



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

A4

Gerd-Dieter Burchard, Hermann Einsele, Holger Hebart, Werner J. Heinz, Mathias Herrmann, Achim Hörauf, Thomas Mertens, Lutz von Müller und Werner Zimmerli

Antimikrobielle Therapie

A4.1	Antivirale Therapie	68	3.1	Allgemeine Charakterisierung	112
1	Allgemeine Aspekte beim Einsatz antiviraler Substanzen	68	3.2	Dosierungen	115
1.1	Einleitung	68	4	Aminoglykoside	115
1.2	Definition der antiviralen Behandlungsarten	69	4.1	Allgemeine Charakterisierung	115
1.3	Prinzipien der antiviralen Therapie	69	4.2	Dosierungen	117
1.4	Arzneimittelinteraktionen	70	5	Makrolide, Ketolide, Streptogramine und Lincosamine	117
1.5	Therapieversagen und Virusresistenz	70	5.1	Allgemeine Charakterisierung	117
2	Antivirale Substanzen, Wirkspektren und Wirkmechanismen	70	5.2	Dosierungen	122
2.1	Einleitung	70	6	Tetracycline und Glycylcycline	122
2.2	Substanzgruppen und Wirkprinzipien	71	6.1	Allgemeine Charakterisierung	122
2.3	Substanzen in Entwicklung/Substanzen mit interessantem Wirkmechanismus	92	6.2	Dosierungen	125
3	Etablierte zugelassene Indikationen für antivirale Therapien	93	7	Chinolone	125
3.1	Herpesviren	93	7.1	Allgemeine Charakterisierung	125
3.2	Hepatitis-B-Virus (HBV)	93	7.2	Dosierungen	127
3.3	Hepatitis-C-Virus (HCV)	94	8	Nitroimidazole	127
3.4	HIV	94	8.1	Allgemeine Charakterisierung	127
3.5	Grippeviren (Influenza A und B)	94	8.2	Dosierungen	130
3.6	Papillomaviren	95	9	Rifamycine	130
3.7	Respiratory-Syncytial-Virus (RSV)	95	9.1	Allgemeine Charakterisierung	130
			9.2	Dosierungen	131
			10	Fosfomycin	131
A4.2	Antibakterielle Therapie	95	11	Sulfonamide und Trimethoprim	133
1	Praktische Prinzipien antibakterieller Therapie	95	11.1	Allgemeine Charakterisierung	133
1.1	Vorbemerkung	95	11.2	Dosierungen	134
1.2	Indikationsstellung und Substanzwahl	96	12	Chloramphenicol	134
1.3	Biologische, toxische und allergische Nebenwirkungen	96	13	Oxazolidinone	135
1.4	Antibiotikatherapie während der Schwangerschaft und in der Postpartalperiode	97	13.1	Allgemeine Charakterisierung	135
1.5	Kombinationstherapie	98	13.2	Dosierungen	137
2	β-Laktam-Antibiotika	98	14	Fusidinsäure	137
2.1	Allgemeine Charakterisierung	98	15	Nitrofurantoin	137
2.2	Struktur	98	16	Polypeptid-Antibiotika	137
2.3	Wirkmechanismen	99	A4.3	Antimykotische Therapie	138
2.4	Resistenzmechanismen	99	1	Allgemeines	138
2.5	Substanzen	99	1.1	Inzidenz und klinische Relevanz	138
3	Glykopeptide und Lipopeptide	112	1.2	Resistenzen	138
			1.3	Zielstrukturen	139
			2	Spezieller Teil I: Antimykotika	141
			2.1	Polyene	141
			2.2	Antimetabolite	143
			2.3	Azole	143
			2.4	Echinocandine	146

2.5	Dosisanpassung bei eingeschränkter renaler oder hepatischer Funktion	146	3.2	Paromomycin	159
2.6	Zulassungsstatus in Deutschland	146	3.3	Nitazoxanide	160
3	Spezieller Teil II: Pilzinfektionen	146	3.4	Trimethoprim/Sulfamethoxazol	160
3.1	Hefepilzinfektionen	146	3.5	Albendazol	160
3.2	Fadenpilzinfektionen	151	4	Medikamente gegen andere Protozoen	160
A4.4	Antiparasitäre Therapie	153	4.1	Liposomales Amphotericin B	160
1	Vorbemerkungen	153	4.2	Miltefosine	161
2	Malaria-Medikamente	154	5	Andere Leishmanien-Medikamente	161
2.1	Artemisinine	154	5.1	Pentamidin	161
2.2	Atovaquon/Proguanil	154	5.2	Pyrimethamin	162
2.3	Chinin	155	6	Medikamente gegen Helminthen	163
2.4	Chloroquin	156	6.1	Mebendazol, Albendazol	163
2.5	Doxycyclin	157	6.2	Triclabendazol	164
2.6	Mefloquin	157	6.3	Diethylcarbamazin (DEC)	165
2.7	Primaquin	158	6.4	Ivermectin	166
3	Medikamente gegen Darmprotozoen	159	6.5	Doxycyclin	167
3.1	Nitroimidazole	159	6.6	Praziquantel	167
			6.7	Niclosamid	169

A4.1 Antivirale Therapie

Thomas Mertens und Lutz von Müller

1 Allgemeine Aspekte beim Einsatz antiviraler Substanzen

1.1 Einleitung

Die Prinzipien antiviraler Therapie unterscheiden sich deutlich von denen der antibakteriellen Therapie, was mit der vollständig verschiedenen Vermehrung der Viren und dem obligat intrazellulären Parasitismus zusammenhängt. Einige grundsätzliche Probleme sind immer noch ungelöst. Zahlreiche Viren, insbesondere die Viren der Herpesgruppe, sind in der Lage, in ein Latenzstadium überzugehen. Während dieser Zeit findet höchstens eine minimale Genexpression statt. Retroviren integrieren ihre provirale DNA in das Wirtsgenom und können somit durch Teilung der Wirtszelle, nicht aber durch eigentliche Virusreplikation, an Tochterzellen weitergegeben werden. Antivirale Substanzen hemmen ausschließlich die Virusreplikation; die Elimination von Viren, die bereits in das Wirtsgenom integriert sind (z.B. Provirus von HIV) bzw. latent in Wirtszellen persistieren (z.B. Herpesviren), ist dagegen nicht möglich. Bei manchen chronischen Infektionen hemmen zwar antivirale

Substanzen die Virusvermehrung (z.B. Therapie einer chronischen HBV-Infektion mit Lamivudin), bei Ausbleiben einer antiviralen Immunität kommt es jedoch beim Absetzen regelmäßig zu Rezidiven.

Bei transformierenden Viren (Tumoviren) ist die Virusneubildung für die Pathogenese der Erkrankung wenig bedeutsam (z.B. EBV). Da antivirale Substanzen zwar die Virusneubildung, nicht aber die Proliferation transformierter immortalisierter Zellen hemmen, sind sie z.B. bei der Behandlung des EBV-induzierten lymphoproliferativen Syndroms unwirksam. Häufig führt nicht die Virusreplikation selbst, sondern die Immunreaktion des Wirtsorganismus zu Organschäden. So konnte bei der Mononukleose mehrfach gezeigt werden, dass es sehr wohl möglich ist, mit Aciclovir die Virusproduktion effektiv zu hemmen, der klinische Verlauf wird jedoch dadurch kaum beeinflusst.

Ein Breitspektrum-Therapeutikum gegen Viren, analog zum Breitspektrum-Antibiotikum, gibt es derzeit nicht und wird es wahrscheinlich nie geben. Selbst innerhalb einer Virusfamilie sind die antiviralen Substanzen nicht universell einsetzbar, wie das Beispiel der verschiedenen Herpesviren zeigt. Für die Indikation einer gezielten antiviralen Therapie und die Auswahl einer geeigneten Substanz ist deshalb ein schneller und typspezifischer Virusnachweis wichtig. Darüber hinaus ist bei akuten Viruserkrankungen der frühzeitige Einsatz Voraussetzung für eine erfolgreiche antivirale Therapie. Aus diesem Grunde muss bei einigen schweren viralen Erkrankungen bereits beim klinischen

Verdacht mit der Therapie begonnen werden. Typischerweise zwingt bereits der begründete Verdacht einer HSV-Meningoenzephalitis oder eines Herpes neonatorum zur sofortigen parenteralen Therapie.

Das Risiko, an einer Virusinfektion zu erkranken und zu sterben, ist bei Immunsupprimierten ungleich höher als bei Immungesunden. Eine wichtige Risikogruppe im Krankenhaus sind Patienten nach Transplantationen, die nicht nur durch exogene Neuinfektion, sondern auch durch endogene Virusreaktivierungen bedroht sind. Die Indikation zur antiviralen Therapie und Prophylaxe von Viruserkrankungen ist deshalb bei Immungesunden und Immunsupprimierten verschieden. Eine andere wichtige Risikogruppe sind Frühgeborene mit unreifem Immunsystem.

1.2 Definition der antiviralen Behandlungsarten

Beim Einsatz antiviraler Substanzen existieren heute unterschiedliche Vorgehensweisen. Insbesondere bei Patienten mit gestörter zellvermittelter Immunität (vor allem nach allogener Knochenmarktransplantation) ist das Vermeiden oder mindestens die sehr frühzeitige Therapie einer viralen Erkrankung eine wichtige Strategie.

Prophylaxe: Behandlung aller Patienten mit hohem Erkrankungsrisiko. Die antivirale Prophylaxe wird bei Risikopatienten empfohlen, die mit persistierenden Viren infiziert sind, wenn die zu erwartende Erkrankung besonders schwer und der Behandlungserfolg bei verspätetem Behandlungsbeginn eingeschränkt ist (z.B. CMV-Pneumonie bei Knochenmark-Transplantierten).

Präemptive Therapie: Diese Frühtherapie von Risikopatienten wird ohne klinische Symptome bereits bei im Labor nachgewiesener aktiver Virusinfektion begonnen. Im Gegensatz zur Prophylaxe erhalten hier nur Patienten mit dokumentiert aktiver Infektion eine antivirale Therapie. Voraussetzung für die präemptive Therapie sind engmaschige Kontrollen (virologisches Monitoring) mithilfe schneller, sensitiver und quantitativer virologisch-diagnostischer Verfahren.

Therapie der manifesten Erkrankung („deferred therapy“): Erst bei typischer klinischer Symptomatik und entsprechender virologischer Diagnose wird die antivirale Therapie begonnen. Mit dieser klassischen Strategie werden im Vergleich zur präemptiven Therapie und zur Prophylaxe am wenigsten Patienten behandelt. Möglicher Nachteil dieser Strategie ist die Gefahr der fortgeschrittenen Infektion.

Postexpositionsprophylaxe (PEP): Frühzeitige Therapie aller Personen, die sich möglicherweise frisch ange-

steckt haben. Die PEP soll die Virusreplikation so frühzeitig hemmen, dass das Angehen der Infektion vollständig verhindert wird. Die Behandlung sollte möglichst innerhalb der ersten beiden Stunden nach Exposition begonnen werden. Bei erfolgreicher PEP bleibt die Serokonversion trotz Exposition aus (z.B. PEP von HIV nach Nadelstichverletzung).

1.3 Prinzipien der antiviralen Therapie

Die Manifestation und Schwere einer Viruserkrankung wird einerseits durch die Pathogenität des Virus und andererseits durch die antivirale Immunität des Wirts mitbestimmt. Somit sind zwei prinzipiell unterschiedliche Therapieansätze möglich:

- Die spezifische Hemmung der Virusreplikation (antivirale Substanzen) und
- die Aktivierung der antiviralen Immunität (Immuntherapeutika).

Antivirale Substanzen: Die antivirale Therapie hat sich in den vergangenen Jahren dynamisch entwickelt. Durch neue Medikamente sind wir heute in der Lage, die Replikation von Herpes-, Influenza-, Hepatitis-B-, Hepatitis-C-, RS-, HI- und anderen Viren zu hemmen, und der Trend zur Entwicklung neuer Substanzen ist ungebrochen.

Immuntherapeutika: Immunmodulatorische Zytokine haben als Entzündungsmediatoren eine unspezifische antivirale Wirkung und eine Immuntherapie mit proinflammatorischen Zytokinen oder Immunstimulantien sollte eigentlich breit möglich sein; dennoch sind diese bislang keine Universaltherapeutika. Ihre Wirksamkeit bei den zugelassenen Indikationen unterstreicht jedoch die physiologische Bedeutung von Immunfunktionen bei der Überwindung von Virusinfektionen *in vivo*.

Die **passive Immunisierung** mit neutralisierenden Antikörpern ist als Prophylaxe bzw. Postexpositionsprophylaxe (PEP) bei manchen Virusinfektionen etabliert. Bei bereits erkrankten Patienten sind dagegen **Antikörpergaben** alleine nicht mehr wirksam, es sei denn in Kombination mit antiviralen Substanzen, wie z.B. bei der interstitiellen CMV-Pneumonie beim Knochenmarktransplantierten. Die Gabe virusspezifischer Antikörper vermittelt aber virusabhängig einen zeitlich begrenzten Schutz vor Neuinfektion. Dafür stehen humane Immunglobulin-Präparate, Präparate mit besonders hohem Antikörper-Titer gegen bestimmte Viren (Hyperimmunglobulin-Präparate) und seit Kurzem auch monoklonale Antikörper zur Verfügung.

Viruspezifische T-Lymphozyten sind zur Bekämpfung und Überwindung viraler Infektionen von zentraler

Bedeutung. Bei Patienten ohne schützende T-Lymphozyten (z.B. nach Knochenmarkstransplantation) kann die Gabe von Spender-Lymphozyten helfen, lebensbedrohliche virale Infektionen zu überwinden. Eine **adoptive Immuntherapie** mit virusreaktiven T-Lymphozyten oder virusspezifischen professionellen Antigen-präsentierenden Zellen (dendritische Zellen) wird in bestimmten Transplantationszentren bereits zur Prophylaxe und Therapie lebensbedrohlicher EBV-, CMV- und Adenovirus-Infektionen eingesetzt; diese Therapie erfordert einen großen logistischen Aufwand und ist nach wie vor experimentell.

1.4 Arzneimittelinteraktionen

Die Interaktionen verschiedener Medikamente bei Resorption, Metabolismus und Ausscheidung können sowohl für subtherapeutische als auch toxische Medikamentenspiegel verantwortlich sein und dann zur Dosismodifikation zwingen. Die Leber (Glucuronidase, Cytochrom P450-Isoenzyme) und die Niere sind für Metabolismus und Elimination die wichtigsten Organe. Kenntnisse über Arzneimittelinteraktionen sind besonders wichtig bei der HIV-Kombinationstherapie (HAART) und bei Begleitmedikation mit Tuberkulostatika, Azol-Antimykotika, Ca-Kanalblockern, Antiepileptika, Psychopharmaka, hormoneller Antikonzeption, bei Drogen (z.B. Ecstasy), aber auch bei zahlreichen pflanzlichen Präparaten wie z.B. Johanniskraut. Alter, Geschlecht, Grunderkrankungen und genetische Faktoren (Polymorphismen) beeinflussen ebenfalls Arzneimittelaufnahme und -metabolismus.

Bei verschiedenen Wirkmechanismen können sich Aktivität und Nebenwirkungen antiviraler Substanzen ebenfalls verstärken. Verstärkende Effekte in der antiviralen Therapie sind erwünscht und werden in der Kombinationstherapie auch genutzt (z.B. HAART), während Antagonismen Kumulation unerwünschter Arzneimittelwirkungen bestimmte Medikamentenkombinationen verbieten.

1.5 Therapieversagen und Virusresistenz

Grundsätzlich muss zwischen Therapieversagen und virologisch nachgewiesener Resistenz unterschieden werden.

Von **Therapieversagen** sprechen wir, wenn es trotz Einsatz antiviraler Substanzen nicht gelingt, die Virusvermehrung zu hemmen. Das virologische Ansprechen auf eine antivirale Therapie kann durch den Rückgang der Virusmenge mithilfe quantitativer Verfahren (z.B. quantitativer Antigen- bzw. Genomnachweis) nachgewiesen werden. Auch völliges Fehlen einer antiviralen Immunfunktion

kann Ursache eines Therapieversagens sein. Die **Resistenzentwicklung** von Viren wird durch unregelmäßige Medikamenteneinnahme und subtherapeutische Plasmaspiegel begünstigt und entsteht durch Selektion von Mutationen in viralen Zielstrukturen der antiviralen Therapie (z.B. virale Polymerase, Thymidinkinase). **Untersuchungen von Medikamentenspiegeln** können helfen, die antivirale Therapie zu optimieren und Patienten mit schlechter Compliance aufzudecken. Dies spielt klinisch vor allem bei der HIV-Therapie eine Rolle. Resistente Viren, die stets spontan durch Mutationen entstehen, werden meist im Laufe einer primär erfolgreichen Langzeittherapie selektioniert, wenn es nicht gelingt, die Virusvermehrung vollständig zu unterdrücken; dies zeigt sich in einem Wiederanstieg der Virusmenge unter laufender antiviraler Therapie.

Der Funktionsverlust antiviraler Substanzen kann in der Zellkultur nachgewiesen werden (phänotypische Resistenztestung); Voraussetzung dafür ist außer bei bestimmten Verfahren zur HIV-Resistenztestung die vorherige Virusanzucht. Alternativ kann die Kenntnis bekannter Resistenzvermittelnder Mutationen diagnostisch genutzt werden, um resistente Viren mithilfe der Nukleinsäure-Sequenzierung zu identifizieren (genotypische Resistenzbestimmung).

Von **klinischem Therapieversagen** sprechen wir, wenn die Erkrankung trotz antiviraler Therapie voranschreitet. Auch bei erfolgreicher Unterdrückung der Virusvermehrung kann durch Zerstörung bereits infizierter Zellen und durch Entzündungsreaktionen die Symptomatik einer Viruserkrankung voranschreiten (z.B. interstitielle Pneumonie bei CMV). Dies geschieht insbesondere bei verzögertem Behandlungsbeginn.

2 Antivirale Substanzen, Wirkspektren und Wirkmechanismen

2.1 Einleitung

Nebenwirkungsarme antivirale Substanzen hemmen selektiv die Virusvermehrung, ohne den Metabolismus nicht infizierter Wirtszellen zu beeinträchtigen (Virusselektivität). Nachdem man zunächst glaubte, dies sei wegen der obligat intrazellulären Lokalisation der Viren grundsätzlich nicht möglich, wurden die ersten antiviralen Substanzen durch „Screening-Programme“ gefunden, ohne dass zunächst die Wirkmechanismen bekannt waren. Die spätere Aufklärung dieser Mechanismen und die Entdeckung wei-

terer Zielmoleküle im viralen Replikationszyklus ermöglichen es mittlerweile, bei Nutzung vieler neu entwickelter molekularbiologischer Techniken gezielt nach spezifischen Hemmstoffen zu suchen bzw. solche selektiv zu planen und zu entwickeln (z.B. „drug design“ von Neuraminidase-Hemmern oder Protease-Hemmern). Neue Ansatzpunkte für eine wirksame und selektive antivirale Therapie ergeben sich aus den mittlerweile aufgeklärten Replikationszyklen verschiedener Viren (Tab. A4-1).

Zurzeit (Jan. 2007) sind in Deutschland 32 verschiedene antivirale Chemotherapeutika und vier Kombinationen eingeführt. Verschiedene Probleme der antiviralen Therapie zwingen zur **Neu- und Weiterentwicklung antiviraler Substanzen**. Beispiele dafür sind schwere Nebenwirkungen bekannter Medikamente, die Resistenzentwicklung gegen verfügbare Substanzen, bislang nicht behandelbare Virusinfektionen und neu auftretende humanpathogene Viren (z.B. SARS-Coronavirus). Sorge bereitet die Selektion resistenter Viren bei Immunsupprimierten unter lang andauernder antiviraler Therapie. Leider fehlen für einige relevante Viren immer noch geeignete Zellkultur- bzw. Tiermodelle (z.B. Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-C-Virus) und auch für die Virusreaktivierung (z.B. CMV) gibt es bislang keine geeigneten experimentellen Systeme, was die Entwicklung und Testung von Inhibitoren erschwert. Parallel zur Entwicklung neuer Substanzen mithilfe der empirischen Testung, der Biotechnologie und -informatik

(„drug design“) stellt sich auch die Aufgabe, die bereits bestehenden Möglichkeiten der antiviralen Therapie global zugänglich zu machen, insbesondere in Hinblick auf die humanitäre und wirtschaftliche Katastrophe durch HIV in der Dritten Welt.

2.2 Substanzgruppen und Wirkprinzipien

2.2.1 Nukleinsäure-Analoga

Nukleinsäure-Analoga (NA) wurden primär als Zytostatika für die antineoplastische Chemotherapie entwickelt. Die Virusselektivität von Aciclovir wurde 1978 erstmals erkannt. Es ist erstaunlich, wie sehr geringe chemische Modifikationen Resorption, Metabolismus, antivirales Spektrum und Toxizität von Nukleinsäure-Analoga verändern (Abb. A4-1).

Im Tierversuch sind NA potentiell embryotoxisch und teratogen, sodass besonders im ersten Schwangerschaftstrimenon eine sehr strenge Indikationsstellung notwendig ist. Beim Menschen sind allerdings bislang keine Fruchtschäden durch NA berichtet worden, obwohl HIV-infizierte Schwangere zur Prävention der vertikalen HIV-Transmission regelmäßig mit Nukleinsäure-Analoga behandelt werden.

Nukleinsäure-Analoga werden teils bevorzugt in die infizierte Wirtszelle aufgenommen und hemmen die Neu-

Tab. A4-1 Virusreplikation und Mechanismen der antiviralen Therapie.

Replikationszyklus	Beispiele
Adsorption/ Penetration/„Uncoating“	<ul style="list-style-type: none"> • Amantadin und Rimantadin hemmen das „Uncoating“ von Influenza-A-Viren. • Inhibitoren der Virusadsorption/Penetration sind bei HIV eingeführt bzw. in klinischer Erprobung.
reverse Transkription (Retroviren)	<ul style="list-style-type: none"> • kompetitive Hemmung der reversen Transkriptase (RT) (nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, NRTI) • nichtkompetitive Inhibition der RT durch Konformationsänderung (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, NNRTI)
Integration (Retroviren)	<ul style="list-style-type: none"> • Hemmung der Integration proviraler DNA in das Wirtsgenom durch Hemmung der retroviralen Integrase (in Erprobung)
Translation	<ul style="list-style-type: none"> • Antisense-Oligonukleotide gegen virale mRNA (z.B. IE2 von CMV)
Genomreplikation	<ul style="list-style-type: none"> • Aktivierung von Nukleosid-Analoga durch viruskodierte Enzyme (z.B. Thymidinkinase [HSV, VZV], pUL97 [CMV]) • kompetitive Hemmung der viralen Polymerase (Nukleosid-Analoga) • nichtkompetitive Hemmung der viralen Polymerase (Pyrophosphat-Analoga)
Virusreifung/ Virusverpackung/ Virusfreisetzung	<ul style="list-style-type: none"> • Hemmung viraler Proteasen (Protease-Inhibitoren von HIV) • Neuraminidase-Inhibitoren bei Influenzaviren
Interaktion Virus/ Wirtszellen	<ul style="list-style-type: none"> • Aktivierung zellulärer Ribonukleasen, Hemmung der Translation, verstärkte antivirale Immunantwort durch Zytokine (z.B. IFN)

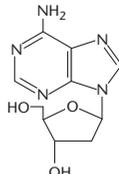
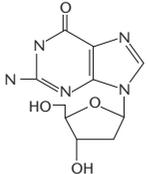
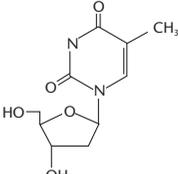
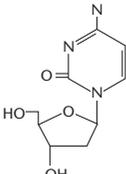
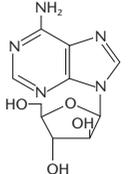
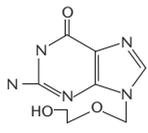
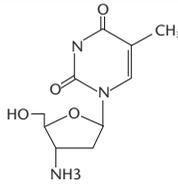
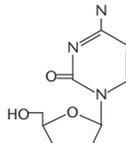
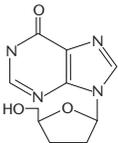
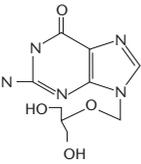
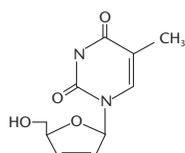
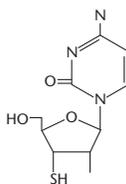
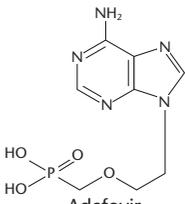
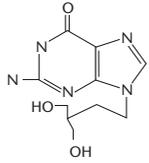
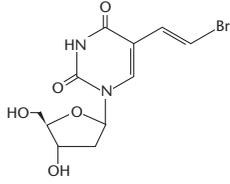
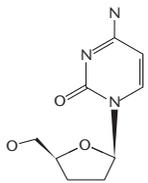
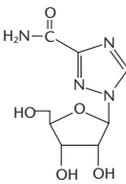
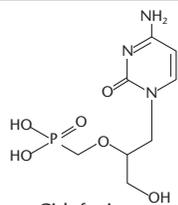
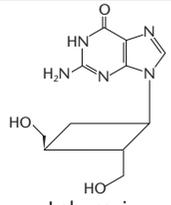
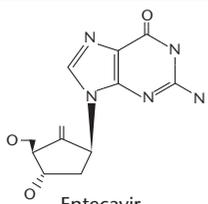
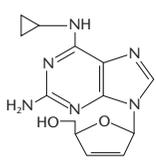
 Desoxyadenosin	 Desoxyguanosin	 Desoxythymidin	 Desoxycytidin
 Adenosin arabinosid	 Aciclovir	 Azydothymidin (AZT)	 Dideoxycytidin
 Dideoxyinosin	 Ganciclovir	 Stavudin (d4T)	 Lamivudin (3TC)
 Adefovir	 Penciclovir	 Brivudin	 Zalcitabin (ddC)
	 Ribavirin		 Cidofovir
	 Lobucavir		
	 Entecavir	 Abacavir	

Abb. A4-1 Strukturformeln von Nucleosid-Analoga und Nucleosiden.

synthese des viralen Genoms (Abb. A4-2). Allerdings werden nach bereits erfolgter Infektion frühe Schritte der Virusinfektion (Adhäsion, Penetration, Uncoating), die Produktion früher viraler Proteine („immediate early“- und „early“-Proteine) und auch dadurch bedingte Veränderungen der Zellmorphologie (zytopathischer Effekt, z.B. bei Herpesviren) durch NA nicht mehr gehemmt.

