag 14 gut vertragen; zu diesem Zeitpunkt fielen die neutrophilen Granulozyten auf $0,96 \times 10^9/l$ ab, am 16. Tag wurden $0,61 \times$

$10^9/l$ Neutrophile gemessen und am Tag 24 waren bei einer Leukozytenzahl von $1,83 \times 10^9/l$ keine Granulozyten mehr nachweisbar. Die Hämoglobin- und Thrombozytenzahlen veränderten sich während dieses Granulozytenabfalls kaum. Die Patientin wurde am Tag 24 hospitalisiert und erhielt sofort eine subkutane Dosis von $300 \mu g$ G-CSF. 24 Stunden nach der Gabe von G-CSF hatten sich die neutrophilen Granulozyten schon wieder auf $2,37 \times 10^9/l$ erholt. Ausgedehnte Untersuchungen hinsichtlich anderer möglicher Ursachen der beobachteten Neutropenie einschließlich PCR für übliche respiratorische Erreger, Blutkulturen, Epstein Barr-Virus, Zytomegalievirus und HIV-Serologie waren sämtlich negativ. Drei Monate nach dieser Episode hatte sich die Patientin komplett erholt und wies ein normales Blutbild auf.

Neutropenie als eine mögliche Unverträglichkeitsreaktion unter Ceftriaxonbehandlung ist beschrieben und bekannt. Allerdings tritt sie vorwiegend nur bei sehr langdauernder Behandlung über mehr als vier Wochen auf. In einem systematischen Review über 980 Fälle von Medikamenten-induzierter Agranulozytose in den Jahren zwischen 1966 bis 2006 wurde Ceftriaxon als eine mögliche Ursache bei fünf Patienten identifiziert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) wird zunehmend in der ambulanten antibiotischen Therapie bei unterschiedlichen Indikationen eingesetzt. Der beschriebene Fall einer Agranulozytose nach 14tägiger Therapie sollte Anlass sein, derartige Patienten systematisch mit Blutbildkontrollen zu überwachen.

DUNCAN, C.J.A. et al.
J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2483-2484

Leserbriefe

Sehr geehrte Autoren,

auch wenn ich Ihre Zeitschrift und die Zusammenstellung der Publikationen sehr schätze, muss ich mich kurz zum Artikel „New Delhi Metallo- β -Laktamase 1 (NDM-1)“ äußern (ZCT 2010; 31: 57-58), der erste Artikel überhaupt, der leider etwas wirr formuliert ist.

Ad 1) Sie schreiben „Während die K. pneumoniae-Stämme aus Nordindien eine klonale Typisierung aufwiesen, waren die Stämme in Großbritannien und Südindien klonal sehr unterschiedlich.“ Dieser Satz ergibt natürlich überhaupt keinen Sinn. Ich nehme stark an, sie wollten formulieren, die Isolate aus Nordindien waren klonal iden-

tisch. Denn auch die Stämme in Großbritannien und Südindien erhielten eine klonale Typisierung!

Ad 2) „Besonders bedrohlich ist die Tatsache, dass dieses Enzym ... nur noch sensibel ist auf Tigecyclin und Colistin.“ Auch diese Formulierung ist ungünstig: Das Enzym NDM-1 als Metallo-Betalaktamase interessiert sich überhaupt nicht für Tigecyclin und Colistin, ist also nicht der Angriffspunkt der beiden Antibiotika (Der Keim ist nur noch sensibel gegenüber den Medikamenten, nicht das Enzym)!

Ich hoffe, Sie nehmen mir die Rückmeldung nicht übel.

Der Redaktion möchte ich dennoch für die interessanten Artikel der ZCT-Ausgaben 2010 danken und Ihnen ein FROHES FEST wünschen!

Mit freundlichen Grüßen,

*Dr. Alexander Thürmer
Institut für Medizinische Mikrobiologie
und Hygiene / Institut für Virologie
Medizinische Fakultät "Carl Gustav Carus"
Technische Universität Dresden*

Zur Rate der Therapieabbrüche bei Echinocandinen in der Metaanalyse von Wang et al. 2010 („Verträglichkeit von Antimykotika“ aus ZCT 2010; 31: 57)

In der Publikation einer Metaanalyse zur Verträglichkeit systemisch wirksamer Antimykotika sprechen Wang et al.¹ von Therapieabbrüchen wegen „adverse effects“. Dieser Begriff ist irreführend, weil er einen Zusammenhang des beobachteten unerwünschten Ereignisses (UE) mit der Studienmedikation nahelegt, der für die angegebenen Zahlen teils zutrifft und teils nicht.