2.2.2 Nukleosid-Analoga

Virusselektive Nukleosid-Analoga sind nichtphosphorylierte, modifizierte („falsche“) Nukleinsäure-Bausteine (siehe Abb. A4-1 und A4-2). Entscheidend für die Aktivierung in virusinfizierten Zellen ist der erste Phosphorylierungsschritt durch virale Phosphotransferasen. In nichtinfizierten Zellen werden diese Nukleosid-Analoga nicht oder kaum aktiviert. Die anschließenden Phosphorylierungen zum Di- und Triphosphat erfolgen substanzabhängig durch zelluläre oder virale Kinasen. Aktivierte Nukleosid-Analoga hemmen kompetitiv die virale Polymerase, wobei der Einbau von Nukleosid-Analoga ohne 3'-OH-Gruppe obligat zum Kettenabbruch führt (z.B. Aciclovir).

Die orale Bioverfügbarkeit von Nukleosid-Analoga ist häufig gering. Durch Synthese von Estern (Valinsäureester bzw. Diethylester) wurden oral besser resorbierbare Pro-

drugs (orale Bioverfügbarkeit ca. 60%) entwickelt (z.B. Val-Aciclovir, Val-Ganciclovir, Famciclovir), aus denen durch Esterasen der Darmmukosa das Nukleosid-Analoga freigesetzt wird. Dadurch sind ambulante Therapien mit weniger logistischem Aufwand möglich geworden.

Resistenzentwicklung gegen Nukleosid-Analoga wird durch Langzeittherapie und subtherapeutische Medikamentenspiegel ermöglicht, sobald Virusreplikation unter dem Selektionsdruck einer Substanz erfolgt. Hierbei werden spontan auftretende Virusmutanten mit Mutationen in den Zielmolekülen der Therapeutika selektioniert. Manche resistente Herpesvirus-Stämme sind aufgrund verminderter „viraler Fitness“ klinisch jedoch weniger relevant.

Aciclovir (ACV)/Valaciclovir (ValACV)

Siehe Abbildung A4-1 und Tabelle A4-2.

ACV wird durch die virale Thymidinkinase etwa 100fach effektiver zum 5'-Monophosphat phosphoryliert als durch zelluläre Kinasen. Die weitere Phosphorylierung zum Di- und Triphosphat (ACV-TP) erfolgt durch zelluläre Guanylatkinase und weiter durch Phosphoglycerat-Kinase, Phosphoenolpyruvate-Carboxykinase und Pyruvatkinase. In infizierten Zellen wird ACV-TP darüber hinaus stark angereichert, da das polare Molekül die Zelle nicht verlassen kann, wogegen ACV ungehindert durch Diffusion und

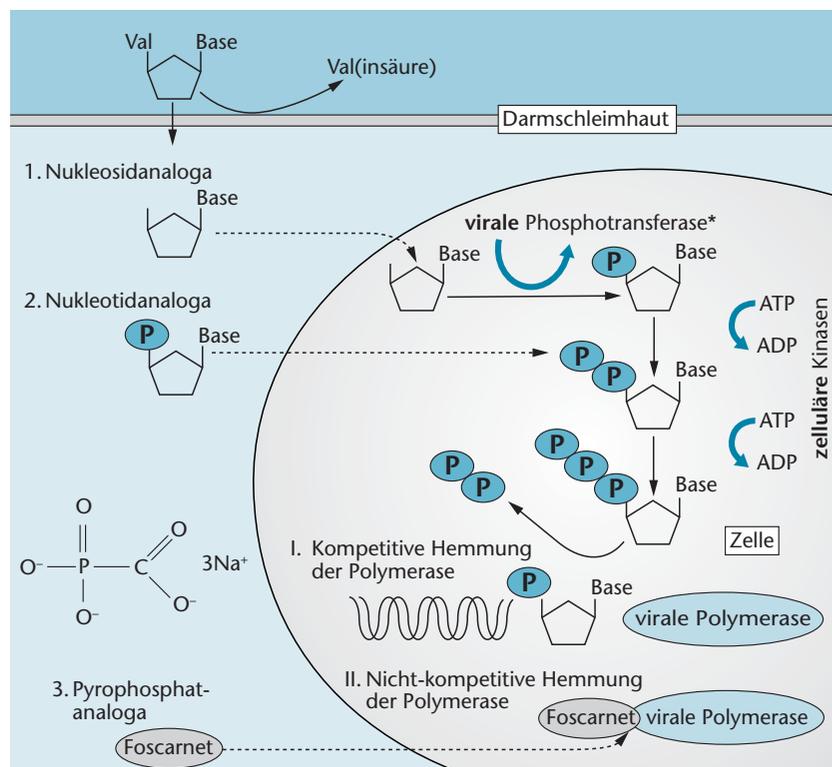


Abb. A4-2 Wirkmechanismen von Nukleinsäure-Analoga in infizierten Wirtszellen.

Tab. A4-2 Pharmakologie, Wirkmechanismus und klinische Anwendung von Aciclovir und Valaciclovir.

Pharmakologie, Wirkmechanismus	klinische Anwendung
Aciclovir	
<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: Deoxyguanosin-Analogon • Wirkmechanismus: kompetitive Hemmung der viralen Polymerase nach viraler Phosphorylierung • Resistenz: Mutationen in der Thymidinkinase und/oder der viralen Polymerase • Spektrum: HSV 1/2 > VZV > EBV >> CMV • Applikation: i.v. >> p.o., topisch • orale Bioverfügbarkeit: 10–20% • Dosierung: 3 × 10 (max. 3 × 20) mg/kg/KG i.v. • HWZ: 2,5–3,3 Stunden, Proteinbindung 9–33% • Metabolismus: gering hepatisch 9-carboxy-methoxy-methyl-guanine • Ausscheidung: renal • Toxizität/Interaktion: nephrotoxische Medikamente; Probenecid verringert Elimination um 30% 	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation: Mittel der Wahl bei HSV 1 + 2; bereits bei Verdacht auf Meningitis/Enzephalitis und Herpes neonatorum; Herpes genitalis; Keratitis dendritica, mukokutaner Herpes; VZV (Immungesunde); Zoster • HSV/VZV (Immunsupprimierte): immer i.v. • EBV (Immunsupprimierte): orale Haarleukoplakie • Therapiedauer: 7–14 (–21) Tage; ggf. langfristige Suppressionstherapie (oral) bei Herpes genitalis • Therapiemonitoring: klinisch; ggf. Virusnachweis; Resistenzbestimmung • Therapiewechsel: CDV, PFA, BVDU, FCV (nach Resistenz) • UAW: reversibel Niere, ZNS (nicht dosisabhängig Halluzinationen, Krampfanfälle) • CAVE: ausreichende Hydratation; Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion
Valaciclovir	
<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: Valinsäureester (Prodrug) von Aciclovir (s.o.) • Applikation: oral • orale Bioverfügbarkeit: 55% • Dosierung: 3 × 1000 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> • UAW: < 3% Übelkeit, Erbrechen > Durchfall • CAVE: nicht bei schweren, systemischen, Infektionen

durch aktiven Transport in die Zelle gelangt. ACV-TP bindet ca. 30fach effektiver an die heterodimere virale Polymerase als an die zelluläre α -Polymerase, wo es zur kompetitiven (dGTP) Hemmung und zur Verhinderung der erneuten Ablösung des Enzyms vom wachsenden DNA-Strang führt. Nach Einbau in die neugebildete virale DNA kommt es zum irreversiblen Kettenabbruch, da das integrierte ACV-MP nicht mehr durch 3', 5' Exonuklease-Aktivität der HSV-DNA-Polymerase ausgeschnitten werden kann.

Die HSV-Replikation wird durch niedrigere ACV-Konzentrationen gehemmt (IC₅₀ [50% Hemmdosis] 0,1–1,6 μ M) als die VZV-Replikation (Hemmdosis 3–4 μ M). Die kurze intrazelluläre Halbwertszeit von ACV-TP kann eine Erklärung für die schwächere Wirksamkeit gegen VZV sein, da VZV wesentlich langsamer repliziert als HSV. Um hohe Wirkspiegel zu erreichen, sollte bei schweren VZV-Infektionen die ACV-Dosis auf 3 × 15 mg/kg/KG/Tag gesteigert werden. Die renale Elimination von ACV erfolgt weitgehend unverändert. Die Nephrotoxizität von ACV ist reversibel und entsteht bei mangelnder Hydratation der Patienten durch Ausfällen von ACV-Kristallen in den Nierentubuli. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss daher eine Dosisanpassung erfolgen. Zentralnervöse Nebenwirkungen wie Verwirrtheit, Unruhe, Halluzinationen und Krampfanfällen werden vor allem bei Überdosierung infolge Niereninsuffizienz beobachtet.

Selektion von Viren mit veränderter Thymidinkinase und/oder Polymerase führt zur Resistenz. Hinsichtlich der HSV-Thymidinkinase lassen sich drei unterschiedliche Typen von Resistenz-vermittelnden Mutationen unterscheiden:

- Funktionelle Deletion der Thymidinkinase meist durch Stoppmutationen mit der Folge funktionsloser Fragmentproteine mit reduzierter Enzymaktivität.
- Thymidinkinase-Mutanten, die weiterhin Thymidin phosphorylieren, aber ACV nicht mehr als Substrat akzeptieren.

Nur die nach Typ 1 ACV-resistenten Viren können in ihrer Pathogenität vermindert sein. Deshalb spielen sie vor allem bei Immunsupprimierten klinisch eine Rolle. Meist, aber nicht obligat kommt es zur Kreuzresistenz gegen andere Thymidinkinase-abhängige Nucleosid-Analoga. Therapie mit Nucleotid-Analoga (funktionellen Monophosphaten) und Foscarnet ist weiterhin möglich.

Seltener kommt es bei Immunsupprimierten zur Selektion von resistenten Viren mit Resistenz-vermittelnden Mutationen in bestimmten Regionen der viralen Polymerase. Bei diesen Virusmutanten kommt es zur Kreuzresistenz gegen Nucleotid-Analoga und je nach Mutation auch dem Pyrophosphat-Analogon Foscarnet (siehe unten und Abb. A4-2).

Penciclovir (PCV)/Famciclovir (FCV)

Siehe Abbildung A4-1 und Tabelle A4-3.

Penciclovir (PCV) ist ebenfalls ein Guanosin-Analogon mit ähnlichem Wirkspektrum wie ACV. Intrazellulär ist PCV ein besseres Substrat der viralen Thymidinkinase als ACV, und es wird deutlich mehr monophosphorylierte Substanz gebildet. Allerdings bedarf es dieser höheren Konzentrationen, da PCV-Triphosphat die virale Polymerase weniger effektiv hemmt als ACV-Triphosphat. Die intrazelluläre Halbwertszeit von PCV-TP ist mit 10–12 Stunden erheblich länger als bei ACV (s.o.). Die orale Bioverfügbarkeit ist sehr gering. Famciclovir, der Diacethylester von PCV, wird dagegen nach oraler Applikation zu etwa 70% resorbiert; nach Spaltung durch Esterase und Oxidasen der Darmmukosa und Leber gelangt PCV in den Kreislauf. FCV wird zur oralen Behandlung von Herpes genitalis und Zoster eingesetzt. Das Spektrum unerwünschter Arzneimittelwirkungen ähnelt dem von ACV (gastrointestinal, neurologisch, Niere, Hämatopoese). Bei Aciclovir-Resistenz besteht meist Kreuzresistenz zu FCV. In der Lokaltherapie des Herpes labialis kann PCV-Salbe gegeben werden. Die Wirksamkeit gegen Hepatitis-B-Virus wird in klinischen Studien getestet.

Ganciclovir (GCV)/Valganciclovir (ValGCV)

Siehe Abbildung A4-1 und Tabelle A4-4.

Ganciclovir ist Mittel der Wahl bei der Therapie von CMV-Infektionen bei Immunsupprimierten. Ganciclovir

unterscheidet sich von ACV chemisch lediglich durch eine Hydroxy-Methylgruppe, wodurch das Virusspektrum erweitert und leider die Toxizität erhöht wird. In CMV-infizierten Zellen wird GCV durch die viruskodierte Phosphotransferase pUL97 (keine Thymidinkinase) sehr effektiv monophosphoryliert und durch zelluläre Kinasen zum GCV-Triphosphat (TP) mit langer intrazellulärer HWZ umgewandelt. Dies erklärt die besondere Wirksamkeit von GCV in CMV-infizierten Zellen. Auch ACV und PCV werden durch pUL97, wenn auch in geringerem Ausmaß (1/10) phosphoryliert, beide Substanzen sind zur CMV-Therapie aber nicht geeignet, obwohl ACV-TP auf molarer Basis effektiver die CMV-Polymerase hemmt als GCV-TP. ACV wurde vor der Verfügbarkeit von GCV zur CMV-Prophylaxe in hoher Dosis bei Organtransplantierten mit eingesetzt. Zu beachten ist, dass ACV und GCV die identischen Resistenzvermittelnden Mutationen im UL97-Gen selektionieren.

Die orale Bioverfügbarkeit ist gering (5–10%). Der Valinsäureester von GCV (Val-GCV) wird dagegen nach oraler Applikation fast vollständig resorbiert. Die Esterasen der Darmmukosa setzen GCV frei. Bei Organtransplantierten konnten mit der oralen Val-GCV und der parenteralen GCV-Therapie äquivalente Medikamentenspiegel und vergleichbare Therapieergebnisse erzielt werden. Da im Einzelfall die Resorption nicht bekannt ist, sollten schwere CMV-Erkrankungen weiterhin parenteral behandelt werden, zumal subtherapeutische Blutspiegel die Selektion resistenter Virusmutanten begünstigen.

Tab. A4-3 Pharmakologie, Wirkmechanismus und klinische Anwendung von Penciclovir und Famciclovir.

Pharmakologie, Wirkmechanismus	klinische Anwendung
Penciclovir	
<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: Deoxyguanosin-Analogon • Wirkmechanismus: kompetitive Hemmung der viralen Polymerase nach viraler Phosphorylierung • Resistenz: Mutationen in der Thymidinkinase und/oder der viralen Polymerase; keine obligate Kreuzresistenz zu ACV • Spektrum: VZV, HSV 1/2 > EBV, HBV, CMV • Applikation: topisch (kaum enteral resorbiert) • Dosierung: 6–12 \times/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation: Herpes labialis, topisch bessere Wirksamkeit als ACV • Therapiemonitoring: klinisch • Therapiewechsel: CDV, Foscarnet
Famciclovir	
<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: Prodrug von Penciclovir-Umwandlung in PCV durch Abspaltung zweier Acetyl-Reste und Oxydation des Purinrings in der Darmschleimhaut • Applikation: oral • Bioverfügbarkeit: 75% • Dosierung: 3 \times 250 mg/Tag • HWZ: Plasma 2 Stunden, intrazellulär > 10 Stunden. • Metabolismus/Ausscheidung: renal (70%) • Interaktion: Erhöhung des Digoxin-Spiegels 	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation: Zoster; Herpes genitalis • Therapiedauer: 5–7 d • Therapiemonitoring: klinisch; ggf. Virusnachweis, Resistenzbestimmung • Therapiewechsel: Aciclovir i.v., bei V.a. Resistenz PFA oder CDV • UAW: < 3% Übelkeit, Erbrechen > Durchfall • CAVE: nicht bei schweren, systemischen, Infektionen

Tab. A4-4 Pharmakologie, Wirkmechanismus und klinische Anwendung von Ganciclovir und Valganciclovir.

Pharmakologie, Wirkmechanismus	klinische Anwendung
Ganciclovir	
<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: Guanosin-Analogon • Wirkmechanismus: kompetitive Hemmung der viralen Polymerase nach Phosphorylierung durch CMV-Kinase • Resistenz: Mutationen von UL97 (CMV [Kodon 460, 520, 592, 598, 590-593 del, 594, 595, 595 del]) oder/und der viralen Polymerase • Spektrum: CMV, HSV 1/2 > VZV > andere Herpesviren • Applikation: i.v.; oral; intraokuläres Implantat • Dosis: initial 2×5 mg/kg KG/Tag i.v. (1 Stunde); Erhaltung $5 (-6)$ mg/kg KG/Tag i.v. (1 Stunde) 5–7 Tage/Woche • orale Bioverfügbarkeit: 5–10% • HWZ: 3–5 Stunden; Proteinbindung 1–2% • Metabolismus: kaum • Ausscheidung: renal (90%, unverändert) • Interaktion: hämatotoxische Medikamente, besonders AZT 	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation: Mittel der Wahl gegen CMV bei Immunsupprimierten • Therapiedauer: bis zur negativen Viruslast; ggf. Prophylaxe; präemptive Therapie; Kombinationstherapie • Therapiemonitoring: quantitative CMV-Viruslast (pp65-Antigenämie, quantitative PCR); ggf. Resistenztestung • Therapiewechsel: PFA oder CDV (nach Nebenwirkungsspektrum und Resistenz) • UAW: Hämatotoxizität • CAVE: Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion (HWZ bis 30 Stunden); bei Intoxikation: Panzytopenie (auch irreversibel); GI-Symptome; akutes Nierenversagen; verzögerte Ausscheidung mit Probenecid
Valganciclovir	
<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: Valinsäureester (Prodrug) von Ganciclovir • Applikation: oral • Bioverfügbarkeit: 60% • Dosierung: initial 2×3 900 mg/Tag; Erhaltung 900 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation: Prophylaxe; siehe GCV • CAVE: nicht bei lebensbedrohlichen Erkrankungen

GCV wird fast ausschließlich renal eliminiert; deshalb muss bei Niereninsuffizienz eine Dosisreduktion erfolgen. Probenecid verringert die renale Clearance von GCV und blockiert die tubuläre Sekretion. Die Liquor-Gängigkeit ist sehr variabel (7–67%).

Die häufigste Nebenwirkung von GCV ist die Myelosuppression. Zentralnervöse Nebenwirkungen (Verwirrtheit, zerebrale Krampfanfälle), Nephrotoxizität und Übelkeit werden eher selten beobachtet. Myelotoxische und nephrotoxische Medikamente verstärken die GCV-Toxizität. Die typischen Resistenz-vermittelnden Mutationen im CMV-UL97-Gen sind bekannt, was eine rasche (1–2 Tage) genotypische Resistenztestung durch Sequenzanalyse direkt aus Patientenmaterial ermöglicht. Der Nachweis solcher Mutationen gelingt, wenn der Anteil der resistenten Viruspopulation mindestens 10% beträgt und erfordert gegebenenfalls eine Therapieumstellung auf Cidofovir oder Foscarnet. UL97-Deletionsmutanten treten im Gegensatz zur Thymidinkinase von HSV nicht auf, da bestimmte UL97-Funktionen für die Virusvermehrung essentiell sind. CMV-Polymerasemutationen kommen selten – meist in Kombination mit UL97-Mutationen – vor und führen zu hochresistenten Viren, die bei Vorliegen von Doppelmutationen derzeit keiner etablierten Therapie zugänglich sind.

Brivudin (BvdU)

Siehe Abbildung A4-1 und Tabelle A4-5.

Brivudin wird in infizierten Zellen durch die virale Thymidinkinase von HSV 1 und VZV zu BvdU Mono- und Diphosphat phosphoryliert. Dieser doppelte Aktivierungsschritt durch ein virales Enzym ist Ursache der Viruselektivität. Die Thymidinkinase von HSV 2 erkennt dagegen BvdU nicht als Substrat; dies erklärt die natürliche BvdU-Resistenz von HSV 2. BvdU wird nach oraler Applikation im Gegensatz zu den übrigen Nukleosid-Analoga zu mehr als 60% resorbiert. Hauptindikation ist die Therapie des Zoster.

Gelegentlich werden gastrointestinale Nebenwirkungen, passagere Proteinurie sowie reversible Blutbildveränderungen beobachtet.

CAVE: Eine strenge Kontraindikation besteht für die Kombination mit Fluoruracil (5-FU) und Flucytosin, da Brivudin deren Abbau durch die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase hemmt, was zu sehr gefährlicher Kumulation führt.

Idoxuridin (IdU), Trifluridin (TFT) und Vidarabin (Ara-A) Vidarabin war das erste Medikament, mit dem die Herpes-Enzephalitis und der Herpes simplex neonatorum erfolg-

Tab. A4-5 Pharmakologie, Wirkmechanismus und klinische Anwendung von Brivudin.

Pharmakologie, Wirkmechanismus	klinische Anwendung
<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: Pyrimidin-Analogon • Wirkmechanismus: kompetitive Hemmung der viralen Polymerase durch das Triphosphat nach viraler Phosphorylierung • Resistenz: Resistenzmutationen der Thymidinkinase und der viralen Polymerase (selten berichtet) • Spektrum: VZV > HSV 1 • Applikation: oral • Bioverfügbarkeit: 30–60% • Dosierung: 1 × 125 mg, Kinder: 5 mg/kg KG • HWZ: 6–12 Stunden; Proteinbindung 96–99% • Metabolismus: erheblich, hepatisch zu Bromvinyluracil • Ausscheidung: renal (65%); intestinal (20%) • Interaktion: Fluoruracil (5-FU) 	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation: Zoster (VZV) • Therapiedauer: 7 Tage • Therapiemonitoring: klinisch; ggf. Virusnachweis; Resistenzbestimmung • Therapiewechsel: (bei Resistenz) Cidofovir; Foscarnet • UAW: gastrointestinale; hämatotoxisch; renal; Exantheme • CAVE: Nicht wirksam bei HSV 2. Nie mit 5-FU, 5-Flucytosin kombinieren! Dosisreduktion bei Leber- und Niereninsuffizienz notwendig.

reich behandelt werden konnten. Allerdings ist diese Substanz sehr toxisch, da sie von zellulären Enzymen aktiviert wird. Heute sind die ersten Nukleosid-Analoga aufgrund der geringen Viruselektivität nur noch für die topische Therapie an Haut und Schleimhäuten zugelassen. Vergleichende Studien zwischen Idoxuridin, Trifluridin und Vidarabin existieren kaum. Die wichtigste Indikation ist die topische Therapie der Keratitis dendritica (Herpes simplex corneae). Jodallergien sind eine Kontraindikation für Idoxuridin, während Vidarabin in Kombination mit 5-FU kontraindiziert ist.

Ribavirin (RBV)

Siehe Abbildung A4-1 und Tabelle A4-6.

Ribavirin (RBV) ist das Nukleosid-Analogon mit dem bislang **breitesten Virusspektrum** gegen RNA- und DNA-

Viren. Die Substanz wird durch die zelluläre Adenosin-Kinase phosphoryliert. RBV-TP hemmt virale Polymerasen kompetitiv. Die antivirale Aktivität wird aber zusätzlich durch Hemmung der zellulären Inositol-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) sowie immunmodulatorische und mutagene Eigenschaften von RBV und seiner Metabolite verstärkt. Die Kombination direkter und indirekter antiviraler Wirkmechanismen ist eine Besonderheit dieser Substanz.

- **Hemmung der IMPDH-Aktivität:** IMPDH ist ein Schlüsselenzym der Guanosen-de novo-Synthese. Die IMPDH-Aktivität wird durch RBV-MP kompetitiv gehemmt. Durch Hemmung der Guanylyltransferase wird das mRNA-capping beeinträchtigt. In der Summe kommt es zur Depletion des zellulären Guanosen-Pools,

Tab. A4-6 Pharmakologie, Wirkmechanismus und klinische Anwendung von Ribavirin.

Pharmakologie, Wirkmechanismus	klinische Anwendung
<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: Guanosen-Analogon • Wirkmechanismus: komplexe multimodale Aktivität: RBV-Mono- und -Triphosphat hemmen die zelluläre IMPDH (RBV-MP) und virale Polymerase (RBV-DP), die erhöhte Mutagenität führt zur Synthese defekter Viren • Resistenz: selten berichtet • Spektrum: HCV, RSV, Hantaviren, Arenaviren, u.a. • Applikation: oral; Inhalation • orale Bioverfügbarkeit: 64% • Dosierung: oral: 2–3 × 400 mg; inhalativ: 6 g (12–18 Stunden) • HWZ: 9,5 Stunden • Metabolismus: hepatisch • Ausscheidung: renal • Toxizität: toxische Dosis: ca. 0,17 g/kg; mutagen • Interaktion: ddl-Wirkung verstärkt 	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation: Kombinationstherapie der Hepatitis-C mit PEG-IFN-α; RSV-Pneumonitis: inhalativ (aerosol); Off-label: Therapie und Postexpositionsprophylaxe des hämorrhagischen Fiebers durch Lassaviren und Hantaviren; Adenovirus-Infektion bei Immunsupprimierten (nur Gruppe C) • Therapiedauer: abhängig von Indikation und Verlauf • Therapiemonitoring: klinisch; HCV: Virusmenge UAW: inhalativ: gering; systemisch: Hämolyse, renal, „Flu-like“-Symptome; ZNS-Symptome • CAVE: Kontrazeption für Mann und Frau bis sechs Monate nach Therapieende; Expositionsvermeidung bei medizinischem Personal

zur Hemmung der Nukleinsäure-Synthese und zum vermehrten Einbau falscher Nukleinsäure-Bausteine (Ribavirin-Triphosphat [RTP]) in neu synthetisierte virale Nukleinsäure.

- **Kompetitive Hemmung der viralen Polymerase:** RTP bindet kompetitiv an virale Polymerasen, hemmt die Polymerase-Aktivität und wird als falscher Nukleinsäure-Baustein komplementär zu Cytosin und Uridin in die virale Nukleinsäure eingebaut.
- **Mutagenität:** Aufgrund der hohen Fehlerrate von RNA-Polymerasen ist der Anteil mutierter, defekter Virusgenome bei RNA-Viren ohnehin hoch. Durch den Einbau von RTP in das Virusgenom kommt es vermehrt zu Basenfehlpaarungen, Nonsense-Mutationen und Produktion defekter Viren („Letalmutationen“).
- **Immunmodulation:** Ribavirin erhöht durch bislang unbekannte Mechanismen das Verhältnis von T-Helfer 1- zu T-Helfer 2-Zellen (Th1/Th2) und aktiviert antivirale Immunfunktionen. RBV unterstützt außerdem die Interferon-Wirkung durch verbesserte Bindung von STAT1 (signal transducer and activator of transcription proteins) an DNA Signalsequenzen (Interferon-stimulierte responsible Elemente; ISRE). Dies erklärt den Synergismus von RBV mit IFN- α (Kombinationstherapie der Hepatitis C).

Die erste Zulassung von RBV erfolgte als Aerosol zur Therapie der RSV-Pneumonie. Die uneinheitlichen Ergebnisse und die logistischen Probleme der Inhalationstherapie mit einem potentiell teratogenen Medikament machen dies für die breite klinische Anwendung wenig attraktiv.

Das Hauptanwendungsgebiet von RBV ist mittlerweile die orale Therapie der chronischen HCV-Infektion in Kombination mit IFN- α ; eine Monotherapie mit RBV ist bei HCV nicht wirksam. Die Länge der Kombinationstherapie ist abhängig von HCV-Genotyp und dem Therapieansprechen.

Ribavirin wird nach oraler Einnahme fast vollständig resorbiert, allerdings liegt die absolute orale Bioverfügbarkeit wegen des „First-pass“-Metabolismus bei ca. 64%. Wichtigste Nebenwirkung ist die Hämatoxizität gelegentlich mit akuten Hämolysen. „Flu like“-Symptome werden häufig beschrieben. Störungen der Nierenfunktion, Hyperurikämie und Nephrolithiasis werden durch Ribavirin-Metabolite hervorgerufen. Ein Abbauweg führt über Deribosylierung und Amid-Hydrolyse zu Triazol-Carboxysäure.

Wichtige Indikation im „off label use“ ist die frühzeitige Therapie des hämorrhagischen Fiebers durch Lassa- oder Hantaviren bzw. die Postexpositionsprophylaxe nach Lassa-virus-Exposition.

RBV wird zunehmend häufiger bei Immunsupprimierten zur Therapie von Adenovirus-Infektionen eingesetzt,

wobei RBV *in vitro* ausschließlich gegen Viren des Subgenus C wirksam ist. Aus diesem Grund sollte vor Therapiebeginn eine Adenovirus Genotypisierung durchgeführt werden. Größere klinische Studien hierzu fehlen noch.

Entecavir

Siehe Abbildung A4-1.

Entecavir ist ein Guanosin-Analogon mit einer besonderen Aktivität gegen Hepatitis-B-Virus. Aufgrund seines günstigen Nebenwirkungsprofils, geringer Resistenzneigung (6% nach 48 Wochen Therapie), verbesserter HB-Serokonversionsrate und der Wirksamkeit gegen Lamivudin-resistente Viren galt Entecavir bereits kurz nach der Zulassung (2005), als eine der wirksamsten und nebenwirkungsärmsten Substanzen zur Therapie der chronischen HBV-Infektion. Etwa 70% der Infizierten werden HBV-DNA-negativ (PCR) nach 48 Wochen Therapie. Nach praktisch vollständiger oraler Resorption und intrazellulärer Phosphorylierung zum aktiven Triphosphat hemmt Entecavir durch Konkurrenz mit Deoxyguanosintriphosphat verschiedene Funktionen der HBV-Polymerase: reverse Transkription, „Priming“, Transkription der prägenomischen HBV-RNA und Synthese des komplementären HBV-DNA-Stranges. Aufgrund der langen intrazellulären Halbwertszeit (Entecavir-TP: 15 Stunden) kann die Substanz einmal täglich oral appliziert werden. Die Elimination erfolgt vorwiegend renal (ca. 70%, HWZ 70–140 Stunden). Dies bedingt eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz.

2.2.3 Nukleotid-Analoga

Im Gegensatz zu Nukleosid-Analoga sind Nukleotid-Analoga (funktionell) 5'-monophosphoryliert und werden ohne viralen Aktivierungsschritt durch zelluläre Kinasen zum aktiven Triphosphat metabolisiert. Dies bedeutet, dass Virusstämme mit Resistenz-vermittelnder Mutation im Gen der viralen Phosphotransferase (Tk, UL97) resistent gegen Nukleosid- aber weiterhin empfindlich gegen Nukleotid-Analoga sind.

Cidofovir (CDV)

Siehe Abbildung A4-1 und Tabelle A4-7.

Cidofovir zeichnet sich durch ein **relativ breites Viruspektrum** aus und ist für die Therapie GCV- und PFA-resistenter CMV-Infektionen zugelassen. Auch ACV-therapieresistente HSV-Infektionen können mit CDV behandelt werden. In Einzelfällen wurden Papillomavirus-Infektionen erfolgreich behandelt (Condylomata acuminata; Larynx-Papillome) und auch Immunsupprimierte mit Adenovirus- und Polyomavirus-Infektionen (BKV, JCV) werden häufiger

Tab. A4-7 Pharmakologie, Wirkmechanismus und klinische Anwendung von Cidofovir.

Pharmakologie, Wirkmechanismus	klinische Anwendung
<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: Cytidin-Analogon • Wirkmechanismus: kompetitive Hemmung der viralen Polymerase nach Diphosphorylierung (CDV-TP) • Resistenz: Resistenzmutationen der viralen Polymerase (keine Kreuzresistenz bei UL97-bedingter CMV-Resistenz) • Spektrum: alle Herpesviren, Adeno-, Papilloma- (HPV), Polyomaviren (JCV, BKV), Poxviren • Applikation: i.v. (1 Stunde Infusion); topisch • Dosierung: 5 mg/kg KG alle 7 (-14) Tage • HWZ: Plasma 3 Stunden, intrazellulär 48 Stunden • Metabolismus: Monophosphoryl-Cholinderivat • Ausscheidung: renal (85%) • Interaktion: HAART besonders AZT (Dosisreduktion) 	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation: Alternativmedikament bei CMV-Infektion (Immunsupprimierte mit GCV- und PFA-Resistenz) • Off-label use (experimentell): Adenoviren, BKV • Therapiedauer: bis negative Viruslast erreicht • Therapiemonitoring: (CMV): quantitative CMV-Virusmenge (pp65-Antigenämie, quantitative PCR); ggf. Virusnachweis; Resistenzbestimmung • Therapiewechsel: PFA bzw. PFA und GCV • UAW: Nephrotoxisch 40%; Blutbildung (Neutropenie), gastrointestinal • CAVE: Supportivtherapie: Hydratation und Probenecid (4 g); Kontraindikation bei Niereninsuffizienz; Kontrazeption bei Mann und Frau bis sechs Monate nach Therapieende

mit CDV behandelt, jedoch ohne dass die klinische Wirksamkeit bislang abschließend untersucht ist.

CMV-Mutanten mit Resistenz-vermittelnden UL97-Mutationen sind weiterhin empfindlich gegen Foscarnet und Cidofovir. Abhängig von der Position einer Polymerase-Mutation können sowohl GCV- als auch Foscarnet-resistente CMV-Isolate gegen Cidofovir empfindlich bleiben. Einige Mutationen der viralen Polymerase führen jedoch auch zu einer vollständigen Kreuzresistenz.

CDV muss aufgrund seiner langen intrazellulären Halbwertszeit nur einmal wöchentlich appliziert werden, es wird fast ausschließlich renal eliminiert (tubuläre Sekretion) und muss grundsätzlich mit einer **Supportivtherapie** gegeben werden (i.v. Hydratation, Probenecid 4 g p.o.). Ohne Supportivtherapie kommt es praktisch obligat zur Nephropathie (Proteinurie), teilweise zu akutem Nierenversagen. Bei Nie-

reninsuffizienz ist Cidofovir streng kontraindiziert und auch die Indikation zur Kombination mit potentiell nephrotoxischen Medikamenten sollte sehr streng gestellt werden. Neutropenien und unspezifische Nebenwirkungen (z.B. Übelkeit) sind selten therapielimitierend. Durch CDV und die Supportivtherapie mit Probenecid kommt es zur Interaktion mit renal eliminierten Pharmaka (z.B. Zidovudin).

Die lokale Therapie mit 1% Cidofovir-Gel hat sich besonders bei therapieresistenter mukokutaner oder genitaler HSV-Infektion bewährt, sie wird auch experimentell bei Papillomatose der Haut angewendet.

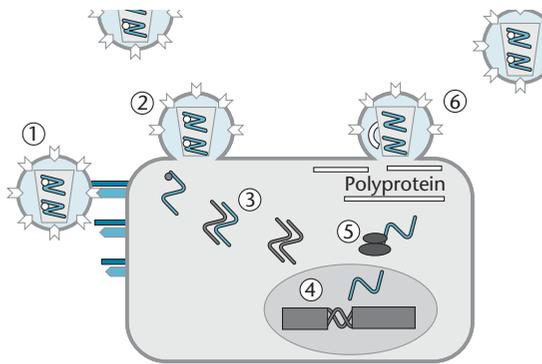
Adefovir (ADV)

Siehe Abbildung A4-1 und Tabelle A4-8.

Das Prodrug (Adefovirdipivoxil) wird als Diester enteral resorbiert und Adefovir durch zelluläre Esterasen der

Tab. A4-8 Pharmakologie, Wirkmechanismus und klinische Anwendung von Adefovir.

Pharmakologie, Wirkmechanismus	klinische Anwendung
<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: Nukleotid-Analogon • Wirkmechanismus: kompetitive Hemmung der viralen Polymerase durch das Triphosphat • Resistenz: Resistenzmutationen der viralen Polymerase (A181V/T, N236T) • Spektrum: HBV > HIV 1 + 2, Herpesviren • Applikation: oral, als resorbierbares Prodrug (Adefovirdipivoxil) • orale Bioverfügbarkeit: 40–60% • Dosierung: 10 mg/Tag Adefovirdipivoxil (= 5,45 mg Adefovir) • HWZ: Plasma 7,5 Stunden, intrazellulär 18–36 Stunden; Proteinbindung 4% • Ausscheidung: renal (45%) • Interaktion: nephrotoxische Medikamente 	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation: chronische Hepatitis B; auch bei Lamivudin-resistenz und als Kombinationstherapie • Therapiedauer: > 6 Monate nach HBe-Serokonversion • Therapiemonitoring: HBs, HBe, anti-HBe, quantitative PCR • Therapiewechsel: meist Kombination mit 3-TC (siehe Entecavir) • UAW: tubuläre Nephrotoxizität, gastrointestinal • CAVE: keine Kombination mit Cidofovir und Tenofovir



1. Adsorption: Interaktion zwischen gp120 und gp41 (HIV-Rezeptor) mit CD4 und CCR5 bzw. CXCR4 (HIV Co-Rezeptoren)
2. Fusion
3. Reverse Transkription in provirale DNA
4. Integration
5. Proteintranslation (Polyprotein)
6. Virusreifung durch Proteaseaktivität (Polyprotein spalten)

- Reverse Transkriptase
- HIV Rezeptor CD4
- Co-Rezeptor (CCR5/CXCR4)

Abb. A4-3 HIV-Replikation und Ansatzpunkte für die Therapie.

Darmmukosa freigesetzt. Die durch zelluläre Kinasen zum funktionellen Triphosphat aktivierte Substanz zeigt aufgrund der Affinität zu zahlreichen viralen Polymerasen *in vitro* ein breites Virusspektrum (HBV, HIV, CMV), insbesondere auch gegen Viren mit Resistenzmutationen in den entsprechenden viruskodierten Genen der Phosphotransferase. Adefovir hemmt in geringem Ausmaß auch zelluläre Polymerasen.

Adefovir ist für die Therapie der chronischen Hepatitis B zugelassen. Bei Lamivudin-resistenten Stämmen ist Adefovir als Mono- oder Kombinationstherapie eingeführt. Das Nebenwirkungsspektrum ist in der zugelassenen Dosierung (10 mg täglich) günstig. Die Zulassung zur HIV- und

CMV-Therapie (30 mg täglich) wurde jedoch aufgrund der Nephrotoxizität bei höherer Dosierung nicht erteilt.

2.2.4 Nukleosidische und nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)

NRTIs sind Nukleosid-Analoga mit hoher Affinität zur Reverse-Transkriptase (RT) von HIV (Abb. A4-3). Auch die Replikation von Hepatitis-B-Virus erfordert einen reversen Transkriptionsschritt, der durch einige NRTIs gehemmt werden kann (s.o.).

Die RT, eine RNA-abhängige DNA-Polymerase und Schlüsselenzym der HIV-Replikation, ist ein Heterodimer. Die räumliche Struktur wurde mittels Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt. Sie ist der Form einer rechten Hand ähnlich mit Daumen, Handfläche und Fingern (Abb. A4-4). Dieses Enzym wird nach der Bindung an die HIV-RNA durch Konformationsänderung aktiviert.

Die RT besitzt kein zelluläres Korrelat und ist deshalb ein sehr **geeignetes Zielprotein für die virusselektive anti-retrovirale Therapie**. Nach intrazellulärer Phosphorylierung zum aktiven Nukleotid binden NRTIs kompetitiv als falsche Nukleinsäure-Bausteine an die RT. Wenn den NRTIs die 3'-Hydroxylgruppe im Zuckerrest fehlt, kommt es auch hier beim Einbau in die provirale DNA obligat zum Kettenabbruch. Somit **hemmen NRTIs die Bildung der proviralen DNA** und damit letztlich die Neuinfektion von Zellen. Die Virusneubildung in Zellen, welche die integrierte provirale DNA bereits enthalten, kann durch RT-Inhibitoren nicht mehr gehemmt werden.

Mutationen in der RT von HIV können über verschiedene Mechanismen zur Resistenz gegen Nukleosid-Analoga beitragen.

- Durch Mutationen der RT werden bestimmte NRTIs nicht mehr als Substrat erkannt.

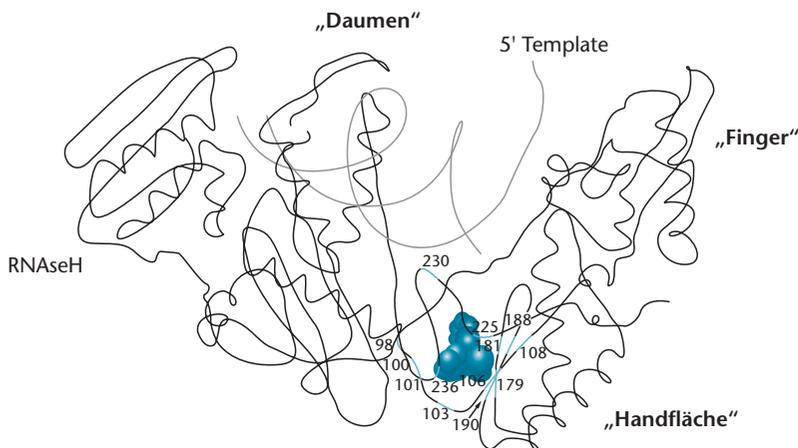


Abb. A4-4 Räumliche Struktur der Reverse-Transkriptase von HIV (nach Shafer 2002).

- Durch Mutationen von Thymidin-Analoga werden NRTIs nach dem Einbau als falsche Bausteine erkannt und ATP-abhängig aus der bereits synthetisierten proviralen DNA entfernt. Auf diese Weise wird der Kettenabbruch repariert und die Elongation fortgesetzt.

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen der NRTIs sind Laktazidose (zwingt zum Therapieabbruch), Fettleber, Lipodystrophie in Therapiekombinationen und unspezifische Symptome.

Wirkung, Nebenwirkungen und Virusspektrum von NRTIs werden exemplarisch für Zidovudin (erster nukleosidischer RT-Inhibitor), Lamivudin (NRTI mit erweitertem Virusspektrum) und Tenofovir (nukleotidischer RT-Inhibitor) besprochen. Die übrigen NRTIs sind in Tabelle A4-9 zusammengefasst. Hinsichtlich der praktischen Anwendung in Kombination wird auf das Kapitel C8 (HIV) verwiesen.

Zidovudin (AZT)

AZT ist die **weltweit erste zugelassene antiretrovirale Substanz**. Bereits in den 1950er Jahren wurde AZT für die

antineoplastische Chemotherapie entwickelt, bevor 1985 im Rahmen von „drug screening“ die antiretrovirale (HIV-1) Wirkung erkannt wurde. AZT wird als Struktur analog von Thymidin zellulär zum aktiven Metaboliten phosphoryliert. Dieser hemmt kompetitiv die RT und bewirkt nach Einbau einen Kettenabbruch, da das Fehlen der 3'-OH-Gruppe die Bildung der essentiellen 5' zu 3' Phosphodiesterbindung unmöglich macht. AZT wird enteral vollständig resorbiert, allerdings liegt die systemische orale Bioverfügbarkeit wegen des „first pass“-Metabolismus alters- und nahrungsabhängig bei 52–75%. Bis 14 Tage nach der Geburt ist die orale Bioverfügbarkeit hoch (ca. 90%) und sinkt danach auf ca. 60%. Die Liquor-Gängigkeit ist mit 50% gut, außerdem ist AZT gut Plazenta-gängig, was zur Prävention der maternofetalen Infektion genutzt wird. Bei parenteraler Applikation ist die Toxizität etwas erhöht. In der Leber wird AZT glukuronidiert und anschließend renal eliminiert.

Gastrointestinale, hämatologische, zentralnervöse, hepatotoxische und andere metabolische Nebenwirkungen bis hin zu Todesfällen durch Laktazidose sind bekannt geworden.

Tab. A4-9 Nukleosidische bzw. nukleotidische RT-Inhibitoren zur Behandlung von HIV.

Substanz	Steckbrief
Nukleosid-Analoga	
Abacavir (ABC)	<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: karbozyklisches Nukleosid-Analogon • Resistenz: tritt sehr langsam ein; Kreuzresistenzen ddl, AZT, Lamivudin • Applikation: oral • Dosierung: 2 × 300 mg/Tag • HWZ: 1 Stunde • UAW: Übelkeit; Erbrechen; Durchfall; Kopfschmerz; relativ gut verträglich • CAVE: 2–3% schwere Hypersensitivitätsreaktion in den ersten vier Behandlungswochen → Therapieabbruch (Reexposition verboten!)
Didanosin (ddl)	<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: ddl ist Prodrug von ddA-TP; komplexer Metabolismus: ddl-MP → ddA-MP → ddATP • Applikation: oral • Bioverfügbarkeit: 30–40% (nüchtern) • Dosierung: 2 × 125–200 mg • HWZ: Plasma 1,5 Stunden; intrazellulär 10–28 Stunden • Metabolismus: Hypoxanthin, Xanthin, Harnsäure • Ausscheidung: renal (20% unverändert) • Toxizität: Nebenwirkung wie ddC → kumulative Toxizität (Kombination kontraindiziert) • UAW: Neuropathie (30–40%), Pankreatitis (9%) • CAVE: Pankreas-Vorerkrankungen
Emtricitabin (FTC)	<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: Cytidinanalogon; 5-fluoriertes Lamivudin Derivat • Spektrum: HIV-1; HBV • Applikation: oral • Bioverfügbarkeit: 75–93% abhängig von der Zubereitung • Dosierung: 1 × 200 mg/Tag • HWZ: 10 Stunden • Ausscheidung: renal 85%, unverändert • UAW: Kopfschmerz; Durchfall; Übelkeit; Hautausschlag; bei Überdosierung: Hepatotoxizität; Laktazidose

Tab. A4-9 Nukleosidische bzw. nukleotidische RT-Inhibitoren zur Behandlung von HIV. (Fortsetzung)

Substanz	Steckbrief
Lamivudin (3TC)	<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: Cytidinanalogon mit erweitertem Virusspektrum • Spektrum: HIV-1; HBV • Applikation: oral • Bioverfügbarkeit: 85% • Dosierung: HIV 2×150 mg; HBV 1×100 mg • HWZ: Plasma 5–7 Stunden; intrazellulär 10–15 Stunden • Interaktionen: AZT Spitzenkonzentration erhöht (40%); Co-Trimoxazol erhöht Lamivudin-Spiegel • UAW: gut verträglich in der HBV-Dosierung; Pankreatitis; Laktazidose; Allgemeinsymptome • CAVE: Pankreas-Vorerkrankungen und schwere Anämie
Stavudin (d4T)	<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: Thymidinanalogon • Spektrum: HIV-1 • Applikation: oral Bioverfügbarkeit: 90% • Dosierung: 2×30–40 mg/Tag • HWZ: Plasma 1 Stunde; intrazellulär 3–4 Stunden • Ausscheidung: renal 40% unverändert • Interaktionen D4T und AZT interagieren bei der Phosphorylierung (Kombination nicht sinnvoll) • UAW: sensorische periphere Neuropathie; Lipoatrophie; Hepatopathie
Zalcitabin (ddC)	<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: Cytidinanalogon • Spektrum: HIV-1, HIV-2, SIV • Applikation: oral • Bioverfügbarkeit: 80% • Dosierung: 3×750 mg. Kinder > 13 Jahre: 0,03 mg/kg KG in 3 Dosen • HWZ: Plasma 1–2 Stunden; intrazellulär 3–4 Stunden • Ausscheidung: renal 60% unverändert • Interaktionen: neurotoxische Medikamente; ddl → kumulative Toxizität (Kombination kontraindiziert) • UAW: Dermatitis-Mukositis; periphere Neuropathie, Hepatopathie; Blutbildveränderungen • CAVE: Kardiomyopathie
Zidovudin (AZT)	<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: Thymidinanalogon; erste zugelassene antiretrovirale Substanz • Indikation: in der Schwangerschaft nach der 14. SSW zur Verhinderung der Transmission • Spektrum: HIV-1, HIV-2, HTLV-1 • Applikation: oral; i.v. • Bioverfügbarkeit: altersabhängig 65–90% • Dosierung: 2×250–300 mg p.o. (i.v. 2×180 mg), Kinder: 3–4×180–200 mg/m²; Schwangere 500 mg/Tag • HWZ: Plasma 1 Stunde; intrazellulär > 3 Stunden • Metabolismus: hepatisch Glucuronidierung • Ausscheidung: renal 15% unverändert • Toxizität/Interaktionen: Paracetamol verstärkt Hämatotoxizität; AZT und ACV Neurotoxizität • UAW: Hämatotoxizität (Anämie); Allgemeinsymptome; Krampfanfälle; Myositis • CAVE: Transfusionspflichtige Anämie, Vorschädigungen der Leber
Nukleotid-Analoga	
Tenofovir (TDF)	<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: Nukleotid-Analogon, Diester-Prodrug • Resistenz: wirksam gegen NRTI-resistente HIV • Spektrum: HIV; HBV • Applikation: oral • Bioverfügbarkeit: 25–40% • Dosierung: 1×300 mg/Tag • HWZ: 12–18 Stunden • Toxizität/Interaktion: nephrotoxische Substanzen; ddl-Spiegel erhöht • UAW: gastrointestinale Unverträglichkeit; Hepatopathie; Laktazidose; nephrotoxisch • CAVE: Interaktionen: nicht mit ddl

Hauptnebenwirkung von Zidovudin ist die Myelotoxizität, besonders bei Patienten mit bereits verminderter CD4-Zellzahl ($< 200/\mu\text{l}$), niedrigem Vitamin-B12-Spiegel und einer myelotoxischen Begleitmedikation. Die Neutropenie muss gelegentlich mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (G-CSF, GM-CSF) behandelt werden. AZT verursacht bei weniger als 10% der Behandelten eine Polymyositis (Myalgie, Muskelschwäche), welche zum Therapieabbruch zwingt. Nach Therapieunterbrechung kommt es meist innerhalb von Wochen zur Rückbildung der Symptomatik. Allgemeinsymptome (Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit) sind in den ersten Behandlungswochen häufig, nehmen jedoch im Verlauf der Therapie an Intensität ab.