Die Autoren nennen für Anidulafungin eine Therapieabbruchrate wegen „adverse effects“ von 8,4%. In der Publikation der zugrundeliegenden Phase III-Studie berichten Reboli et al.^{2,3} jedoch von nur einem Fall eines Therapieabbruchs wegen eines mit Anidulafungin assoziierten Ereignisses (Abbruchrate 0,8%), verglichen mit vier in der Fluconazol-Gruppe (3,2%). In der zweiten zugrundeliegenden Publikation (Krause et al.⁴) sind die Abbruchraten nicht berichtet. Für Anidulafungin werteten Wang et al.¹ also die in der Publikation genannte Gesamtrate der UE-bedingten Abbrüche unabhängig vom Zusammenhang mit der Studienmedikation. Dies steht im Gegensatz zu den Daten für Caspofungin und Micafungin. Hier wurden die publizierten Daten für Therapieabbrüche im Zusammenhang mit der Studienmedikation verwendet, wie eine

nähere Betrachtung der zugrundeliegenden Veröffentlichungen zeigt:

In der randomisierten Vergleichsstudie zu Caspofungin versus Micafungin bei invasiven Candida-Infektionen (IC) wurde die Therapie in der Caspofungin-Gruppe bei 7 Patienten (3,6%) wegen Studienmedikations-assoziiertes UE abgebrochen, gegenüber 11 in den Micafungin-Gruppen (2,8%).

In der Studie zu Caspofungin versus Amphotericin B bei IC lag die Abbruchrate wegen Studienmedikations-assoziiertes UE für Caspofungin bei 2,8%.

In der Studie zu Caspofungin versus liposomalem Amphotericin B in der empirischen Therapie bei neutropenischem Fieber betrug die Abbruchrate wegen UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation für Caspofungin 5%.

In der Studie zum Vergleich zweier Caspofungin-Dosen zur Therapie von IC lag die Abbruchrate wegen UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation in beiden Gruppen bei 2%.

In der Studie zur Micafungin versus liposomalem Amphotericin B lag die Abbruchrate wegen therapieassoziiertes Ereignisse in der Micafungin-Gruppe bei 4,9%.

Diese in den Studienpublikationen genannten Raten entsprechen den von Wang et al.¹ aufgeführten Werten für Caspofungin und Micafungin, die in der Metaanalyse Abbruchraten wegen „adverse effects“ von 3,8 und 3,6% ergeben.

Die Autoren haben demnach bei Anidulafungin die Gesamtrate der UE-bedingten Therapieabbrüche unabhängig vom Zusammenhang mit der Studiensubstanz gewertet, während für Caspofungin und Micafungin nur die Abbrüche gewertet wurden, die nach Publikationsangaben mit der Studienmedikation zusammenhängen. Dies ergibt notwendigerweise ein zu Ungunsten von Anidulafungin verzerrtes Bild von der Verträglichkeit der Antimykotika. Bei Verwendung des vergleichbaren Wertes für Anidulafungin hat diese Substanz unter den Echinocandinen die geringste Abbruchrate wegen assoziiertes UE.

Die von Wang et al.¹ verwendete Methodik der vergleichenden Metaanalyse von Studien ist allerdings generell fragwürdig, denn es werden hier Studien mit verschiedenen Charakteristika gepoolt und verglichen. Unterschiede in Studienprotokoll, Merkmalen der Studienpopulation, Zeitpunkt der Studie, Vergleichssubstanz und der Reportierung in Publikationen (z.B. UE gesamt vs. UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation; siehe oben) beeinflussen die Rate von beobachteten und berichteten Ereignissen.

Daher sind Vergleiche zwischen Studien und erst recht zwischen Studienpools zur Ermittlung von Unterschieden in der Sicherheit von Medikamenten kaum aussagefähig.

Zur wissenschaftlich einwandfreien Klärung von Unterschieden in der Verträglichkeit von Anidulafungin vs. anderer Echinocandine wäre eine direkte randomisierte Vergleichsstudie erforderlich, die jedoch nicht vorliegt.

*Dr. Ulrike Brunnmüller, MBA
Ärztin für Anästhesiologie,
Spezielle Schmerztherapie
MBA Health Care Management
Pfizer Pharma GmbH*

1. WANG, J.L. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 2409-2419
2. REBOLI, A.C. et al.
N Engl J Med 2007; 356: 2472-2482

3. Supplementary Appendix auf www.nejm.com zu: REBOLI, A.C. et al.
N Engl J Med 2007; 356: 2472-2482 und Zugehöriger
4. KRAUSE, D.S. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2021-2024
5. PAPPAS, P.G. et al.
Clin Infect Dis 2007; 45: 883-893
6. MORA-DUARTE, J. et al.
N Engl J Med 2002; 347: 2020-2029
7. WALSH, T.J. et al.
N Engl J Med 2004; 351: 1391-1402
8. BETTS, R.F. et al.
Clin Infect Dis 2009; 48: 1676-1684
9. KUSE, E.R. et al.
Lancet 2007; 369: 1519-1527

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