Durch kompetitive Hemmung der Glukuronidase der Leber kommt es zu zahlreichen Wechselwirkungen mit hepatisch metabolisierten Substanzen. AZT verstärkt außerdem die Nephrotoxizität anderer Medikamente. Ribavirin antagonisiert *in vitro* die antivirale Wirkung von Zidovudin (AZT).

Lamivudin (3TC)

Lamivudin ist der erste NRTI, der zusätzlich zur HIV-Therapie auch für die Therapie der chronischen Hepatitis-B-Virus-Infektion eingesetzt wird. Die RT von HIV und die Polymerase von HBV ähneln sich funktionell und phylogenetisch. Lamivudin wird enteral gut resorbiert, ist zu 50% Liquor-gängig und wird größtenteils unverändert über die Niere ausgeschieden. Interferenzen mit Medikamenten, die in der Leber glukuronidiert werden, sind im Gegensatz zu anderen antiretroviralen Substanzen nicht bekannt.

Gastrointestinale, hämatologische und neurologische Nebenwirkungen werden nur selten beobachtet. Im Gegensatz zu anderen Nukleosid-Analoga ist 3TC weder Leber- noch Pankreas-toxisch.

Die häufigste Resistenz-vermittelnde Mutation der RT (Met184-Val) führt zur Kreuzresistenz gegen zahlreiche NRTIs (ddC, ddI, ABC), AZT- und Tenofovir-resistente HIV-Stämme werden aber durch diese Konformationsänderung in der RT häufig wieder AZT-empfindlich, was in der Kombinationstherapie genutzt wird.

Tenofovir (TDF)

Dieser nukleotidische Reverse-Transkriptase-Hemmer von HIV wird als Prodrug (Tenofoviridisoproxil) enteral zu 25% resorbiert, durch zelluläre Esterasen der Darmmukosa zu Tenofovir umgesetzt und durch zelluläre Kinasen zum aktiven Triphosphat metabolisiert. Die aktivierte Substanz hemmt die Reverse-Transkriptase von HIV und ist meist auch bei Stämmen mit Resistenz-vermittelnden Mutationen gegen Nukleosid-Analoga noch wirksam. In Struktur und

Wirkung ähnelt Tenofovir sehr dem Adefovir. Seine Nephrotoxizität ist jedoch in der Dosierung, welche gegen HIV wirksam ist, weniger stark ausgeprägt.

2.2.5 Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) von HIV

NNRTI sind chemisch heterogene Substanzen, die nicht-kompetitiv in unmittelbarer Nähe der polymerisationsaktiven Region an der RT von HIV-1 binden. Im Bild der „anatomischen“ Struktur der RT liegt die Bindungsstelle für NNRTIs im Bereich des Daumengrundgelenks (siehe Abb. A4-4). Nach Bindung der NNRTIs kann der Daumen nicht mehr angewinkelt, die Hand nicht geschlossen und somit die RT nicht aktiviert werden.

NNRTI werden in der Leber von Cytochrom P450-Isoenzymen (Cyp2B1; Cyp3A4) abgebaut. Daraus ergeben sich zahlreiche komplexe Wechselwirkungen mit hepatisch eliminierten Substanzen. Je nach Intensität der Hemmung oder Induktion der P450-Isoenzyme durch einzelne NNRTI kann es zu erhöhten oder erniedrigten Medikamentenspiegeln kommen. Dies zwingt zu Dosismodifikationen bei Kombinationstherapien. Subtherapeutische NNRTI-Spiegel können durch Enzyminduktion die Folge einer Begleitmedikation mit Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin oder Phenobarbital sein (Tab. A4-10).

Punktmutationen der RT können rasch zur Resistenz gegen NNRTIs führen, außerdem besteht häufig Kreuzresistenz in der Gruppe. Andererseits kann eine RT-Mutation in der NNRTI-Bindungsstelle durch allosterische Veränderungen die Empfindlichkeit gegenüber NRTIs teilweise wiederherstellen (AZT-resistente Stämme mit zusätzlicher Tyr181-Cys-Mutation). Es besteht typischerweise keine Kreuzresistenz zwischen NNRTIs und NRTIs.

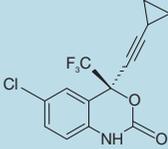
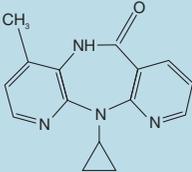
2.2.6 Protease-Inhibitoren von HIV

Siehe Abbildung A4-5.

Protease-Inhibitoren gehören zu den wirksamsten Substanzen gegen HIV. Sie hemmen essentielle Schritte der „Virusreifung“ am Ende des Replikationszyklus von HIV (siehe Abb. A4-3). Die HIV-Protease katalysiert die proteolytische Spaltungen inaktiver HIV-Vorläuferproteine, die zunächst als Polyproteine synthetisiert werden. Nach autokatalytischer Spaltung aus dem gag-pro-pol-Polyprotein wird die HIV-Protease (p11) freigesetzt. Das Homodimer wird in das noch unreife HIV-Partikel eingebaut und spaltet das Polymerase-Vorläuferprotein zur funktionstüchtigen RT („Virusreifung“).

Protease-Hemmer sind ohne zelluläre Modifikationen aktiv, binden kompetitiv als falsche Substrate die kataly-

Tab. A4-10 Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI).

Substanz	Steckbrief
Efavirenz (EFV) 	<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: Cyclopropylacetylenderivat • Wirkmechanismus: Bindung und Blockierung der katalytischen Domäne der RT • Resistenz: Kodon 100, 103 u.a. (RT) • Spektrum: HIV-1 • Applikation: oral • Bioverfügbarkeit: 85% • Dosierung: 1 × 600 mg/Tag • HWZ: 40–55 Stunden • Metabolismus: stark hepatisch (P450-Isoenzyme), Hydroxylierung-Glucuronidierung; Proteinbindung 99% • Ausscheidung: intestinal; renal (15–30%, < 1% unverändert) • Toxizität/Interaktion: induziert CYP3A4 und hemmt 2C9-, 2C19- und 3A4-Isoenzyme; verminderter Abbau konkurrierender Substanzen (erhöhte Serumspiegel: Antihistaminika, Benzodiazepine u.a.); Indinavirdosis muss erhöht werden (1000 mg); Verminderung des Efavirenz-Serumspiegels z.B. durch Rifampicin; Spiegel der aktiven Clarithromycin-Metaboliten sind erhöht. • UAW: Exantheme, ZNS-Symptome, Psychosen; Immunreaktivierungssyndrom → gastro-intestinale Symptome; Hepatopathie • CAVE: Sehr komplexe Interaktionsfolgen, jede Ko-Medikation genau prüfen (umfangreiche Tabellen sind verfügbar)
Nevirapin (NVP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: Dipyridodiazepin; lipophil • Wirkmechanismus: Bindung und Blockierung der katalytischen Domäne der RT • Resistenz: Lys103-Asn, Tyr181-Cys/Ser u.a. (RT) • Spektrum: HIV-1 • Applikation: oral • Bioverfügbarkeit: 90% • Dosierung: einschleichend 2 × 120–200 mg. Kinder < 50 kg nicht zugelassen • HWZ: 45 Stunden; Proteinbindung 60% • Metabolismus: hepatisch (starker Induktor der P450 Isoenzyme 3A4 and 2B6) • Ausscheidung: renal (80%, 5% unverändert) • Toxizität/Interaktion: Erniedrigung der Plasmaspiegel z.B. von Coumarinen, Saquinavir, Indinavir, Clarithromycin und Kontrazeptiva • Clarithromycin erhöht den NVP-Spiegel, Rifampicin und Johanniskraut senken den NVP-Spiegel. • UAW: Exantheme, gelegentlich Stevens-Johnson-Syndrom; Hepatotoxizität; Neutropenie • CAVE: vorbestehende Leberfunktionsstörungen; jede Ko-Medikation genau prüfen (umfangreiche Tabellen sind verfügbar)

tische Region der HIV-Protease und hemmen dadurch die Entstehung infektiöser Viruspartikel (siehe Abb. A4-3). Strukturhomologe zelluläre Aspartat-Proteasen werden durch PI von HIV kaum gehemmt (Virusselektivität).

Alle Protease-Hemmer werden durch Isoenzyme von Cytochrom P450 in der Leber inaktiviert, besonders wichtig ist dabei das Cyp3A4. Wechselwirkungen mit anderen hepatisch eliminierten Medikamenten sind aus diesem Grunde häufig. Als besonders kritisch gilt die Interaktion mit Antiarrhythmika, β -Blockern, Rifamycinen und Triazolinen. Die kompetitive Hemmung von Cyp3A4 durch Ritonavir wird therapeutisch genutzt (Boosterung). Ritonavir hemmt bereits in subtherapeutischen Dosen Cyp3A4 und

erhöht damit die therapeutischen Spiegel anderer PIs. Andere Medikamente (z.B. Rifampicin) fördern dagegen durch Enzyminduktion den Abbau von Protease-Inhibitoren, während PIs den Abbau von Sexualsteroiden beschleunigen, was die Wirksamkeit oraler Antikonzeptiva kompromittiert. Die Bestimmung von Medikamentenspiegeln kann helfen, Über- bzw. Unterdosierungen von PIs zu erkennen und die Therapie zu optimieren.

Typische Nebenwirkungen der Protease-Inhibitoren sind Dyslipidämie, Lipodystrophie, gestörte Glukosetoleranz (Diabetes mellitus), Transaminasen-Anstieg sowie gastro-intestinale Nebenwirkungen mit Übelkeit, Durchfall und Erbrechen. Resistenzen entstehen bereits durch wenige

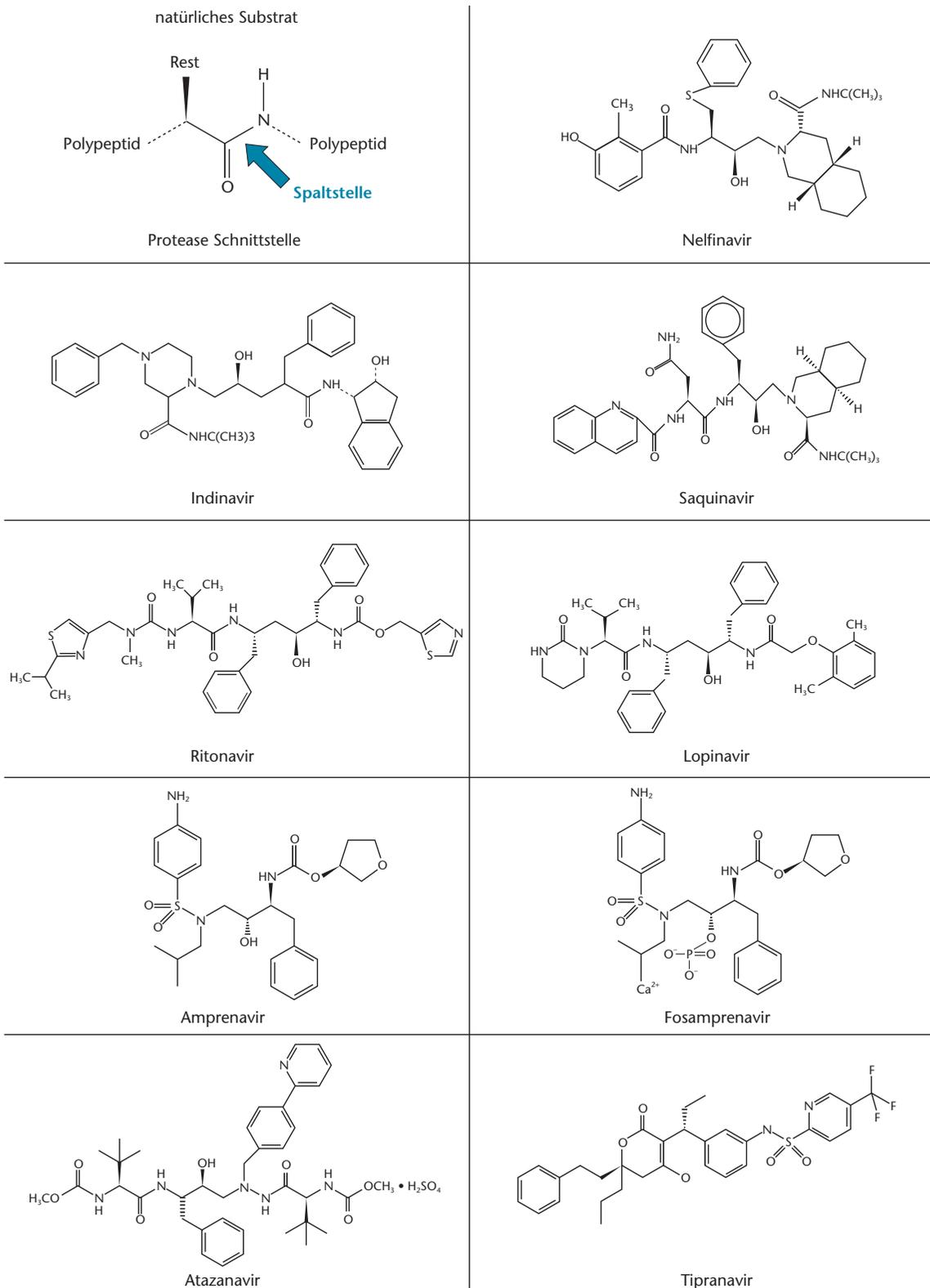


Abb. A4-5 Inhibitoren der HIV-Protease und das natürliche Substrat.

Mutationen im Protease-Gen von HIV; meist kommt es dabei zu Kreuzresistenzen mit anderen Protease-Hemmern (Tab. A4-11).

Bislang sind nach Therapie mit Protease-Hemmern in der Schwangerschaft keine Fruchtschäden beobachtet worden. Aufgrund der geringen Plazenta-Gängigkeit der PIs werden jedoch im Fetus keine therapeutischen Spiegel er-

reicht. Somit ist fraglich, ob PIs zur Verhinderung der maternofetalen Transmission beitragen können. Bei Säuglingen disponiert die perinatale Therapie mit Protease-Inhibitoren durch Interaktion mit dem Bilirubin-Metabolismus zum Icterus neonatorum.

Mit Tipranavir wurde der erste nichtpeptidische Protease-Inhibitor (NPPI; Dihydropyron) für die Therapie zu-

Tab. A4-11 Protease-Inhibitoren (PI) von HIV (siehe Abb. A4-5).

Atazanavir (ATV)	<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: Azapeptid HIV-1-Protease-Inhibitor • Wirkmechanismus: Hemmung der Spaltung von gag- und gag-pol-Polypeptiden, wodurch die Bildung reifer Viruspartikel verhindert wird • Resistenz: Die häufigsten Polymerase-Mutationen bei Patienten unter Kombinationstherapie sind: L33F/V/I, E35D/G, M46I/L, I50L, F53L/V, I54V, A71V/T/I, G73S/T/C, V82A/T/L, I85V und L89V/Q/M/T; ATV-resistente HIV sind 80–90% gegen die anderen PI resistent; eine Basisresistenztestung vor Therapie mit ATV/RTV ist sinnvoll. • Spektrum: HIV-1; die Kombination von ATV mit Abacavir und den NNRTIs Delaviridin, Efavirenz und Nevirapin ist in vitro additiv bis antagonistisch. Additiv mit PI (Amprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, und Saquinavir), NRTIs (Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofovir, Zalcitabin, und Zidovudin) und Enfuvirtide sowie Adefovir und Ribavirin, ohne verstärkte Zytotoxizität. • Applikation: oral • Bioverfügbarkeit: gute Resorption • Dosierung: 1 × 400 mg/Tag bzw 1 × 300 mg in Kombination mit 100 mg Ritonavir • HWZ: 6,5 Stunden (tägliche Dosis 400 mg), 8,6 Stunden (300 mg + 100 mg Ritonavir); bei Leberfunktionsstörung: 12 Stunden (Einmalgabe 400 mg); Proteinbindung 86% • Metabolismus: stark hepatisch durch CYP3A; (Mono- und Dioxygenierung → Glucuronidierung u.a.) • Interaktionen: Hemmung von CYP3A und UGT1A1; gleichzeitige Gabe von Substanzen, die durch CYP3A metabolisiert werden (z.B. Kalziumantagonisten, HMG-CoA Reduktase-Hemmer, Immunsuppressiva) oder durch UGT1A1 führt zu deren oder auch bei Ritonavir zu erhöhten ATV Plasmaspiegeln. Dies kann positive und negative Therapieeffekte haben; Ko-Medikation mit CYP3A-Induktoren (z.B. Rifampin) vermindern die Atazanavir-Konzentration. • UAW: Bilirubinerhöhung; Durchfall (30%), Übelkeit, Erbrechen, keine Dyslipidämie! • CAVE: variable Pharmakokinetik; pH-Erhöhungen vermindert die ATV-Löslichkeit (Puffer; H2-Rezeptor Antagonisten); ATV kann das PR-Intervall im EKG verlängern (Atenolol, Diltiazem)
Anmerkungen zu den übrigen Protease-Inhibitoren	
Amprenavir , Fosamprenavir (FPV)	<ul style="list-style-type: none"> • Wird in Kombination mit Ritonavir eingesetzt, da selbst relativ schwach wirksam; insgesamt sehr gut verträglich, wenn die Substanzklassen-spezifischen metabolischen Interaktionen und Kontraindikationen beachtet werden.
Indinavir (IDV)	<ul style="list-style-type: none"> • Wird überwiegend mit Ritonavir gegeben (Boosterung); Einnahme zwischen den Mahlzeiten; häufiger Kristallurie und Nephrolithiasis, daher ausreichende Hydratation wichtig; Lipodystrophie zuerst bei IDV aufgefallen möglicherweise besonders häufig.
Lopinavir (Kombination Kaletra)	<ul style="list-style-type: none"> • PI mit guter anti-HIV-Wirksamkeit, mit relativ geringer oraler Bioverfügbarkeit, daher stets Kombination mit Ritonavir (zur Boosterung); insgesamt gut verträglich mit den üblichen metabolischen Problemen. Wirksam bei Patienten mit Therapieresistenz auch gegen andere PI
Nelfinavir (NFV)	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksam gegen HIV-1 und -2; nur teilweise Kreuzresistenz mit Saquinavir, Ritonavir und Indinavir. • UAW: Diarrhöen und hohe Substanzbelastung, daher Probleme mit Compliance
Ritonavir (RTV)	<ul style="list-style-type: none"> • ausschließlich zur Boosterung anderer PIs
Saquinavir (SQV)	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksam gegen HIV-1 und -2; sehr geringe oraler Bioverfügbarkeit, höhere Serumspiegel bei gleichzeitiger Einnahme von Grapefruitsaft; wird meist in Kombination mit Ritonavir (Boosterung) angewendet.
Tipranavir (TPV)	<ul style="list-style-type: none"> • erster nichtpeptidischer Protease-Inhibitor (NPPI)

gelassen. Tipranavir hemmt spezifisch mit hoher Affinität die Proteasen von HIV-1 und -2 durch Bindung am aktiven Zentrum. Die molekulare Flexibilität ermöglicht Tipranavir auch die Bindung an HIV-Proteasen mit Resistenz-vermittelnden Mutationen gegen klassische PIs.

Proteasen anderer Viren sind natürlich ebenfalls interessante Zielmoleküle für die Entwicklung neuer antiviraler Substanzen, z.B. gegen Hepatitis-C-Virus und Coronaviren (SARS).

2.2.7 Fusionshemmer von HIV

Fusionshemmer interagieren mit Bereichen von HIV-Oberflächenproteinen (gp120/gp41), die für die Bindung und Fusion von HIV mit der Zielzelle verantwortlich sind (siehe Abb.A4-3). Auf diese Weise wird die Neuinfektion von Zellen gehemmt. Durch Bindung von gp120 an den HIV-Rezeptor CD4 und an einen der beiden HIV-Korezeptoren (CCR5; CXCR4) kommt es zur Konformationsänderung und Bildung einer besonderen gp41-6-Helixbündel-Struktur sowie nach komplexen Umlagerungen zur Annäherung und Fusion der Virushülle mit der Zellmembran. Dieser Prozess kann *in vitro* durch verschiedene Mechanismen gehemmt werden (z.B. Antikörper gegen gp120, CD4, Co-Rezeptoren). Als Fusionshemmer zugelassen ist bisher T20, ein 36-Aminosäuren-Peptid, das spezifisch mit der hydrophoben HR2-Region von gp41 interagiert und dessen Verankerung

in die Zellmembran, die Virus-Zell-Fusion und damit die Neuinfektion mit HIV hemmt. Als Peptid muss T20 parenteral (s.c.) appliziert werden. Aufgrund der parenteralen Applikation, lokaler Unverträglichkeiten und schneller Resistenzentwicklung durch Mutation im Bereich der Peptid-Bindungsstelle (gp41) ist T20 eine Reservesubstanz, die ausschließlich bei Patienten mit multiresistenter HIV-Infektion eingesetzt wird. Weitere peptidische Fusionsinhibitoren stehen vor der klinischen Prüfung.

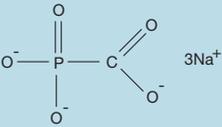
2.2.8 Pyrophosphat-Analoga

Foscarnet (PFA)

Siehe Tabelle A4-12.

Foscarnet (PFA) hemmt viruskodierte Polymerasen aller Herpesviren des Menschen. Eine intrazelluläre Aktivierung ist anders als bei Nukleinsäure-Analoga nicht notwendig. Die Bindung erfolgt nicht kompetitiv im Bereich des katalytischen Zentrums der viralen Polymerase von Herpesviren (Pyrophosphat-Bindungsstelle) und verhindert die Elongation viraler DNA. Hauptindikation für PFA ist die **CMV-Erkrankung bei Immunsupprimierten**. Zudem wird es eingesetzt bei Immunkompromittierten mit HSV-Erkrankung bei Resistenz gegen Nukleosid-Analoga. Aufgrund geringer Myelotoxizität wird PFA bei Knochenmarktransplantierten auch in der Primärtherapie der CMV-Infektion eingesetzt.

Tab. A4-12 Pharmakologie, Wirkmechanismus und klinische Anwendung von Foscarnet.

Foscarnet	Pharmakologie, Wirkmechanismus, klinische Anwendung
	<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: Pyrophosphat-Analagon • Wirkmechanismus: direkte Hemmung der Polymerase • Resistenz: Polymerase-Mutationen; keine Resistenz bei UL97-vermittelter CMV-Resistenz; keine obligate Kreuzresistenz bei Polymerase-Mutationen, die zur Resistenz gegen Nukleosid-Analoga führen • Spektrum: CMV, HSV, VZV, HBV, HHV-6, EBV, HIV • Applikation: i.v., lokal; keine Mischinfusionen verwenden • Dosierung: Foscarnet-Na-Initialtherapie: 3 × 60 mg/kg KG tgl. i.v. oder Dauerinfusion oder 2 × 90 mg/kg KG; Erhaltungstherapie: 1 × 90–120 mg/kg KG/Tag • HWZ: 3,3–6,8 Stunden • Ausscheidung: renal • Interaktion: chemisch: keine Glukoselösung (30%), Ringer-Acetat-, Amphotericin B- oder Elektrolytlösungen mit Ca²⁺, Mg²⁺, Zn²⁺. Keine Mischungen mit Aciclovir, Ganciclovir, Pentamidin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol • Indikation: CMV, HSV, VZV, (HHV-6) • Therapiedauer: 2–3 Wochen • Therapiemonitorisierung: quantitative CMV-Last (pp65-Antigenämie, quantitative PCR); ggf. Resistenztestung • Therapiewechsel: Cidofovir • UAW: Übelkeit; Nephrotoxizität; genitale Schleimhautulzerationen; Anorexie; Mutagenität • CAVE: ausreichende i.v. Hydrierung vor der Gabe; Kontrazeption einhalten

Schwerste und häufigste Nebenwirkung ist die **Nephrotoxizität**, die eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion und der Serumelektrolyte erfordert. Schwere Nierenfunktionsstörungen und schmerzhafte Schleimhautulzera an Penis oder Vulva lassen sich meist durch Supportivtherapie wie großzügige i. v. Hydratation und sorgfältige Genitaltoilette verhindern. Weitere UAWs sind Fieber, Schüttelfrost, Exantheme, Blutbildveränderungen und zentralnervöse Störungen (Unruhe, Kopfschmerzen, Tremor, Psychosen).

Resistenz-vermittelnde Mutationen gegen Pyrophosphat-Analoga findet man im Gen der viralen Polymerasen im Bereich der Pyrophosphat-Bindungsstelle. Diese können sich in ihrer Lokalisation von den Resistenz-vermittelnden Mutationen gegen Nukleosid-Analoga unterscheiden; Kreuzresistenzen werden deshalb nicht regelmäßig beobachtet. Bei Verdacht auf Mehrfachresistenz ist Cidofovir Mittel der Wahl bei der CMV-Therapie.

2.2.9 M2-Inhibitoren von Influenza-A-Virus (trizyklische Amine)

Amantadin

Siehe Tabelle A4-13.

Influenzaviren binden an Sialinsäure-Reste auf zellulären Glykoproteinen oder Glykolipiden mittels der distalen Domäne ihres Hämagglutinins (HA) (Abb. A4-6). Die ver-

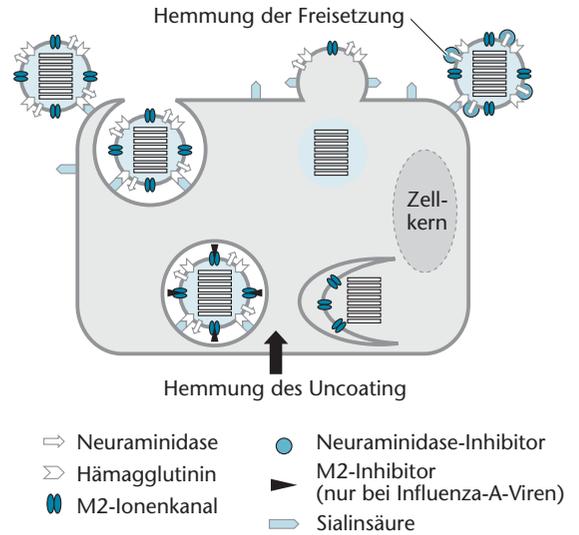


Abb. A4-6 Influenzaviren-Vermehrung und Ansatzpunkte für die Therapie.

schiedenen HA-Typen besitzen unterschiedliche Spezifitäten für Sialinsäure-Reste auf der Basis deren Bindung an Galaktose ($\alpha 2-3$ oder $\alpha 2-6$). Während die Zuckerbindung bei Zellen des menschlichen Respirationstraktes über $\alpha 2-6$ erfolgt, ist die Bindung bei Intestinalschleimhäuten der Vögel $\alpha 2-3$. Diese im HA der Influenzaviren begründete

Tab. A4-13 Pharmakologie, Wirkmechanismus und klinische Anwendung von Amantadin.

Amantadin	Pharmakologie, Wirkmechanismus, klinische Anwendung
<chem>N[C@@H]1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H]2</chem> · HCl	<ul style="list-style-type: none"> • Chemie: trizyklisches Amin • Wirkmechanismus: Verhinderung der Ansäuerung im Viruspartikel durch Blockade des vom viralen M2-Protein gebildeten Ionenkanals • Resistenz: Codon 27, 30, 31, 34 des viralen M2-Gens • Spektrum: Influenza-A-Viren • Applikation: oral • orale Bioverfügbarkeit: 90% • Dosis: > 65 Jahre: 200 mg; < 65 Jahre: 100 mg (p.o.); Kinder < 30 kg: 5 mg/kg KG. • HWZ: 10–14 Stunden (bei Niereninsuffizienz bis 10 Tage) • Metabolismus: Proteinbindung 70% • Ausscheidung: renal (90% unverändert) • Toxizität: Todesfälle bei Überdosierung sind berichtet worden (> 2 g) • Interaktion: Alkoholtoleranz vermindert; Anticholinergika, L-Dopa-anticholinerge UAW verstärkt; Sympathomimetika und Diuretika verstärken ZNS-Symptome • Indikation: Chemoprophylaxe und Frühbehandlung • Therapiedauer: 10 Tage • Therapiemonitoring: klinisch • Therapiewechsel: Neuraminidase-Hemmer • UAW: Bei Überdosierung: ZNS-Symptome (Schlaflosigkeit, Aggressivität, Hyperkinese, Tremor, Verwirrtheit, Angst, psychotische Reaktionen, Koma), Herzrhythmusstörungen, Lungenödem • CAVE: Überdosierung bei (unerkannter) Niereninsuffizienz

Selektivität erklärt zum Teil die verminderte Übertragbarkeit zwischen verschiedenen Spezies.

Für die Pathogenität von Influenzaviren ist die Spaltbarkeit ihres jeweiligen Hämagglutinins bedeutsam. Influenzaviren werden über Rezeptor-vermittelte Endozytose in die Wirtszelle aufgenommen. Nach Aufnahme der Clathrin-bedeckten Membranvesikeln wird Clathrin entfernt und die Vesikel fusionieren mit Endosomen. Mit Reifung der Endosomen sinkt deren pH-Wert kontinuierlich, was eine Voraussetzung für das „uncoating“ der Influenzaviren ist. Dieses „uncoating“ erfolgt durch eine HA-vermittelte (pH-abhängige) Fusion der Virushülle mit der Endosomen-Membran. Für die Freisetzung des Ribonukleoproteins (RNP) der Influenzaviren ist eine Ansäuerung auch im Viruspartikel notwendig. Dies erfolgt über den durch das virale M2-Protein gebildeten Ionenkanal in der Virushülle, wodurch die Ablösung und Freisetzung des RNP vom M1-Protein ermöglicht wird.

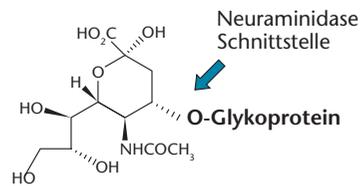
Amantadin und Rimantadin (in Deutschland nicht zugelassen) sind hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkungen etwas unterschiedlich. Beide Substanzen hemmen die Penetration und das „uncoating“ des Influenza-A-Virus durch Interaktion mit dem M2-Ionenkanal, der während der frühen Infektion für die Ansäuerung des Endosoms und die pH-abhängige Freisetzung des viralen Ribonukleoproteins in das Zytoplasma der Zelle verantwortlich ist (siehe Abb. A4-6). Durch einzelne M2-Mutationen können Amantadin-resistente Virusmutanten entstehen. Bei Amantadin-Resistenz ist auch Rimantadin wirkungslos.

Unerwünschte Nebenwirkungen sind Unruhezustände bis hin zu paranoiden Psychosen. Auch Symptome des autonomen Nervensystems wie z.B. eine Harnretention können besonders bei Patienten mit Prostata-Hyperplasie auftreten. Nebenwirkungen treten nicht immer dosisabhängig auf – bei Rimantadin etwas seltener als bei Amantadin – und sind auf ihre dopaminerge Wirkung zurückzuführen. Diese dopaminerge Wirkung begründet die therapeutische Wirkung von Amantadin bei Parkinsonpatienten. Amantadin wird nach oraler Einnahme gut resorbiert, die Elimination erfolgt renal ohne weitere Metabolisierung. Bei renaler Insuffizienz wird eine Dosisreduktion empfohlen.

2.2.10 Neuraminidase-Hemmer von Influenza-A- und -B-Virus

N-Acetylneuraminsäure (Sialinsäure) ist Bestandteil der respiratorischen Schleimhaut und der natürliche Rezeptor für Influenzaviren (Abb. A4-7). Die Neuraminidase von Influenzaviren wird einerseits benötigt, um den Mukus zu durchdringen und die Zielzellen zu erreichen; andererseits ist die Neuraminidase für die Freisetzung neu synthetisier-

N-Acetyl-Neuraminsäure (Sialinsäure)



Neuraminidase Inhibitor (Zanamivir)

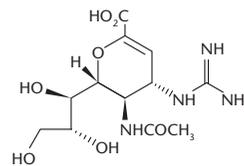


Abb. A4-7 Strukturformel von Sialinsäure und eines Neuraminidase-Inhibitors (Zanamivir).

ter Viren aus der infizierten Zelle wichtig. Durch Hemmung der Neuraminidase bleiben die Viren fest an die Wirtszelle gebunden und die Infektion kann sich nicht weiter ausbreiten (siehe Abb. A4-6). Neuraminidase-Hemmer blockieren kompetitiv dieses essentielle virale Enzym und damit die Vermehrung von Influenza-A- und -B-Viren. Der Stoffwechsel des Wirtsorganismus selbst wird durch Neuraminidase-Inhibitoren kaum beeinflusst, schwere Nebenwirkungen wurden bislang nicht beschrieben.

Zanamivir

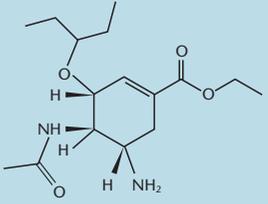
Dieser erste Neuraminidase-Hemmer wird kaum enteral resorbiert und muss deshalb inhalativ als Dosieraerosol eingesetzt werden. Damit gelangt Zanamivir an den Ort der Virusvermehrung im respiratorischen Epithel. Eine systemische Wirkung wird nicht erreicht. Aufgrund unterschiedlicher Ansatzpunkte hemmt Zanamivir auch Amantadin-resistente Influenzaviren, zu Oseltamivir besteht dagegen eine vollständige Kreuzresistenz. Neuraminidase-Resistenzen entstehen durch Mutationen im aktiven Zentrum. Alternativ wurden auch Resistenz-vermittelnde Mutationen im Hämagglutinin-Gen von Influenza beschrieben, welche die Affinität zu infizierten Zellen vermindern und so die Freisetzung von Influenzaviren ohne enzymatische Abspaltung ermöglichen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen entstehen vorwiegend lokal bei hyperreagiblem Bronchialsystem.

Oseltamivir

Siehe Tabelle A4-14.

Oseltamivir (Oseltamivir-Phosphat) wird als Ethylester-Prodrug enteral resorbiert und in der Leber durch Hydro-

Tab. A4-14 Pharmakologie, Wirkmechanismus und klinische Anwendung von Oseltamivir.

Oseltamivir	Pharmakologie, Wirkmechanismus, klinische Anwendung
 <p>The image shows the chemical structure of Oseltamivir. It consists of a central cyclohexane ring with several substituents: a propyl group, a butyl group, a carboxylate group, a methyl group, and an amino group. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wirkmechanismus: Hemmung der Neuraminidase, dadurch Hemmung der Virusfreisetzung • Resistenz: Resistenzmutationen der Neuraminidase (H274Y-Neuraminidase N1 und E119V und R292K-Neuraminidase N2); in vitro Kreuzresistenz zu Zanamivir; keine Kreuzresistenz zu Amantadin • Spektrum: Influenzaviren A + B • Applikation: oral als Oseltamivir-Phosphat (Prodrug) • orale Bioverfügbarkeit: nach Resorption Umwandlung in den aktiven Metaboliten Oseltamivir-Carboxylat: 75% • Dosierung: therapeutisch 2×75 mg, prophylaktisch 75 mg (Therapie von Kindern: 2×2 mg/kg KG) • HWZ: Oseltamivir-Carboxylat: 6–10 Stunden • Metabolismus: hepatisch zu Oseltamivir-Carboxylat; Proteinbindung von Oseltamivir-Carboxylat: 3% • Ausscheidung: renal (90% als Oseltamivir-Carboxylat) • Indikation: (Früh-)Therapie der Influenza A und B • Therapiedauer: 5 Tage; Prophylaxe: bis 6 Wochen • Therapiemonitoring: klinisch • UAW: meist gut verträglich; wenig gastrointestinale UAW; Einzelfälle toxische Epidermolyse, (Einzelberichte über Selbstverletzungen und Delirium bei Kindern, Zusammenhang unklar); gut verträglich • CAVE: Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 30 mL/min)

lyse nahezu vollständig in den aktiven Metaboliten (Oseltamivir-Carboxylat) umgewandelt. Der Vorteil einer systemischen und unkomplizierten Therapie wird nur selten durch gastrointestinale Nebenwirkungen geschmälert. Es besteht vollständige Kreuzresistenz zu Zanamivir, aber nicht zu den M2-Inhibitoren.

In Studien fanden sich bei 1,3% der Erwachsenen und 8,6% der Kinder (1–12 Jahre) Viren mit verminderter Empfindlichkeit nach Therapie. Kinder eliminieren sowohl die Prodrug als auch Oseltamivir-Carboxylat rascher als Erwachsene, was zur Unterdosierung führen kann. Insgesamt ist die Datenlage zur klinischen Bedeutung der Resistenz noch lückenhaft. Durch die Therapie der Influenza wurde die Immunantwort gegen das Virus nicht beeinträchtigt. Es haben sich bislang keine Besonderheiten hinsichtlich der Behandlung älterer Menschen ergeben.

2.2.11 Zytokine und Immunmodulatoren

Interferone

Interferone sind phylogenetisch alte Zytokine, die bei „zellulärem Stress“ gebildet und sezerniert werden. Sie wurden 1957 von Isaacs und Lindenmann aufgrund ihrer antiviralen Wirkung bei Influenzaviren entdeckt. Typ I-Interferone (IFN- α und IFN- β), so genannte „virale Interferone“, werden von virusinfizierten Zellen gebildet und versetzen andere Zellen in einen „antiviralen Zustand“, falls diese

IFN-Rezeptoren tragen. Typ I-IFN hemmen über die Induktion einer Vielzahl zellulärer Gene die Virusvermehrung, während Typ II-Interferone (IFN- γ) als „Immuninterferone“, deren Bildung von bestimmten Antigen-stimulierten T-Lymphozyten abhängt, die antivirale Immunantwort modulieren. IFN stellen somit eine erste Verteidigungslinie der **unspezifischen Immunität** gegen Viren dar. Als Entzündungsmediatoren führen Interferone aber auch regelmäßig und dosisabhängig zu lokalen und systemischen Entzündungszeichen, was viele unspezifische Allgemeinsymptome bei Viruserkrankungen erklärt.

Typ I-Interferone

Alle virusinfizierten Zellen sind prinzipiell in der Lage, IFN- α und IFN- β zu bilden. Bei einigen Viren reicht sogar bereits der Kontakt des Virus mit der Zelle aus, ohne dass virale Genexpression erforderlich ist. IFN-Produktion erfolgt auch parakrin in benachbarten nicht infizierten Zellen via Stimulation durch Zytokine von infizierten Zellen. Damit wird die IFN-Antwort wesentlich verstärkt. Die molekularen Induktoren der IFN-Produktion sind nur teilweise bekannt. Hierzu gehören virale RNAs, Virusstrukturproteine und infektionsbedingte Degradationsprodukte zellulärer Signalmoleküle. Bei systemischer Infektion erfolgt die quantitativ wichtigste Synthese von IFN in dendritischen Vorläuferzellen. Aufgrund der vielfältigen und teils schwerwiegenden biologischen IFN-Wirkungen wird die IFN-

Antwort von der Zelle streng reguliert, sodass nach rascher Auslösung die IFN-Produktion wieder rasch abklingt und innerhalb von ca. 10 Stunden beendet ist. IFN- α und IFN- β binden an den gemeinsamen IFN-Rezeptor und aktivieren intrazelluläre IFN-Signalwege durch Rezeptor-assoziierte Kinasen (Jak-1, Tyk-2). Nach Phosphorylierung von Signalproteinen (STAT1 und 2; signal transducer and activator of transcription proteins) wird ein Signalkomplex in den Zellkern transloziert, bindet an zelluläre Promotoren mit IFN-stimulierenden responsiven Elementen (ISRE) und aktiviert so die Expression von mehr als 300 IFN-abhängigen zellulären Genen. Einige IFN-regulierte Proteine und ihre direkten bzw. indirekten antiviralen Wirkmechanismen sind bekannt (Tab. A4-15). Die zelluläre Ribonuklease L ist beispielsweise in der Lage, virale und zelluläre mRNA zu degradieren. Die RNase L-Konzentration steigt in IFN-exponierten Zellen bis zu 1000fach an. Zur Aktivierung bedarf es eines zweiten Enzyms, nämlich der 2'-5'-oligo(A)-synthetase, welche z.B. durch dsRNA aktiviert wird.

Nach Bindung von IFN an den Rezeptor kommt es intrazellulär zu einer gewaltigen Konzentrationszunahme einer zunächst inaktiven Proteinkinase (PKR, P68-Kinase, eIF-2-Kinase). Diese hemmt nach Aktivierung durch virale RNA die Proteintranslation durch Phosphorylierung des Translationsinitialisierungsfaktors eIF-2, was den beobachteten abrupten Stopp der zellulären und viralen Proteinbiosynthese erklärt.

Die RNA-spezifische Adenosin-Deaminase (ADAR1) ist verantwortlich für das „Editing“ von Doppelstrang-RNA. Die Umwandlung von Adenosin in Inosin führt zu einer Auflockerung von RNA/RNA-Bindungen, zu falschen viralen Transkripten, zu genetischer Instabilität und damit zur

so genannten „mutagenen Katastrophe“, d.h. zur Bildung mutierter, inaktiver Virusnachkommen.

Die Expression von zwei (A/B) humanen zytoplasmatischen Mx-GTPasen wird durch IFN- α und IFN- β induziert. Verwandte Vertreter von MxA sind an der Regulation von Endozytose und vesikulärem Transport beteiligt. Der Mechanismus der antiviralen Aktivität von MxA gegen verschiedene RNA-Viren beim Menschen ist aber noch nicht genau bekannt.

Die Stickoxidsynthetase (NOS) wird besonders in Zellen des Immunsystems durch IFN- γ aktiviert und scheint neben der antibakteriellen Wirkung auch die Replikation von Pox- und Herpesviren zu hemmen.

Die Stimulation antiviraler Immunfunktionen (indirekte Wirkung) entsteht in besonderem Maße durch verstärkte Expression von MHC I durch Typ I- und II-Interferone und MHC II durch IFN- γ und führt zu verbesserter Antigenpräsentation. Dies erleichtert die Erkennung und Elimination virusinfizierter Zellen durch spezifische T-Lymphozyten.

Typ I-Interferone verursachen auch bei exogener Gabe dosisabhängig grippeartige Nebenwirkungen, die symptomatisch wirksam behandelt werden können (z.B. Paracetamol, Ibuprofen). Häufig bilden sich diese Grippegefühle innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen spontan zurück. Hämatologische Nebenwirkungen mit Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie sind häufig, zwingen jedoch nur selten zum Therapieabbruch. Schwere Depressionen mit Suizidalität können durch IFN- α ausgelöst bzw. verstärkt werden und zwingen zum Therapieabbruch. Autoimmunerkrankungen und Immunaktivierungssyndrom treten selten als Komplikationen auf.

Tab. A4-15 Antivirale Interferon-Wirkungen.

IFN-stimulierte Gene	Funktion	Einfluss auf die Virusreplikation
Proteinkinase R (PKR)	Inaktivierung des eukaryotischen Initialisierungsfaktors für die Translation (eIF-2) durch Phosphorylierung	Synthesehemmung viraler Proteine
Oligoadenylat-Synthetase (OAS)	Aktivierung (Phosphorylierung) der RNase L	RNA-Degradation; verminderte RNA-Stabilität
RNA-spezifische Adenosin-Deaminase (ADAR1)	RNA-Editing (Umwandlung von Adenosin in Inosin)	Mutationen; funktionell inaktive Transkripte (z.B. Stopp-Mutationen)
Mx-GTPasen	Bindung an virale Nukleokapside?	Zelltransport
MHC I und II	verstärkte Exposition viraler und zellulärer Antigene an der Zelloberfläche	verbesserte Erkennung und Elimination infizierter Zellen durch spezifische T-Zellen
Stickoxid-Synthetase (NOS)	NO-Bildung (Sauerstoffradikalbildung)	Abtötung intrazellulärer Erreger; antivirale Wirkung

Zur IFN- α -Therapie wird hochgereinigtes humanes IFN- α eingesetzt, dessen Plasmahalbwertszeit 3–8 Stunden beträgt. Zunehmend häufiger und ähnlich effizient wird mit rekombinantem humanem IFN- α vom Subtyp 2a oder 2b behandelt. Durch Konjugation an Polyethylenglykol entsteht ein Verzögerungsinterferon, das so genannte pegylierte IFN (PEG-IFN) mit verlängerter Plasmahalbwertszeit, das nur noch einmal wöchentlich injiziert werden muss. In der HCV-Therapie ist PEG-IFN in Kombination mit Ribavirin derzeit die Standardtherapie (siehe Kap. B8).

Typ II-Interferone

IFN- γ stimuliert als Typ II-Interferon („Immuninterferon“) natürliche Killerzellen (NK-Zellen), zytotoxische T-Zellen, T-Helferzellen und damit auch die Antikörperproduktion der B-Zellen. Nach Aktivierung des Rezeptors und der Rezeptor-assoziierten Kinasen (Jak-1; Jak-2) wird STAT1 phosphoryliert. Die STAT1-P-Homodimere werden γ -Aktivierungsfaktor genannt (Gaf). Sie gelangen in den Zellkern, aktivieren Gene mit spezifischen cis-aktivierender DNA-Enhancer-Sequenzen (γ -aktivierende Sequenz; GAS) und führen zur Expression IFN- γ -abhängiger Proteine. Dazu gehören zahlreiche proinflammatorische Zytokine, die autokrin, parakrin oder systemisch antivirale Immunfunktionen aktivieren. Die vermehrte Expression von MHC I und MHC II führt zur verbesserten Antigenpräsentation und erleichtert die Elimination virusinfizierter Zellen. Trotz der zentralen Bedeutung von Typ II-Interferon für das Immunsystem gibt es bislang keine Indikation zur antiviralen Therapie mit IFN- γ .

Imiquimod

Imiquimod ist ein Immunstimulans für die lokale Therapie von Condylomata acuminata (Papillomaviren). Außerdem wird Imiquimod auch zur lokalen Therapie kleiner Basaliome und aktinischer Keratosen eingesetzt (semimaligne Hauttumore). Die **immunstimulierende Wirkung** entsteht durch Interaktion mit Rezeptoren der angeborenen Immunität (Toll like-Rezeptoren [TLR] 7 und 8). Dadurch kommt es auf Makrophagen und dendritischen Zellen zur Aktivierung von NF- κ B (nuclear factor) und IRF3 (interferon regulatory factor) und zur Produktion proinflammatorischer Zytokine (z.B. IL-12, TNF- α , IFN- α), zur Attraktion IFN- γ -produzierender plasmazytoider dendritischer Zellen, zur Auswanderung Antigen-beladener dendritischer Zellen in die Lymphknoten und zur Aktivierung spezifischer T-Zellen. Damit werden die angeborene (unspezifische) und die erworbene (spezifische) Immunität vernetzt. Ein zweiter Wirkmechanismus von Imiquimod entsteht durch **Stimulation von Apoptose-Signalwegen** durch direkte Caspase-Aktivierung.

Die Nebenwirkung bestehen in lokalen, gelegentlich auch systemischen Entzündungszeichen. Die lokalen Entzündungszeichen können mit Blasenbildung, Nekrosen, Narbenbildung und Depigmentierung einhergehen. Ein Mindestmaß an Lokalreaktion ist jedoch für den Behandlungserfolg notwendig.

2.3 Substanzen in Entwicklung/Substanzen mit interessantem Wirkmechanismus

2.3.1 Benzimidazol-Derivate

Einige Benzimidazol-Derivate (z.B. BDCRB) hemmen die Verarbeitung viraler DNA-Multimere, welche unter anderem für die CMV-Replikation wichtig sind. Die DNA von CMV wird in einer „rolling circle“-Replikation mehrfach hintereinander synthetisiert; anschließend werden die Multimere mithilfe eines viralen Proteinkomplexes in die Monomere gespalten (UL104, UL93, UL89, UL77, UL56, UL52, UL51). Resistenzen gegen diese Benzimidazol-Derivate entstehen durch Mutationen im UL56- und UL89-Genom von CMV. Ein Problem für den therapeutischen Einsatz dieser Substanzen ist der schnelle Metabolismus *in vivo*.

Ein Benzimidazol-Derivat, Maribavir (1263W94), wird zurzeit in Phase II-Studien untersucht. Maribavir hemmt die Bildung reifer viraler DNA durch Polymerase-unabhängige Mechanismen und auch die Virusausschleusung aus dem Kern. Wichtige Zielproteine für die Maribavir-Funktion sind UL97 (Phosphotransferase von CMV) und UL27, ein für β -Herpesviren spezifisches Gen mit bislang unbekannter Funktion. CMV-Stämme mit Ganciclovir-Resistenz aufgrund von UL97-Mutationen sind weiterhin Maribavir-empfindlich, da Resistenz-vermittelnde Mutationen gegen Maribavir auf anderen UL97-Genabschnitten lokalisiert sind.

Aufgrund der Wirksamkeit gegen Stämme mit Resistenz-vermittelnden Mutationen (Nukleinsäure-Analoga-, Foscarnet-Resistenz), guter oraler Bioverfügbarkeit, geringer Nebenwirkungen und dem Fehlen von Wechselwirkungen mit Enzymen der Leber bzw. mit Ausscheidungsmechanismen der Niere ist Maribavir ein attraktiver Kandidat für die CMV-Therapie.

2.3.2 Antisense-Oligonukleotide

Antisense-Oligonukleotide sind chemisch modifizierte und dadurch stabilisierte, kurze Nukleinsäure-Ketten mit komplementär Sequenz zu viraler mRNA. Durch die spezifische Hybridisierung zwischen Oligonukleotid und viraler mRNA wird die Translation des viralen Proteins spezifisch ge-

hemmt. Neben der spezifischen Antisense-Wirkung tragen auch unspezifische, bislang wenig verstandene Interaktionen zur Hemmung der Virusadsorption auf der Wirtszelle bei. Ein Antisense-Oligonukleotid gegen CMV-IE-2-mRNA war für die intravitreale Therapie der CMV-Retinitis bereits zugelassen (Formivirsen); aufgrund verbesserter anderer Therapiemöglichkeiten wird diese Substanz jedoch zurzeit nicht mehr angewendet.

2.3.3 Kapsid-Hemmer (Canyonblocker)

Bereits seit den 1960er Jahren ist bekannt, dass die produktive Infektion mit Picornaviren durch Verklammerung der Kapsid-Proteine gehemmt werden kann (z.B. Rhodanin, WIN-Substanzen); das Virusgenom kann aufgrund der Verklammerung nicht freigesetzt werden und die Infektion der Zelle bleibt aus. Nach Aufklärung der Oberflächenstruktur von Picornaviren durch Röntgenstrukturanalyse konnte gezeigt werden, dass diese Substanzen in einem von den vier Strukturproteinen der Picornaviren gebildeten Canyon binden und so die Virusadsorption und das „uncoating“ hemmen. Eine auch mithilfe von „drug modeling“-optimierte Substanz befindet sich seit einigen Jahren in klinischer Erprobung (Pleconaril). Trotz guter Verträglichkeit ist die Substanz jedoch wegen nicht geklärter Wirksamkeit nicht zugelassen. In den randomisierten Untersuchungen bei grippalen Infekten und bei Enterovirus-Meningitiden konnte lediglich eine geringfügige Verkürzung der Erkrankungszeit erreicht werden.

2.3.4 Integrase-Inhibitoren von HIV

Die HIV-Integrase ist ein HIV-spezifisches Schlüsselenzym und damit ein interessantes Zielenzym für die spezifische, nebenwirkungsarme Therapie. Die ersten Inhibitoren sind zurzeit in klinischer Erprobung (Phase I). In Tiermodellen wurde bereits die Wirksamkeit gezeigt.

3 Etablierte zugelassene Indikationen für antivirale Therapien

3.1 Herpesviren

Siehe Kapitel B17.2.

Ein gemeinsamer Ansatzpunkt für die antivirale Therapie von Herpesvirus-Infektionen ist bisher die selektive **Hemmung der viruskodierten DNA-Polymerase**, welche für die virale Genomreplikation essentiell ist. Diese virale Funk-

tion kann durch verschiedene Substanzgruppen gehemmt werden, nämlich Nukleosid-Analoga, Nukleotid-Analoga und Pyrophosphat-Analoga. Medikamente, welche die DNA-Prozessierung, die Kapsid-Ausschleusung aus dem Kern und die Virusausschleusung hemmen, sind in der Entwicklung und teilweise in klinischer Erprobung (z.B. Maribavir). Ein sofortiger Therapiebeginn bei Verdacht auf HSV-Enzephalitis, Herpes neonatorum und VZV-Infektionen bei Immunsuppression ist unbedingt erforderlich.

Die Erstmanifestation eines Herpes genitalis sollte auch zur Vermeidung von Rezidiven frühzeitig mit ACV parenteral behandelt werden; Patienten mit Gingivostomatitis herpetica, der seltenen manifesten oralen Primärinfektion, dürften von einer antiviralen Therapie profitieren. Bei häufig rezidivierendem Herpes genitalis kann eine orale, über Monate und Jahre durchgeführte Suppressionstherapie die Frequenz klinisch manifester Reaktivierungen (so genannte Rekrudeszenzen) senken. Eine frühzeitige orale Therapie des Zoster reduziert die Akutschmerzen und vermindert vor allem bei älteren Patienten das Risiko der Post-Zoster-Neuralgie. Aus diesem Grunde sollten Patienten mit Zoster frühzeitig systemisch antiviral behandelt werden.

Die produktive EBV-Infektion bei AIDS-Patienten mit oraler Haarleukoplakie wird durch ACV schnell gehemmt.

3.2 Hepatitis-B-Virus (HBV)

Siehe Kapitel B8.

Die Indikation zur antiviralen Therapie stellt sich ausschließlich bei chronischer Hepatitis-B-Virus-Infektion mit progredienter Fibrose und Zirrhose (siehe Leitlinien der AWMF). Zur Beurteilung des Behandlungserfolgs werden folgende virologische Parameter herangezogen:

- Die **HBe-Serokonversion** (HBe-Antigen wird negativ, anti-HBe-Antikörper werden positiv) ist Zeichen einer beginnenden Ausheilung. Der Patient ist nur noch wenig infektiös.
- Die **HBs-Serokonversion** (HBe- und HBs-Antigen werden negativ, anti-HBe- und anti-HBs-Antikörper werden positiv) ist Zeichen der ausgeheilten Hepatitis B. Mit Rezidiven muss bei normaler Immunsituation nicht mehr gerechnet werden.

Primäres Behandlungsziel ist unabhängig von der Wahl der Therapie die dauerhafte **Hemmung der HBV-Replikation** („sustained virological response“) und die **Verhinderung von HBV-Folgeerkrankungen**. Leider sind die Behandlungserfolge der beiden bisher verwendeten Therapiemethoden langfristig nicht immer befriedigend.

Nukleinsäure-Analoga (Lamivudin; Adefovir) führen bereits in den ersten Stunden nach Therapiebeginn zum Rückgang der HBV-Menge (HBV-DNA). Innerhalb eines Jahres entwickeln 15–20% der Behandelten eine HBe-Serokonversion, wobei die HBe-Serokonversionsrate durch Verlängerung der Therapiedauer gesteigert werden kann (bis zu 50% nach fünf Jahren Therapie). Eine vollständige Ausheilung der Hepatitis B mit HBs-Serokonversion ist mit Nukleosid-Analoga kaum möglich. Im Rahmen der langen Behandlungszeit kommt es unter Lamivudin häufig zu Therapieversagen aufgrund der Selektion resistenter Viren mit Mutationen im Gen der HBV-Polymerase (YMDD-Mutation). Kreuzresistenzen zwischen Lamivudin und Adefovir bestehen in der Regel nicht.

Kombinationstherapien von Nukleosid-Analoga und Interferon- α scheinen das Therapieansprechen nicht entscheidend zu verbessern. Neue Nukleosid-Analoga werden in klinischen Studien getestet (Clevudine, Emcitabine, Fanciclovir, Telbivudine). Vor allem das hochwirksame und nebenwirkungsarme Entecavir scheint eine deutliche Verbesserung der Therapieoptionen zu ermöglichen.

Therapieempfehlungen mit Dosierung siehe Kapitel B8.

3.3 Hepatitis-C-Virus (HCV)

Siehe Kapitel B8.

Indikation für die HCV-Therapie ist die chronisch aktive Infektionen, zusätzlich aber auch die HCV-Frühtherapie bei frischer HCV-Infektion. Behandlungsziel bei chronischer Infektion ist ebenfalls die dauerhafte **Unterdrückung der HCV-Neubildung** („sustained virological response“) und die **Verhinderung von HCV-Folgeerkrankungen**. Ziel der HCV-Frühtherapie ist die Ausheilung und die Verhinderung der chronischen HCV-Infektion. Dies gelingt bei mehr als 95% aller Patienten mit frischer HCV-Infektion.

Die HCV-Therapie ist eine Kombinationstherapie von Ribavirin (RBV) und PEG-Interferon- α . Nur bei RBV-Unverträglichkeit soll IFN- α als Monotherapie eingesetzt werden. Die Monotherapie mit RBV ist nicht wirksam.

Die Kombinationstherapien von Amantadin und Interferon- α bzw. Trippeltherapien von Amantadin, Ribavirin und Interferon- α werden zurzeit in klinischen Studien getestet.

Therapieempfehlungen mit Dosierung siehe Kapitel B8.

3.4 HIV

Siehe Kapitel C8.

Die aktuelle Therapie der Infektion durch das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) ist eine **Kombinationsthe-**

rapie (highly active anti-retroviral therapy; HAART) mit dem Ziel, die HIV-Replikation vollständig zu hemmen, die Rekonstitution der CD4+-T-Zellen zu fördern, die Immundefizienz zu verhindern, opportunistische Infektionen zu vermeiden und das Risiko einer Resistenzentstehung minimal zu halten.

Die antiretrovirale Kombinationstherapie ist eine lebenslange, hochpotente, neben- und wechselwirkungsreiche Pharmakotherapie, die langfristig auch bei guter Patienten-Compliance zur Selektion resistenter HIV-Stämme führen kann. Die Kriterien für den Beginn einer HAART bei HIV-Infizierten sind im Kapitel C8 detailliert aufgeführt. Eine besondere Indikation ist die postexpositionelle Prophylaxe nach HIV-Exposition. Asymptomatische HIV-Infizierte mit CD4+-Zellen > 300/ μ l werden primär nicht behandelt („wait and watch“). Eine Elimination der HIV-Infektion ist trotz hochpotenter Medikamente bisher nicht möglich. Die Prävention neuer HIV-Infektionen ist deshalb immer noch das oberste Ziel.

Die Selektion resistenter Virusmutanten unter Therapie ist ein großes Problem und wird durch die hohe Fehlerate der Reverse-Transkriptase und das damit verbundene Auftreten von Virusmutanten begünstigt (Fehlerrate 1/10⁵ Nukleotide). Resistente HI-Viren können bei Therapieversagen durch phänotypische und genotypische Resistenzbestimmungen nachgewiesen werden. Die Ergebnisse beider Methoden wurden in umfangreichen Datenbanken zusammengeführt. Der genotypische Nachweis bekannter Resistenzmutationen der RT und der viralen Protease durch RNA-Sequenzierung korreliert gut mit dem virologischen Ansprechen (Viruslastbestimmung) auf die verschiedenen antiretroviralen Substanzen, ist schnell durchführbar, gut standardisiert und relativ kostengünstig.

Die phänotypische Resistenzbestimmung ist aufwändig, wenig standardisiert, liefert aber im Gegensatz zur Genotypisierung funktionelle Daten, die im Falle unbekannter Mutationen und unbekannter Mehrfachmutationen zur Aktualisierung der erwähnten Datenbanken wichtig sind. Die phänotypische Resistenztestung – auch mithilfe rekombinanter Viren (s.o.) – wird nur von wenigen spezialisierten Laboratorien angeboten.

3.5 Grippeviren (Influenza A und B)

Siehe Kapitel C2.

Zwei verschiedene Substanzgruppen kommen therapeutisch bei der Grippe zur Anwendung, nämlich M2-Inhibitoren (trizyklische Amine), die ausschließlich Influenza-A-

Viren hemmen, sowie Neuraminidase-Inhibitoren, die spezifisch Influenza-A- und -B-Viren hemmen (siehe Abb. A4-6). Voraussetzung für die erfolgreiche antivirale Therapie der humanen Influenza ist ein frühzeitiger Therapiebeginn bzw. die postexpositionelle Prophylaxe (PEP). Während Epidemien wird deshalb bereits bei charakteristischer Klinik (siehe Falldefinitionen Kap. C2) die Therapie begonnen; außerhalb von Epidemien sollte die Influenza vor Therapiebeginn möglichst durch schnellen Virusnachweis diagnostiziert werden. Parallel zur PEP sollten Nichtgeimpfte auch in der laufenden Influenza-Saison aktiv immunisiert werden.

Die aviären H5N1-Stämme sind nicht empfindlich gegenüber Amantadin. Neuraminidase-Hemmer sind wirksam, jedoch ist ihre klinische Bedeutung und auch die mögliche Resistenzentwicklung bislang nicht klar. Neuraminidase-resistente H5N1-Stämme konnten allerdings in Asien besonders bei Patienten mit letalem Verlauf isoliert werden.

3.6 Papillomaviren

Siehe Kapitel C7.

Für die lokale medikamentöse Therapie von Warzen ist neben physikalischen/operativen Verfahren und Zellgiften (z.B. Podophylotoxin) auch Imiquimod als immunmodulatorische Substanz zugelassen. Dieser Befund stützt die Bedeutung der Immunität bei Spontanheilungen von Warzen.

3.7 Respiratory-Syncytial-Virus (RSV)

Siehe Kapitel B4.2.

Obwohl Ribavirin für die Therapie schwerer RSV-Pneumonien entwickelt und zugelassen wurde, wird die inhalative Therapie mit Ribavirin aufgrund des großen logistischen Aufwands, der widersprüchlichen Berichte über Behandlungserfolge, Substanzbelastung des Pflegepersonals und guter symptomatischer Behandlungsmöglichkeiten nur in besonders schweren Fällen bei Risikokindern eingesetzt. Die passive Immunisierung mit einem humanisierten monoklonalen Antikörper gegen das P-Antigen von RSV ist möglich und wird bei ehemaligen Frühgeborenen mit Störung der Lungenfunktion in den Risikomonaten zur Prophylaxe einer schweren RSV-Pneumonie eingesetzt (55% Verminderung der stationären Aufnahmen). Für die Therapie der manifesten Erkrankung ist die passive Immunisierung ohne Wert.

A4.2 Antibakterielle Therapie

Mathias Herrmann und Werner Zimmerli

1 Praktische Prinzipien antibakterieller Therapie

1.1 Vorbemerkung

Die Entwicklung moderner antimikrobieller Chemotherapie hat seit der industriellen Produktion von Penicillin Ende der 1940er Jahre eine Fülle von Antibiotikaklassen und -substanzen zur Verfügung gestellt, die mit immer breiterem Wirkspektrum und teilweise hoher antibakterieller Potenz für viele Jahre eine zuverlässige antibakterielle Aktivität auch gegenüber insgesamt resistenten bakteriellen Erregern ermöglichten. Für viele Patienten beispielsweise mit einem kompromittierten Immunsystem oder mit invasiver Infektion durch virulente Erreger ist diese Entwicklung zweifellos segensreich: Inadäquate antimikrobielle Therapie ist ein Hauptrisikofaktor für Tod bei kritisch kranken Patienten (Garnacho-Montero et al. 2003, Hyle et al. 2005, Kollef et al. 1999). Auf der anderen Seite hat diese Entwicklung dazu geführt, dass viele Patienten, bei denen eine bakterielle Infektion nicht ausgeschlossen ist, mit (Breitspektrum-) Antibiotika behandelt werden. Diese Strategie hat zu einem deutlichen Missbrauch von Antibiotika geführt und damit zu einer **Erregerresistenz** gegenüber Substanzen, die früher als durchweg wirksam galten. Reese und Betts (Reese und Betts 2003) haben daher einen neuen Denkansatz im **Umgang mit Antibiotika** gefordert, der folgende Aspekte beinhaltet:

Schwerstkranke Patienten müssen umgehend eine kalkulierte Therapie erhalten, die neben allen infrage kommenden Erregern auch alle bei diesen Erregern vorkommenden Resistenzen berücksichtigt. Beispiele hierfür sind invasive Infektionen durch Enterobacteriaceae, Streptokokken oder *S. aureus*.

Eine Antibiotikatherapie sollte vermieden werden, wenn zu erwarten ist, dass der Zustand eines Patienten durch eine solche Therapie nicht verbessert wird. Beispiele hierfür sind bestimmte Infektionen des oberen Respirationstraktes. Nur wenn dieser Ansatz konsequent verfolgt wird, darf angenommen werden, dass auch künftig bestehende und neue Substanzen Aktivität behalten und damit zur Behandlung von Infektionspatienten erfolgreich eingesetzt werden können. Wenn dieses nicht gelingt, ist zu befürchten, dass die Entwicklung neuer Substanzen durch Industrie und öffentliche Forschung nicht ausreichend schnell erfolgen kann, um Therapiealternativen gegen hochresistente Erreger zu entwickeln.

1.2 Indikationsstellung und Substanzwahl

Am Anfang jeder Chemotherapie muss die exakte Indikationsstellung stehen. Diese berücksichtigt die klinische Situation und die Dringlichkeit einer antimikrobiellen Therapie, die Verdachtsdiagnose, das Ergebnis mikrobiologischer Untersuchungen wie z.B. Mikroskopie und Antigennachweis, klinisch-chemische Analysen und bildgebende Verfahren.

Sofern die grundsätzliche Indikation zur antibakteriellen Chemotherapie gestellt ist, müssen für die Auswahl der richtigen Substanz oder Kombination eine Reihe von Faktoren bedacht werden. Da zum Zeitpunkt der Indikationsstellung in vielen Fällen die Identität des verursachenden Erregers noch unbekannt ist, muss die Auswahl der zunächst eingesetzten Substanz auf der Grundlage einer statistisch plausiblen Vermutung des Pathogens und seiner Antibiotikaempfindlichkeit im Sinne einer kalkulierten Therapie erfolgen (Weinstein 1968). Der Grad der Zuverlässigkeit, mit welcher der Erreger durch die initiale Therapie erfasst werden muss, hängt dabei unter anderem wesentlich einerseits vom Schweregrad der klinischen Infektion, andererseits vom Ausmaß der vorhandenen Wirtsabwehrmechanismen ab. So wird bei Verdacht auf eine schwere, invasive Infektionen oder auf eine Infektion beim neutropenischen Patienten in der Regel ein **hochpotentes Breit-spektrum-Antibiotikum** eingesetzt, während bei der Substanzwahl gegen leichtere Infektionen auch eine Lücke hinsichtlich des Spektrums aller denkbaren Erreger und/oder ihrer Empfindlichkeit in Kauf genommen werden kann. Für viele bakteriell verursachte Infektionskrankheiten liegen darüber hinaus Leitlinien vor, die Evidenzbasierte Vorschläge für die Substanzwahl beinhalten. Insbesondere im klinischen Bereich ist auch die lokale Erreger- und Resistenzsituation bei der Substanzwahl zu beachten. Schließlich wird die Substanzwahl durch das Profil unerwünschter Wirkungen, durch Patienten-Charakteristika wie Organfunktion oder Schwangerschaft und schließlich auch durch den Preis beeinflusst. Einige Aspekte zu diesen Kriterien werden in den nachfolgenden Abschnitten dargestellt.

Nach Erhalt des mikrobiologischen Untersuchungsbefundes sollte die Therapie überprüft und im Rahmen einer gezielten Therapie auf ein **möglichst schmales Wirkungsspektrum** eingengt werden. Eine i.v. Therapie kann bei klinischem Ansprechen in manchen Fällen auf eine perorale Therapie umgestellt werden; andere Infektionen wie die Endokarditis erfordern eine vollständige parenterale Therapie. Hier wird auf die entsprechenden Kapitel verwiesen.

1.3 Biologische, toxische und allergische Nebenwirkungen

Zu den wichtigsten und häufigsten unerwünschten biologischen Wirkungen einer Antibiotikatherapie gehört die Kolonisation mit einer **resistenten mikrobiellen Population**, welche entsprechend die physiologische Standortflora ersetzt. Die Resistenzentwicklung der Infektionserreger führt dazu, dass die Wirkung der Antibiotika nachlässt. Ein vergleichbares Phänomen gibt es bei keiner anderen Medikamentengruppe. Die Selektion resistenter Populationen kann den Patienten auch unmittelbar gefährden, wenn besonders pathogene Spezies wie z.B. *Pseudomonas aeruginosa* oder *Clostridium difficile*, der Erreger der pseudomembranösen Enterokolitis (in jüngster Zeit auch durch hochvirulente Klone [Loo et al. 2005] verursacht), durch die Antibiotikatherapie selektioniert werden.

Ein weiterer Aspekt biologischer Nebenwirkungen besteht in der Auslösung einer massiven **inflammatorischen Reaktion** durch bakterielle Lyse und Endotoxin-Freisetzung bei Verwendung bakterizider Chemotherapeutika. Diese Reaktion, klassischerweise in der Lues-Therapie beschrieben („Herxheimer-Reaktion“), spielt auch eine Rolle bei der Therapie anderer Endotoxin-freisetzender Erreger (Shigellen, Salmonellen, Brucellen, Leptospiren und in geringerem Maße auch von Enterobacteriaceae). Klinisch kommt es zu einer Entzündungsreaktion mit Temperaturerhöhung, Tachykardie, Blutdruckabfall bis zum Vollbild eines Endotoxin-Schocks.

Ebenso wie andere Medikamente, haben Antibiotika **toxische Nebenwirkungen**, die je nach Substanzgruppe unterschiedliche Organsysteme betreffen. Toxische Nebenwirkungen treten typischerweise dosisabhängig auf und können sowohl von der Höhe der Spitzen- und Talspiegel als auch von der applizierten Gesamtdosis bestimmt werden. Über die Dosisabhängigkeit hinaus trägt auch eine individuelle Patientendisposition bei, die entweder durch eine bereits bestehende Vorschädigung eines Organs (z.B. Hepatopathie) verursacht wird oder die ohne anamnestic Exposition schlecht voraussehbar ist (z.B. Photosensitivität). Akut-toxische Schädigungen (z.B. neurologische Störungen bei der Therapie mit Fluorchinolonen) haben häufig eine deutlich bessere Rückbildungstendenz als chronisch-toxische Schädigungen (z.B. Aminoglykosid-assoziierte Innenohrschwerhörigkeit). Lokal-toxische Schädigungen können durch die Applikationsart und -ort verursacht werden (gastrointestinale Reizerscheinungen, Phlebitiden) und durch einen Wechsel der Applikationsart reduziert werden (z.B. zentraler Zugang, Kurzinfusion anstelle von Bolusinjektion).

Allergische Nebenwirkungen von Antibiotika tragen signifikant zu den iatrogenen Folgen einer antiinfektiösen Therapie bei und beschränken häufig die Auswahl von Antibiotika für einen Patienten. Im Unterschied zu biologischen und toxischen Nebenwirkungen treten allergische Nebenwirkungen nicht wirkstoffspezifisch, nicht dosisabhängig und auch völlig unabhängig von der Hauptwirkung auf. Penicillin und -derivate sind die häufigsten Auslöser allergischer Reaktionen. Bei hospitalisierten Patienten entwickeln 6–30% eine allergische Arzneimittelreaktion. Antimikrobielle Substanzen gehören zu den Stoffklassen, die eine solche Reaktion am häufigsten auslösen. Hypersensitivität kann durch eine von mehreren immunopathogenetischen Mechanismen verursacht werden. Am gefürchtetsten sind *allergische Sofortreaktionen* vom anaphylaktischen Typ (Typ I IgE-vermittelte Reaktion). Auf die Gabe eines Penicillinpräparates wird die Häufigkeit der Auslösung eines Schockzustandes auf 0,01–0,05% (Boguniewicz und Leung 1995), mit Tod als Folge auf 0,002% (Idsoe et al. 1968) geschätzt. Diese durch Freisetzung von Histamin oder anderen vasoaktiven Aminen aus IgE-stimulierten Mastzellen ausgelöste Symptomatik kann nach parenteraler Gabe sofort und nach oraler Gabe mit 30–60 Minuten (eventuell auch länger) Verzögerung erfolgen. Das Risiko eines komplizierten Verlaufs ist besonders bei begleitender β -Rezeptoren-Blockade aufgrund der verschleierten Symptomatik und komplizierteren Therapie anaphylaktischer Symptome erhöht. In den meisten Fällen sind jedoch eine Urtikaria, Erythem oder Juckreiz oder eine allergische Rhinitis als Ausdruck einer allergischen Sofortreaktion nachweisbar, es kann jedoch auch zum ausgeprägten Bronchospasmus oder zum Angioödem kommen. Eine *beschleunigte allergische Reaktion* erfolgt 1–72 Stunden nach Beginn der Antibiotikatherapie. Die hierbei auftretende Symptomatik entspricht weitgehend der der Sofortreaktion. Eine akut lebensbedrohliche Schockreaktion tritt nicht auf, dagegen das Larynx-Ödem, das aufgrund Asphyxie tödlich verlaufen kann. *Allergische Spätreaktionen* treten insgesamt am häufigsten auf (80–90% der Reaktionen) und sind durch ein morbilliformes Exanthem, ein Urtikaria-Arthralgie-Syndrom oder eine klassische Serumkrankheit mit Fieber, Adenopathie, Splenomegalie, und renale oder kardiale Beteiligung gekennzeichnet. Diese Reaktionen sind *nicht* IgE-vermittelt, können daher nicht durch einen positiven Hauttest vorhergesagt werden. Selten kann sich eine allergische Spätreaktion auch mit einer immunhämolytischen Anämie, pulmonalen Infiltraten mit Eosinophilie, einer interstitiellen Nephritis, Blutbildveränderungen (Granulozytopenie, Thrombozytopenie), Hauterscheinungen (Hypersensitivitätsvakulitis, Erythema multiforme, Arzneimittel-induzierter systemischer Lupus

erythematodes) oder auch nur Fieber („drug fever“) manifestieren.

Wegen der möglichen Schwere einer allergischen Reaktion ist zu empfehlen, dass auch bei anamnestischer (nicht IgE-vermittelten) Spätreaktion die fragliche Substanz möglichst vermieden werden sollte und die Durchführung eines Intrakutantests vor Reexposition sinnvoll ist oder diese zumindest unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Testdosis, Notfall-„stand by“) durchgeführt werden sollte. Bei Vorliegen einer allergischen Diathese vom Soforttyp kann nach Durchführung eines Desensibilisierungsprotokolls die Gabe eines Penicillinpräparates bei entsprechender klinischer Notwendigkeit (z.B. Neuro-Lues) möglich sein. Eine umfassende Übersicht zur Diagnostik einer Penicillinallergie findet sich in Trcka et al. (2004).

1.4 Antibiotikatherapie während der Schwangerschaft und in der Postpartalperiode

Die Anwendung vieler Antiinfektiva in der Schwangerschaft ist dadurch eingeschränkt, dass noch keine ausreichenden Erfahrungen über ein Fehlbildungspotential vorliegen (Korzeniowski 1995). Darüber hinaus sind eine Reihe von Substanzen mit definiertem Risiko für Embryo oder Föten bekannt. Als relativ „sicher“ angesehene Antibiotika in der Schwangerschaft gelten die Penicilline, die Cephalosporine und Erythromycin-Base, wobei für die neueren Penicilline (z.B. Acylaminopenicilline, β -Laktamase-Inhibitoren) noch keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen. Antibiotika, deren Einsatz (unter anderem aufgrund nicht ausreichender Erfahrungen) nur bei sorgfältiger Abwägung von Risiko und Nutzen infrage kommt, sind die Aminoglykoside (potentielle Ototoxizität), Vancomycin, Clindamycin sowie die Carbapeneme. Insgesamt kontraindiziert sind Chloramphenicol (potentielle Nebenwirkungen auf Hämatopoese und Grau-Syndrom, s.u.), Erythromycin-Estolat (potentielle cholestatische Hepatitis), Tetracycline (definitive unerwünschte Wirkungen auf Zahn und Knochen), Fluorchinolone (potentielle Knorpelschädigung), Trimethoprim-Sulfamethoxazol (potentielle Teratogenität und Kernikterus), Nitrofurantoin und Rifampicin (potentielle Teratogenität), wobei auch hier in bestimmten Einzelfällen eine sorgfältig kalkulierte Abwägung zwischen klinischer Erfordernis und zu erwartendem Risiko die Anwendung des entsprechenden Medikamentes notwendig machen kann. Sulfonamide sollten im letzten Trimester vermieden werden (Gefahr von Kernikterus), und Metronidazol hat ein karzinogenes Potential, das den Einsatz in der Schwangerschaft ebenfalls ausschließt. Medikamente, die in der Neu-

geborenenperiode kontraindiziert sind, schließen Sulfonamide, Co-trimoxazol, Nitrofurantoin und Tetracycline ein. Die physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft gehen jedoch auch mit einer erhöhten Metabolisierung und renalen Eliminierung vieler antiinfektiver Substanzen einher. Insbesondere bei kritischen Infektionen können daher erhöhte oder zusätzliche Antibiotikagaben sowie Bestimmung von Serumspiegeln erforderlich sein.

Chloramphenicol ruft bei Neugeborenen aufgrund hepatischer Glukuronidierungsschwäche das Grau-Syndrom hervor und darf deshalb innerhalb des ersten Lebensmonats nur in reduzierter Dosis gegeben werden. Eine funktionelle renale Insuffizienz ist bei vielen Antibiotika (auch Penicillinen und Cephalosporinen) während des ersten Lebensmonats zu beachten und eine entsprechende Dosisreduktion vorzunehmen.

1.5 Kombinationstherapie

Die Kombinationstherapie mit zwei oder mehreren Antibiotika erfordert eine kritische Berücksichtigung von *In vitro*- und *In vivo*-Daten (Alan und Moellering 1985). Fixe galenische Kombinationen sind insgesamt als nicht sinnvoll anzusehen. Ausnahmen sind β -Laktam- β -Laktamase-Inhibitor-Kombinationen, die Kombination von Folsäure-Antagonisten (Trimethoprim-Sulfamethoxazol) oder die Ausnahmeanwendungen (z.B. die fixe Kombination von antimykobakteriellen Chemotherapeutika zur Compliance-Verbesserung). Dagegen kann die individuelle Anwendung einer Kombinationstherapie sinnvoll sein: Im Vergleich zur Wirkung von Einzelsubstanzen kann eine Kombinationstherapie eine additive, eine synergistische, eine indifferente, aber auch eine antagonistische Wirkung haben.

Die Schwierigkeit in der Beurteilung von Therapiekombinationen besteht in der Tatsache, dass *In vitro*-Befunde, die mittels Abtötungskinetiken oder einer „Schachbrett“-Titrierung in der Mikrotiterplatte gewonnen werden, nicht notwendigerweise auf die klinische Situation übertragen werden können und die Ergebnisse tierexperimenteller und kontrollierter Studien auch nicht notwendigerweise auf nicht untersuchte Erreger oder Entitäten übertragen werden können. Synergistische Kombinationen haben heutzutage ihren festen Platz in der kalkulierten Therapie beim febrilen neutropenischen Patienten (Hughes et al. 2002) oder bei Infektionen mit mehreren vermuteten oder nachgewiesenen Erregern (beispielsweise intraabdominaler Abszesse) (Solomkin et al. 2003). Zur synergistischen Wirkungssteigerung typischerweise benutzte Kombinationen sind Penicilline und Aminoglykoside gegen Entero kokken, Streptokokken und Staphylokokken (Erleichterung

der Penetration des Aminoglykosids durch das β -Laktam), Piperacillin und Aminoglykoside gegen *P. aeruginosa* und auch Cephalosporine und Aminoglykoside gegen *K. pneumoniae*.

2 β -Laktam-Antibiotika

2.1 Allgemeine Charakterisierung

β -Laktam-Antibiotika sind Substanzen, die alle einen β -Laktam-Ring enthalten. Es handelt sich dabei um eine große, aus den vier Untergruppen Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame bestehende Stoffklasse. Ihr Wirkmechanismus beruht auf der Hemmung der Zellwandbiosynthese, der Wirkeffekt ist – konzentrationsabhängig – bakterizid. Typischerweise tragen β -Laktam-Antibiotika einen Doppelring (Ausnahme: Monobactame), wobei dessen Struktur die Zugehörigkeit zu der jeweiligen Substanzgruppe festlegt. Viele β -Laktam-Antibiotika weisen einen **hohen therapeutisch-toxischen Quotienten** (= therapeutische Breite) und die Möglichkeit zur oralen oder parenteralen Anwendung auf. Sie gehören deshalb zu den am meisten verordneten Chemotherapeutika (Donowitz und Mandell 1988). Nach peroraler Aufnahme bzw. parenteraler Applikation werden β -Laktam-Antibiotika in den meisten Geweben und Körperflüssigkeiten verteilt. Die Ausscheidung erfolgt bei den meisten Substanzen vorrangig durch renale, zum Teil auch hepatische Eliminierung, wobei eine Dosisanpassung bei höhergradiger Nierenfunktionseinschränkung bei den meisten Substanzen erforderlich ist. Insgesamt sind β -Laktam-Antibiotika (abgesehen vom Vorliegen einer Überempfindlichkeit) gut verträglich; unerwünschte Wirkungen insbesondere bei Substanzen mit breitem Spektrum bestehen am ehesten in biologischen Nebenwirkungen durch Selektion resistenter Erreger oder Auftreten von Erkrankungen wie einer *C.-difficile*-Kolitis. Über die mögliche Potenzierung unerwünschter Wirkungen (z.B. Blutungsneigung, Nephrotoxizität) hinaus bestehen keine wesentlichen weiteren Interaktionen von β -Laktam-Antibiotika mit anderen Substanzen.

2.2 Struktur

Die Grundstruktur der β -Laktam-Antibiotika besteht aus einem Doppelring, der von dem durch Ringbildung der β -Aminopropionsäure entstandenen β -Laktam-Ring sowie einem fünfgliedrigen (Thiazolidin-) bzw. sechsglied-

rigen (Dihydrothiazin-) Ring gebildet wird. Penicilline, β -Laktamase-Inhibitoren und Carbapeneme weisen einen siebengliedrigen, Cepheme einen achtegliedrigen Doppelring auf. Ein wesentliches, die Zugehörigkeit zu einer Stoffklasse bestimmendes Strukturmerkmal wird dabei dadurch festgelegt, ob das in 4-Position bzw. 5-Position befindliche Molekül ein Schwefel, ein Sauerstoff- oder ein Kohlenstoffatom ist. Darüber hinaus kommt die Vielfalt der β -Laktame durch Strukturvarianten der Seitenketten sowie gesättigten oder ungesättigten Bindungen (zwischen den Kohlenstoffatomen 2 und 3 der Doppelringe) zustande.

2.3 Wirkmechanismen

β -Laktam-Antibiotika **hemmen die Herstellung intakter bakterieller Zellwand** durch Wirkung auf die Peptidoglykan-Synthese. Eine Störung der Zellwandsynthese führt zur Auslösung von autolytischen Vorgängen und damit zum Absterben der Zelle. Die β -Laktam-Antibiotika binden dabei aufgrund ihrer sterischen Ähnlichkeit mit der Peptid-Seitenkette (das physiologische Substrat, die Acyl-D-Alanyl-D-Alanyl-Struktur wird von der Zellwand-synthetisierenden Carboxypeptidase mit der Amid-Bindung im β -Laktam-Ring verwechselt und führt zu einer Blockierung des aktiven Zentrums des Enzyms) an diese so genannten Penicillin-bindenden Proteine.

Die seit Anfang der achtziger Jahre eingeführte fixe Kombination eines Penicillins mit einem β -Laktamase-Inhibitor hat eine erhebliche Anwendungsverbreiterung für Aminopenicilline, aber auch für die Acylaminopenicilline mit sich gebracht. Das Wirkprinzip besteht hierbei im Schutz des „aktiven“ Penicillins vor bakteriellen β -Laktamasen durch ein „Suizid“- β -Laktam, das bei hoher Affinität für β -Laktamasen diese präferentiell bindet und hierdurch die enzymatische Öffnung des β -Laktam-Ringes der aktiven Komponente verhindert (Moellering 1988). Drei β -Laktamase-Inhibitoren sind eingeführt (Clavulansäure, Sulbactam, Tazobactam) und mit unterschiedlichen Amino- und Acylamino-Penicillinen (Amoxicillin, Ampicillin, Ticarcillin, Piperacillin) kombiniert worden. Sulbactam ist auch als Monosubstanz zur freien Kombination mit Penicillinen oder auch Cephalosporinen verfügbar.

2.4 Resistenzmechanismen

Gegenüber β -Laktam-Antibiotika bestehen zwei wesentliche Resistenzmechanismen: Erstens die Bildung von En-

zymen („ β -Laktamasen“), die den β -Laktam-Ring an der 1-8- bzw. 1-7-Verbindung hydrolysieren, oder die Bildung „alternativer“ Enzyme mit reduzierter Affinität für Penicilline (und alle anderen β -Laktam-Antibiotika), welche die Funktion der Carboxypeptidasen übernehmender (Livermore 1995). Unter den grampositiven β -Laktamasen haben die Penicillinasen der Staphylokokken die größte Bedeutung erlangt. Im Krankenhausbereich sind heutzutage bis zu 90% der durch Staphylokokken-Infektionen durch Penicillinase-bildende Isolate verursacht und erfordern die Gabe von Isoxazolyl-Penicillinen oder Cephalosporinen (Thornsberry 1995). Gramnegative β -Laktamasen umfassen β -Laktamasen-Klassen I bis V, von denen den chromosomal kodierten Klasse I- β -Laktamasen sowie der Plasmid-kodierten Klasse III- β -Laktamasen die klinisch größte Bedeutung zukommt. Die Rolle insbesondere der letzten Gruppe hat in den vergangenen Jahren stark zugenommen. Derivate der Klasse III- β -Laktamasen vom TEM-Typ gehören zu der Gruppe der so genannten „extended spectrum betalactamases“ (ESBLs), die aufgrund ihrer schwierigen Nachweisbarkeit in Routine-Empfindlichkeitstestungen bei gleichzeitig dokumentierten Therapieversagern besondere diagnostische und therapeutische Probleme verursachen (Paterson und Bonomo 2005, Sirot 1995).

Der typischerweise für grampositive Erreger relevante, durch Ausbildung Penicillin-bindender Proteine (PBP) mit niedriger Affinität vermittelte Resistenzmechanismus hat zur Folge, dass eine Resistenz nicht nur gegenüber Penicillinen, sondern gegenüber allen β -Laktam-Antibiotika entsteht. Für Staphylokokken sind hierbei insbesondere die 2' PBP's (PBP2a) verantwortlich, die durch das **mecA-Gen** kodiert werden (Berger-Bächli 1997, Chambers 1997a). Analoge PBP's mit reduzierter Affinität für β -Laktam-Antibiotika existieren für Pneumokokken sowie für Enterokokken (Chambers 1999).

2.5 Substanzen

2.5.1 Penicilline

Alle Penicilline sind Derivate der 6-Aminopenicillansäure, einer bicyklischen Struktur bestehend aus dem β -Laktam-Ring und einem fünfgliedrigen Thiazolidin-Ring. An die Aminogruppe können Seitenketten angehängt werden, und die resultierenden Substanzen können aufgrund ihrer Struktur und ihres antibakteriellen Spektrums in weiteren Substanzgruppen zusammengefasst werden: Benzylpenicilline, Phenoxyphenicilline, Isoxazolylpenicilline, Aminopenicilline und Acylpenicilline.

Schmalspektrum-Penicilline oder natürliche Penicilline. Zu diesen gehören neben Penicillin G (Benzylpenicillin) auch Penicillin V (Phenoxymethyl-Penicillin), Benzathin-Penicillin und Procain-Penicillin.

Wirkenspektrum: Grampositive Kokken: *S. pyogenes*, *S. equinus* (schließt früheres Taxon *S. bovis* ein), Penicillinempfindliche *S. aureus*, viele Isolate von *S. pneumoniae* und so genannte „viridans“-Streptokokken. Nur bakteriostatische Wirkung gegen Enterokokken. Gramnegative Aerobier: *N. meningitidis* und *P. multocida*. Bei protrahierter Anwendung/Wirkdauer gute Wirkung gegen Spirochäten (*T. pallidum*). Anaerobier: Gute bis sehr gute Aktivität gegen viele Aktinomyzeten, Clostridien, Fusobakterien. Keine zuverlässige Aktivität gegen *B. fragilis* (β -Laktamase-Bildner). Aktivität gegen *B. burgdorferi*, *B. afzelii*, *B. garinii* (Wright und Wilkowske 1991).

Zum Problem der Resistenzentwicklung bei Pneumokokken und Streptokokken siehe Kapitel B3, B4.2 und B5.2.

Pharmakokinetik: Oral angewendetes Penicillin G wird durch die Azidität der Magensäure inaktiviert. Durch eine Veränderung der Seitenkette (Phenoxymethyl-Rest) wird diese Inaktivierung gehemmt und es werden therapiewirksame Serumspiegel erzielt. Da Penicillin G primär renal eliminiert wird, ist bei der Verwendung von mäßigen bis hohen intravenösen Dosen von Penicillin G eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich, wobei primär eine Dosisreduktion, bei hochgradiger Nierenfunktionseinschränkung auch eine Intervallverlängerung erforderlich sind. Bei oraler Anwendung ist hingegen eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Penicillin G wird durch Dialyse teilweise entfernt und ist gegebenenfalls nach Dialyse zu ersetzen.

Nebenwirkungen und Interaktionen: Allergische Reaktionen auf Penicillin gehören zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen von Penicillin und treten bei 1–10% der Patienten auf (siehe auch Abschnitt 1.3). Das Risiko einer IgE-vermittelten Sofortreaktion liegt bei ungefähr fünf Fällen/10 000 Patienten, ein tödlicher Zwischenfall wird in einer Größenordnung von 0,2/10 000 Fällen berichtet. Allergien können sich entweder als Hypersensitivitätsreaktion vom Soforttyp (< 2 Stunden nach Einnahme oder Anwendung) oder als Spätreaktion (> 2 Stunden) – zu letzteren gehört ein makulopapulöses Exanthem, das besonders häufig nach Anwendung von Aminopenicillinen auftritt, jedoch auch bei anderen Penicillinen beobachtet wird (siehe Abschnitt „Aminopenicilline“). Zu den Spätreaktionen gehören auch seltenere Reaktionen des blutbildenden Systems (insbesondere eine Eosinophilie), eine Hypersensitivitätsvaskulitis, medikamenteninduzierte Autoimmunreaktionen, „drug fever“ oder eine interstitielle Nephritis.

Auch nichtimmunologische Mechanismen (parainfektöse Effekte, Arzneimittelinteraktionen oder direkte Wirkungen auf das Gefäßendothel) können Symptome auslösen, die als allergische Reaktionen imponieren. Sowohl Früh- als auch Spätreaktionen erfordern ein Absetzen des Medikaments. Darüber hinaus ist eine Allergiediagnostik dringend geboten, da Patienten beispielsweise mit einem anamnestisch angegebenen Aminopenicillin-Exanthem nach Ausschluss einer IgE-vermittelten Allergie Penicillin G/V erhalten oder Cephalosporine erhalten können (bis zu 75% der Patienten mit „Penicillinallergie“). Zur Indikation und Durchführung der allergologischen Diagnostik siehe auch Abschnitt 1.3.

ZNS-Reaktionen, insbesondere Krampfanfälle, können bei hohen Dosierungen von Penicillin G auftreten. Diese sind häufiger bei fehlender Dosisanpassung an Nierenfunktion sowie bei Patienten mit Meningitis und bestehen hauptsächlich in tonisch-klonischen Krämpfen (Frühzeichen: Myoklonien).

Eine Herxheimer-Jarisch-Reaktion tritt in ca. der Hälfte von Patienten mit primärer und nahezu allen Patienten mit sekundärer Syphilis auf und manifestiert sich als Fieber, Verstärkung des Hautausschlages, Lymphadenopathie und teilweise auch Blutdruckabfall. Sie ist in fast allen Fällen selbstlimitierend und erfordert nur antipyretische Medikation, jedoch sollten Arzt und Patient mit der Reaktion rechnen. Selten, jedoch dann typischerweise mit klinisch schwerem Verlauf, tritt eine Coombs-Test-positive hämolytische Anämie auf.

Nach Procain-Penicillin kann eine unmittelbare, jedoch vorübergehende (5–30 Minuten nach Injektion) toxische Reaktion mit Verhaltensauffälligkeiten, erheblichen subjektiven Wahrnehmungsstörungen und Angstgefühl auftreten.

Indikationen und Kontraindikationen: Leichte Anwendbarkeit, große therapeutische Breite, exzellente Gewebspenetration, schmales Erregerspektrum und niedrige Kosten machen Penicillin G auch heute noch für viele klinische Situationen zu einem Medikament der Wahl. Penicillin G kann nur parenteral, typischerweise als Kaliumsalz zur intravenösen Anwendung, appliziert werden. Höhere Dosen erfolgen in Kurzinfusionen; aufgrund der schnellen renalen Exkretion (nach vier Stunden ist die Substanz im Blut nicht mehr nachweisbar) sind jedoch kurzfristige Applikationsintervalle (üblicherweise alle vier Stunden) erforderlich. Eine Hochdosis-Therapie von 4–5 Millionen IE alle vier Stunden (über 20–30 Minuten) (Gesamt-Tagesdosis: maximal 30 Millionen IE) wird bei schweren Infektionen wie Meningitis, Endokarditis oder nekrotisierenden Weichteilinfektionen, verursacht durch Penicillin-sensible Erreger, verwendet. Mittlere Dosen (8–12 Millionen IE täglich) werden bei ambulant erworbener Aspirationspneumonie und Lungenabszess angewandt.

Tab. A4-16 Natürliche Penicilline.

Freiname	Dosierung	Nebenwirkungen	Bemerkungen
Benzylpenicillin	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 2–8 Mio E alle 6 Stunden i.v., Kurzinfusion • Kinder: 100 000–250 000 E/kg KG/Tag i.v. in 4–8 Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> • Allergie • Herxheimer-Reaktion • Neurotoxizität • interstitielle Nephritis 	<ul style="list-style-type: none"> • Elektrolyte kontrollieren
Procain-Penicillin	<ul style="list-style-type: none"> • 1,2–4 Mio E/Tag i.m. 	<ul style="list-style-type: none"> • Procain-vermittelte ZNS-Nebenwirkung (v.a. bei höherer Dosis) 	<ul style="list-style-type: none"> • nur zur i.m. Injektion
Benzathin-Penicillin	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 1,2–2,4 Mio E alle 4 Wochen i.m. • Kinder: 50 000 E/kg KG i.m. • Lues: bis zu $3 \times 2,4$ Mio E in Abständen von 1 Woche 	<ul style="list-style-type: none"> • i.m. Injektion schmerzhaft 	<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe des rheumatischen Fiebers; • Lues (<i>nicht</i> Neuro-Lues)

Procain-Penicillin besteht aus einem äquimolaren Verhältnis von Procain und Penicillin G und führt zu einer unlöslichen Salzverbindung. Es ist zur intramuskulären Gabe anwendbar; seine praktische Bedeutung ist aufgrund der begrenzten Tolerierbarkeit bei längerer Therapie, höherer Allergisierung, Procain-Nebenwirkungen und zunehmender Penicillin-Resistenz von Gonokokken erheblich zurückgegangen.

Benzathin-Benzylpenicilline-Depotpräparate sind zugelassen zur Prophylaxe des rheumatischen Fiebers und zur Behandlung der Syphilis (siehe Kap. C4). Bei früher Syphilis (< 1 Jahr) genügt die Applikation von $2 \times 1,2$ Mio E gluteal li./re. i.m., bei Spät-Syphilis (> 1 Jahr) oder unbekannter Dauer $3 \times 2,4$ Mio E (gluteal li./re. je 1,2 Mio E) i.m., jeweils mit einer Woche Abstand (Rolfs 1995). Schließlich besteht eine (off label) Indikation (bei Kindern) bei Streptokokken-Pharyngitis und schlechter Compliance (Dajani et al. 1995).

Kontraindikationen bestehen – abgesehen bekannter Überempfindlichkeit gegen Penicillin – nicht.

Eine embryopathische oder fetopathische Wirkung wurde bei den natürlichen Penicillinen nicht nachgewiesen. Sie werden daher – soweit ausgewiesen – der Gruppe 1 (unbedenklich) zugeordnet.

Dosierungen: Siehe Tabelle A4-16.

Oralpenicilline

Die Oralpenicilline Penicillin V und Propicillin gehören zur Gruppe der Phenoxyphenicilline, die durch eine geringfügige Modifikation der Seitenkette Säurestabilität aufweisen. Das Spektrum entspricht Penicillin G. Eine Dosis von 500 mg (entspricht 0,8 Mio E) (Erwachsene) führt zu Serum-Spitzenkonzentrationen von 3–5 µg/mL. Diese Substanzen können bei Pharyngitiden oder leichteren enoralen oder Zahninfek-

tionen eingesetzt werden und weisen keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede auf. Gruppe-A-Streptokokken sind unverändert empfindlich gegenüber Penicillin G und V (im Unterschied zu Makroliden), und ein 10-Tage-Schema mit Penicillin V ($2 \times 0,8$ Mio E p.o./Tag für Kinder > 12 Jahren und Erwachsene und $2 \times 0,4$ Mio E mg/Tag für Kinder < 12 Jahren) gilt als Standardtherapie der Gruppe A-Streptokokken-Pharyngitis. Ein Nachteil von Penicillin V ist jedoch eine individuell stark schwankende Bioverfügbarkeit; aus diesem Grund wird häufig ein Aminopenicillin (Amoxicillin) vorgezogen. Nebenwirkungen und Kontraindikationen siehe Penicillin G.

Dosierungen: Siehe Tabelle A4-17.

Isoxazolylpenicilline

Penicillinase-feste Penicilline wurden durch Modifikation der Seitenkette des Penicillin-Moleküls synthetisiert und sind stabil gegen die durch Staphylokokken gebildete Penicillinase. Ihre Bedeutung besteht daher auch ausschließlich in der Behandlung von Penicillinase-produzierenden *Staphylococcus aureus* und Koagulase-negativen Staphylokokken (Nathwani und Wood 1993); gegen diese Erreger sind die Substanzen Mittel der Wahl bei invasiver Infektion (Fowler et al. 1998). Die antibakterielle Aktivität dieser Substanzen ist dabei im Vergleich zu Penicillin G gegenüber Penicillinase-negativen Staphylokokken ebenso wie gegenüber anderen grampositiven Aerobiern (z.B. *S. pyogenes* oder *S. pneumoniae*) deutlich geringer, sodass nach Spezies- bzw. Resistenzbestimmung entsprechend auf Penicillin G umgestellt werden sollte. Oxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin sind säurestabil und können daher auch oral gegeben werden, jedoch werden aufgrund ihrer zuverlässigeren intestinalen Resorption nur noch Dicloxacillin und Flucloxacillin zur oralen Therapie verwendet.

Freiname	Dosierung	Nebenwirkungen	Bemerkungen
Phenoxyethyl-Penicillin (Penicillin V)	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene und Schulkinder: $3 \times 0,4\text{--}1,2$ Mio E/Tag • Kinder < 6 Jahre: $3 \times 20\,000\text{--}40\,000$ E/kg KG/Tag • bei Pharyngitis $2 \times$ tgl. Dosierung möglich (siehe Text) 	<ul style="list-style-type: none"> • Allergie • gastrointestinale Beschwerden 	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie der Wahl bei Streptokokken-Pharyngitis und Scharlach • alternativ zur Prophylaxe des rheumatischen Fiebers
Propicillin	• dto.	• dto.	• dto.
Azidocillin	• dto.	• dto.	• dto.

Unerwünschte Wirkungen entsprechen denen von Penicillin G. Dicloxacillin kann bei parenteraler Gabe Phlebitiden verursachen. Flucloxacillin ist mit einer cholestatischen Hepatitis assoziiert worden (Devereaux et al. 1995, Fairley et al. 1992), in einigen Fällen mit tödlichem Verlauf, während Oxacillin, insbesondere bei hohen Dosen, reversible Leberfunktionsstörungen hervorrufen kann.

Dosierungen: Siehe Tabelle A4-18.

Aminopenicilline

Zu den Aminopenicillinen gehören Ampicillin und Amoxicillin.

Wirkpektrum: Das antibakterielle Spektrum der Aminopenicilline entspricht dem von Penicillin G, wobei eine erhöhte Aktivität gegenüber Streptokokken und insbesondere Enterokokken sowie gegenüber Listerien nachweisbar ist (Bear et al. 1970). Penicillinase-bildende grampositive Erreger (insbesondere Staphylokokken) werden durch Aminopenicilline ebensowenig erfasst wie durch Penicillin G, und auch die bei Einführung dieser Stoffklasse beson-

ders wertvolle Aktivität gegenüber gramnegativen Erregern (insbesondere Enterobacteriaceae) ist durch die β -Laktamase-vermittelte Resistenz vieler Erreger in der klinischen Praxis heutzutage stark eingeschränkt (laut den Daten der PEG-Studie 2004 sind > 50% der E.-coli-Stämme resistent). Aus diesem Grunde ergibt sich neben der gezielten Anwendung bei empfindlichen gramnegativen Erregern (z.B. β -Laktamase-negativen *Haemophilus influenzae*) ein Anwendungsbereich für diese Substanzen primär gegen Enterokokken und Listerien.

Pharmakokinetik: Die Verfügbarkeit nach oraler Gabe unterscheidet die Aminopenicilline beträchtlich. Während die Resorptionsquote von Ampicillin nur 30–40% beträgt, wird Amoxicillin zu über 90% resorbiert (Neu 1979a). Die hohe Resorptionsquote im proximalen Dünndarm schließt jedoch die Therapie einer Shigella-Infektion durch Amoxicillin aus.

Nebenwirkungen und Interaktionen: Eine für die Anwendung von Aminopenicillinen relativ typische Nebenwirkung ist das Auftreten eines makulopapulösen Exan-

Freiname	Dosierung	Nebenwirkungen	Bemerkungen
Oxacillin	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 4–8 (–12) g/Tag in 4 Einzeldosen i.v. • Kinder: 100–200 mg/kg KG/Tag in 4–6 Einzeldosen i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> • allergische Reaktionen, gastrointestinale Beschwerden, cholestatische Hepatitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Infektionen mit Penicillinase-bildenden Staphylokokken
Dicloxacillin	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 1–4 g alle 8 Stunden i.v. oder 0,5–1 g alle 6 Stunden p.o. • Kinder: 40–80 (–100) mg/kg KG/Tag in 4–6 Einzeldosen i.v. oder p.o. 	• dto.	<ul style="list-style-type: none"> • orale Gabe möglich, sonst wie Oxacillin
Flucloxacillin	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 1–4 g alle 8 Stunden i.v. oder 0,5–1 g alle 6 Stunden p.o. • Kinder: 30–80 (–100) mg/kg KG/Tag in 4–6 Einzeldosen i.v. 20–60 mg/kg KG/Tag in 4–6 Einzeldosen p.o. 	• dto.	<ul style="list-style-type: none"> • wie Dicloxacillin

thems (in 5–20% der Fälle bei 8- bis 14-tägiger Behandlung). Dieses Exanthem ist nicht notwendigerweise Folge einer generellen Penicillinallergie; nach längerem Intervall werden Penicilline wieder vertragen (Weiss 1994). Siehe auch Abschnitt „Schmalspektrum-Penicilline“.

Indikationen und Kontraindikationen: Amoxicillin zur oralen Anwendung wird auch weiterhin als Standardtherapie der akuten Otitis media angesehen (Klein 2005, McCracken 1994), sofern eine antibiotische Therapie überhaupt indiziert ist. In Ländern mit erhöhter Prävalenz Penicillin-resistenter Pneumokokken ist eine Dosiserhöhung vorgeschlagen worden (auf 80 mg/kg KG/Tag). Amoxicillin stellt ein gutes Medikament zur kalkulierten Therapie ambulant erworbener Sinusitiden und Exazerbationen von Bronchitiden dar. Amoxicillin ist zur Therapie von Harnwegsinfekten zugelassen, der kalkulierte Einsatz bei dieser Indikation wird jedoch aufgrund der hohen Resistenzrate von Enterobacteriaceae eingeschränkt. Amoxicillin wird primär zur Prophylaxe der bakteriellen Endokarditis bei zahnärztlichen Eingriffen eingesetzt. Darüber hinaus wird Amoxicillin in der Therapie der frühen Borreliose (*Erythema chronicum migrans*) sowie in Kombination mit anderen Antibiotika zur Eradikationsbehandlung von *Helicobacter pylori* verwendet. Die früher gebräuchliche orale Gabe von Ampicillin bei der Behandlung von Shigellosen

hatte ist heute aufgrund von Resistenzbildung weitgehend durch die Fluorquinolone ersetzt worden.

Die intravenöse Anwendung von Ampicillin zur Typhus-Behandlung ist ebenfalls durch Fluorchinolone ersetzt worden. Eine intravenöse Anwendung erfordernde kalkulierte Therapie bei schwerer Infektion mit gramnegativen Erregern wird ebenfalls nicht mehr mit Ampicillin durchgeführt. Daher ergibt sich als eine der wenigen verbliebenen Indikationen zur i.v. Ampicillin-Therapie die Behandlung der Listeriose.

Dosierungen: Siehe Tabelle A4-19.

Aminopenicillin- β -Laktamase-Inhibitor-Kombinationen
Die Anwendung fixer Kombinationen eines β -Laktam-Antibiotikums und eines β -Laktamase-Inhibitors hat sich, vor allem zur Behandlung polymikrobieller Infektionen, als ein gutes Konzept erwiesen zur Spektrumerweiterung gegenüber β -Laktamase-produzierenden Erregern (Sensakovic und Smith 1995). Da die Inhibitor-Komponente keine intrinsische antimikrobielle Aktivität aufweist, bestimmt die intrinsische Aktivität der Basiskomponente wesentlich die Aktivität der Kombination. Darüber hinaus wird die Gesamtaktivität von Faktoren wie Mischungsverhältnis der Einzelkomponenten am Infektionsort, Penetrationsfähigkeit durch die äußere Zellmembran (bei gramnegativen

Tab. A4-19 Aminopenicilline und Aminopenicillin- β -Laktamase-Inhibitor-Kombinationen.

Freiname	Dosierung	Nebenwirkungen	Bemerkungen
Ampicillin oder Amoxicillin	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 3–12 g/Tag i.v. in 3 Einzeldosen, Kurzinfusion • Kinder ab 10 Jahre: 80–200 (–400) mg/kg KG/Tag in 3–4 Einzeldosen i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> • allergische Reaktionen („Aminopenicillin“-Exanthem), gastro-intestinale Beschwerden 	<ul style="list-style-type: none"> • spezielle Indikation: Listerien
Amoxicillin	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 1,5–3 g/Tag p.o. • Kinder: 40–50 (–100) mg/kg KG/Tag p.o. • jeweils in 3–4 Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> • dto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Gute Resorption bei oraler Gabe. Gabe bei unkomplizierten, Infektionen (Otitis media, respiratorische Infektionen, Frühstadium der Borreliose) sowie zur Endokarditis-Prophylaxe
Amoxicillin-Clavulansäure	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 6,6 (–11) g/Tag i.v., 1,875–3,75 g (= 3 \times 1 bis 3 \times 2 Tbl.) p.o. • Kinder: 60–96 mg/kg KG/Tag i.v., 37,5–75 mg/kg KG/Tag p.o. • jeweils in 3 (–5) Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> • Abdominalschmerzen und Diarrhö häufiger als durch Amoxicillin allein 	<ul style="list-style-type: none"> • komplizierte respiratorische und Harnwegsinfektionen, Haut- und Weichteilinfektionen (inkl. Bissverletzungen)
Ampicillin-Sulbactam i.v. Sultamicillin p.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 6–12 g/Tag i.v., 0,75–1,5 g /Tag p.o. • Kinder: 100–200 mg/kg KG/Tag i.v., 50–100 mg/kg KG/Tag p.o. • jeweils in 2–4 Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> • Transaminasen-Erhöhung; wie Amoxicillin-Clavulansäure 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Amoxicillin-Clavulansäure

Erregern) sowie Menge bakteriell produzierter β -Laktamase beeinflusst (Bush et al. 1995, Sensakovic und Smith 1995).

In Deutschland stehen Aminopenicillin-Kombinationen mit Clavulansäure oder mit Sulbactam zur Verfügung.

Wirkspektrum: β -Laktamase-Inhibitoren (Clavulansäure, Sulbactam) sind nur gegen β -Laktamasen der Ambler-Klasse A wirksam. Dies sind meistens Plasmidkodierte, selten chromosomale Penicillinasen wie typischerweise von Staphylokokken, *H. influenzae*, *B. catarrhalis* und vielen Enterobacteriaceae (TEM bzw. SHV β -Laktamasen) sowie von Anaerobiern der *B.-fragilis*-Gruppe produziert. Chromosomale β -Laktamasen (Klasse C), typischerweise in *Serratia spp.*, *Enterobacter spp.*, *C. freundii* und anderen Enterobacteriaceae, aber auch in *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* und *B. cepacia*, werden jedoch ebenso wenig wie Metallo- β -Laktamasen erfasst.

In Deutschland zugelassene Aminopenicillin- β -Laktamase-Inhibitor-Kombinationen sind Amoxicillin-Clavulansäure sowie Ampicillin-Sulbactam. Beide Kombinationen stehen sowohl zur oralen als auch zur parenteralen Anwendung zur Verfügung. Die Wirkung von Sulbactam und Clavulansäure ist trotz kleinerer Unterschiede in antibakterieller Potenz und Spektrum aus klinischen Aspekten vergleichbar; Clavulansäure hemmt einige zusätzliche Klebsiella-Isolate, während Sulbactam eine intrinsisch antibakterielle Aktivität gegenüber vielen Stämmen von *A. baumannii* aufweist (Higgins et al. 2004).

Sulbactam ist darüber hinaus der einzige β -Laktamase-Inhibitor, der zur freien Kombination mit β -Laktam-Antibiotika verfügbar ist. Klinische Anwendungsmöglichkeiten ergeben sich beispielsweise in freier Kombination mit Piperacillin anstelle der fixen Kombination Piperacillin-Tazobactam (siehe Abschnitt „Acylpenicilline“) (Zhiyong et al. 2005).

Pharmakokinetik: Sowohl Clavulansäure als auch Sulbactam werden oral gut absorbiert, unabhängig von Mahlzeiten oder Antazida. Hohe Urinspiegel machen die Substanzen zu geeigneten Harnwegstherapeutika. Clavulansäure weist auch therapeutische Konzentrationen in Gallenflüssigkeit und Mittelohrsekreten auf. Die biliäre Exkretion von Sulbactam ist vernachlässigbar. Sowohl Clavulansäure als auch Sulbactam penetrieren nicht ausreichend entzündete Meningen.

Nebenwirkungen und Interaktionen: Unerwünschte Wirkungen bestehen hauptsächlich in gastrointestinalen Nebenwirkungen (teilweise abhängig von der Clavulansäure-Dosis), sind insgesamt häufiger als bei Anwendung der Monosubstanz, führen nicht selten zum Therapieabbruch, können jedoch zum Teil durch gleichzeitige Einnahme mit den Mahlzeiten reduziert werden. Ein passagerer Anstieg

der Transaminasen wird in bis zu ca. 6% der Fälle nach Sulbactam-Anwendung beobachtet. Unter Amoxicillin/Clavulansäure sind (sehr selten) Fälle schwerer Hepatitis beschrieben worden; ein kausaler Zusammenhang mit der Anwendung wird diskutiert.

Indikationen und Kontraindikationen: Die gute orale Resorbierbarkeit beider Komponenten (bzw. der Methylester-Verbindung von Sulbactam und Ampicillin in Sultamicillin) erlaubt den Einsatz dieser Kombination bei vielen leichteren bis mittelschweren Infektionen des Respirationstraktes (Otitis media, Sinusitis, exazerbierte Bronchitis, Pneumonie bei chronisch-obstruktiver Grundkrankheit), bei Haut- und Weichteilinfektionen (tierische und humane Bissverletzungen, oberflächliche Wundinfektionen, Haut- und Weichteilinfektionen bei Mikroangiopathien), Harnwegsinfekten und leichteren Fällen von Divertikulitis (Ball et al. 1997). Präparationen zur intravenösen Anwendung stehen zur Verfügung. Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam sollten aufgrund begrenzter Bioverfügbarkeit der aktiven Komponente nicht zur Behandlung intravaskulärer Infektionen, Septikämien, Endokarditiden oder Infektionen beim immunsupprimierten Patienten sowie wegen der limitierten Inhibition komplexer β -Laktamasen nicht zur kalkulierten Therapie schwerer gramnegativer Infektionen verwendet werden.

Dosierungen: Siehe Tabelle A4-19.

Acylpenicilline

Zu den in Deutschland zugelassenen Acylpenicillinen gehören Mezlocillin und Piperacillin (auch als „Ureidopenicilline“ bezeichnet) sowie die Kombination Piperacillin/Tazobactam.

Wirkspektrum: Mezlocillin zeigt die beste *In vitro*-Aktivität gegenüber Enterokokken (Tofte et al. 1984), wobei die Unterschiede zu den Aminopenicillinen möglicherweise klinisch nicht von erheblicher Relevanz sind. Piperacillin hat ein dem Mezlocillin vergleichbares Aktivitätsspektrum gegenüber Streptokokken und Enterobacteriaceae, darüber hinaus jedoch eine ausgeprägte Antipseudomonas-Wirkung (Fu und Neu 1978). Beide Substanzen sind aktiv gegen *Klebsiella sp.*, *Serratia sp.*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter sp.* und *H. influenzae*. Sie werden jedoch durch Klasse A- β -Laktamasen (Penicillinasen) hydrolysiert und können daher gegen Staphylokokken und viele gramnegative Erreger nicht eingesetzt werden.

Der β -Laktamase-Inhibitor Tazobactam hat gegenüber Sulbactam und Clavulansäure ein erweitertes Spektrum gegenüber Gruppe Ic- β -Laktamasen (wie z.B. in *M. morgani*) sowie gegenüber Anaerobier- β -Laktamasen, jedoch werden die induzierbaren chromosomalen β -Laktamasen (wie in *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*) nicht ge-

hemmt; die Wirkung der Kombination gegen diese Erreger ist daher nicht zuverlässig (Bryson und Brogden 1994). Zur Pseudomonas-Therapie sollte eine Kombinationstherapie (z.B. mit einem Aminoglykosid) eingesetzt werden.

Pharmakokinetik: Beide Substanzen sind nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Eine Dosis von 4 g Substanz ergibt Serumspiegel von 300 µg/mL und darüber. Bei hochgradiger Niereninsuffizienz besteht nur eine mäßig-gradige Verlängerung der Halbwertszeit (auf 4–6 Stunden); die Substanzen werden durch Dialyse entfernt.

Nebenwirkungen und Interaktionen: Hämostaseologische Nebenwirkungen (verlängerte Blutungszeit und klinische Blutungskomplikationen) sind für Piperacillin und – seltener – Mezlocillin beschrieben (Fass et al. 1987). Die übrigen Nebenwirkungen entsprechen denen der übrigen Penicilline; Neutropenie kann auftreten nach höherer Dosierung und verlängerter Anwendung.

Indikationen und Kontraindikationen: Die Aktivität von Piperacillin gegen ein breites Spektrum gramnegativer Erreger sowie die gute Enterokokken-Aktivität zusammen mit der Hemmung vieler grampositiver und gramnegativer β-Laktamasen durch Tazobactam verleihen dieser Kombination jedoch ein sehr **breites Wirkspektrum**, das seinen Einsatz als primäres Antibiotikum bei schweren Infektionen rechtfertigt (Sanders und Sanders 1996).

Dosierungen: Siehe Tabelle A4-20.

2.5.2 Cephalosporine

Cephalosporine gehören zu den **am häufigsten verordneten Antibiotika**. Insbesondere im Krankenhausbereich werden sie aufgrund ihres breiten antibakteriellen Spektrums bei vergleichsweise geringer Toxizität häufig eingesetzt; jedoch ist zu beachten, dass Enterokokken,>Listerien und Methicillin-resistente Staphylokokken gegenüber sämtlichen Cephalosporinen intrinsisch resistent sind. Sie

werden häufig als Erst-, Zweit- und Dritt-Generations-Cephalosporine eingeteilt (Karchmer 1995); Cefepim wird auch als Viert-Generations-Cephalosporine bezeichnet (Chapman und Perry 2003). Zweckmäßig ist darüber hinaus die Unterteilung in oral resorbierbare und nicht resorbierbare Cephalosporine. Beim Vorliegen einer Penicillin-Unverträglichkeit können Cephalosporine wertvolle Zellwand-aktive Alternativen darstellen, allerdings muss das Vorliegen einer Kreuzallergie ausgeschlossen werden.

Struktur

Die Grundstruktur der Cephalosporine besteht aus einem β-Laktam-Ring und einem sechsgliedrigen Dihydrothiazinring. Dieser ist insgesamt resistenter gegenüber β-Laktamasen, aufgrund seiner ungesättigten Bindung zwischen den C-Atomen 2 und 3 jedoch chemisch instabiler als der fünfgliedrige Thiazolidin-Ring. Am β-Laktam-Ring können neben der – analog zu den Penicillinen – unterschiedlichen Acylierung der am C3-Atom gebundenen Amino-gruppe Derivate auch durch eine weitere Substitution am C3-Atom (Methoxygruppe in 7-α-Stellung) erzeugt werden (Cephamyline). Darüber hinaus und im Unterschied zu Penicillin-Derivaten sind Derivatisierungen der Cephalosporine auch am C3-Atom des Dihydrothiazin-Ringes möglich. Schließlich ergeben sich weitere Modifikationsmöglichkeiten durch Ersatz des 5'-Schwefelatoms entweder durch ein Sauerstoffatom (Oxacepheme) oder ein Kohlenstoffatom (Carbacepheme). Alle diese Derivate können aufgrund ihrer biologischen Aktivität den Cephalosporinen zugerechnet werden. Die jeweiligen Kombinationsmöglichkeiten der Substituenten ermöglichten dabei eine deutlich größere Substanzvielfalt als der Penicilline.

Parenterale Cephalosporine

Wirkspektrum: Cefazolin ist ein Basis-Cephalosporin mit dem für Erst-Generations-Cephalosporine typischen Spek-

Tab. A4-20 Acylpenicilline.

Freiname	Dosierung	Nebenwirkungen	Bemerkungen
Mezlocillin	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 8–16 g/Tag • Kinder: 225 mg/kg KG/Tag • in 3 Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> • allergische Reaktionen (Blutbildveränderungen) 	<ul style="list-style-type: none"> • Breitspektrum-Penicillin
Piperacillin	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 12 (–16) g/Tag (max. 300 mg/kg KG) • Kinder: 200–300 mg/kg KG/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> • dto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Breitspektrum-Penicillin mit Pseudomonas-Wirkung
Piperacillin-Tazobactam	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 7,5–13,5 (–18) g/Tag in 3–4 Einzeldosen • Kinder: 100–300 mg/kg KG/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> • dto. 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Piperacillin, zusätzlich breites Spektrum gegen grampositive und gramnegative β-Laktamasen-Bildner

trum (gute Wirksamkeit gegen hämolysierende Streptokokken, Oxacillin-empfindliche Staphylokokken und die meisten ambulant erworbenen Enterobakterien). Zweit-Generations-Cephalosporine wie Cefuroxim, Cefotiam und Cefoxitin sind im Vergleich zu Erst-Generations-Cephalosporinen aktiver gegenüber typischen respiratorischen Erregern (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, Neisserien) sowie gegenüber vielen ambulant erworbenen Isolaten von Enterobacteriaceae, jedoch typischerweise mit Resistenz gegenüber nosokomiale Enterobakterien, Anaerobiern der Bacteroides-Gruppe sowie gegen *P. aeruginosa* und andere nichtfermentierende gramnegative Stäbchenbakterien. Cefoxitin ist ein Cephamycin, das gegen Staphylokokken, *E. coli* und *Klebsiella sp.* eine etwas geringere Aktivität hat als Cefazolin, aber gegen die meisten (jedoch nicht alle!) Isolate der *B.-fragilis*-Gruppe aufgrund seiner Resistenz gegen die von diesen Anaerobiern gebildeten β -Laktamasen aktiv ist. Dritt-Generations-Cephalosporine stellen nicht nur eine Gruppe von Substanzen mit einer Erweiterung des antibakteriellen Spektrums der Erst- und Zweit-Generations-Cephalosporine dar. Vielmehr weisen diese Substanzen typischerweise eine hohe Aktivität gegen viele gramnegative „Problem“-Keime bei insgesamt mäßiger bis guter Aktivität gegen Penicillinase-bildende Staphylokokken und guter bis sehr guter Aktivität gegen Streptococcaceae auf (Klein und Cunha 1995a). Dennoch gehören sie zu den Substanzgruppen, die in hohem Maße zur Ausbildung **nosokomialer Antibiotikaresistenzen** beitragen. Hierbei kommt es unter anderem zu einer Selektion von Plasmid-vermittelter β -Laktamasen (inklusive „extended spectrum betalactamases“ oder ESBLs) sowie von Isolaten mit punktmutationsvermittelten, stabil deprimierten chromosomalen β -Laktamasen (Klasse C) (unter anderem in *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Serratia spp.*, *Morganella morgani*, *Providencia spp.*; Bennett und Chopra 1993). Diese führen in erheblichem Maße, nämlich bei bis zu 20% der mit Breitspektrum-Cephalosporinen behandelten Enterobacter-Bakteriämien (Chow et al. 1991), zur Selektion resistenter Isolate. Während Cefotaxim und Ceftriaxon zu den potentesten Cephalosporinen gegen Penicillin-minderempfindliche Pneumokokken gehören, hat Ceftazidim die breiteste Wirksamkeit gegen Pseudomonaden. Diese Substanzen haben jedoch gegenüber Staphylokokken einen im Vergleich zu Cefazolin deutlichen Wirkungsverlust, am ausgeprägtesten ist dieser bei Ceftazidim, welches auch ungenügend auf Streptokokken wirkt. Cefepim, das einzige Viert-Generations-Cephalosporin auf dem Markt (Cunha und Gill 1995), besitzt darüber hinaus ein noch breiteres Aktivitätsspektrum. Die Aktivität gegen Oxacillin-empfindliche Staphylokokken ist besser als die der Dritt-Generations-Cephalosporine, zudem hat Cefe-

pim eine gute bis sehr gute Wirksamkeit auch gegen gramnegative Erreger wie *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *C. freundii* und *S. marcescens*, und die Aktivität gegenüber bzw. die Selektion von Isolaten mit induzierbaren β -Laktamasen erscheint als ein Vorteil dieser Substanz im Vergleich zu Dritt-Generations-Cephalosporinen (Asbel und Levison 2000, Garau et al. 1997). Es ist darüber hinaus auch aktiv gegen viele *P.-aeruginosa*-Isolate wirksam. Keine ausreichende Aktivität besteht gegenüber gramnegativen Anaerobiern der *B.-fragilis*-Gruppe.

Weitere parenterale Cephalosporine mit erweitertem Spektrum, unter anderem Ceftobiprol mit Aktivität gegen MRSA, stehen derzeit vor der Zulassung (Bogdanovich et al. 2005, von Eiff et al. 2005).

Pharmakokinetik: Die Halbwertszeit der parenteralen Cephalosporine liegt zwischen einer (Cefotaxim) und zwei Stunden (Cefepim) mit der Ausnahme von Ceftriaxon mit einer Halbwertszeit von 7–8 Stunden. Entsprechend ist das übliche Dosierungsintervall zwischen 4–8 Stunden mit Ausnahme von Ceftriaxon, das alle 24 Stunden angewendet wird. Bei Niereninsuffizienz ist eine angepasste Verlängerung der Anwendungsintervalle erforderlich, mit Ausnahme von Ceftriaxon. Drittgenerations-Cephalosporine penetrieren besonders gut entzündete und partiell auch nicht entzündete Meningen.

Nebenwirkungen und Interaktionen: Allergische Reaktionen treten in 1–3% der Anwendungen auf; anaphylaktische Reaktionen sind eher selten. Kreuzallergien bei Penicillinallergie sind möglich und erfordern einen allergologischen Ausschluss (insbesondere bei Allergie vom Sofort-Typ). Die von älteren Substanzen bekannte Nephrotoxizität sowie die mit dem Vorhandensein einer NMTT-Seitenkette-assoziierten Blutungskomplikationen wie auch ein Disulfiram-ähnlicher Effekt treten bei den heute noch zugelassenen Cephalosporinen nicht mehr oder nur eingeschränkt oder sehr selten auf. Unter hohen Dosen von Ceftriaxon können Symptome einer Cholezystitis verursacht durch Sludge-Bildung in der Gallenblase auftreten (Ettestad et al. 1995). Dies ist besonders häufig bei Neugeborenen, weshalb in dieser Altersklasse Cefotaxim vorgezogen werden sollte. Alle Cephalosporine können eine reversible, Coombs-positive Serumkrankheit auslösen.

Indikationen und Kontraindikationen: Erst-Generations-Cephalosporine (in Deutschland: Cefazolin) wurden hauptsächlich als Alternativen zu Penicillin bei der Behandlung von Staphylokokken- und Streptokokken-Infektionen sowie zur perioperativen Prophylaxe eingesetzt. Sie sind jedoch hier unter anderem aufgrund pharmakologischer Aspekte faktisch in vielen Fällen durch den Einsatz von Zweit-Generations-Cephalosporinen ersetzt worden. Insgesamt ergeben sich für Cefazolin nur noch wenige Indika-

tionen zur gezielten sowie kaum noch zur kalkulierten Therapie, sodass sein Einsatz nur noch beschränkt ist.

Zweit-Generations-Cephalosporine finden ihren Einsatz bei ambulant erworbener Pneumonie (hier sollte aufgrund des möglichen Vorkommens von Penicillin-minderempfindlichen Pneumokokken üblicherweise eine Tagesdosis von 4,5 g Cefuroxim vorgesehen werden). Darüber hinaus werden sie bei Infektionen des oberen Respirationstraktes, bei Harnwegsinfektionen oder Haut- und Weichteilinfektionen eingesetzt (Nelson 1983). Cefoxitin gehört aufgrund seiner guten Anaerobier-Aktivität zu häufig angewandten Substanzen bei intraabdominalen, intrapelvinen und gynäkologischen Infektionen (häufig in Kombination mit Doxycyclin); zur Behandlung von Haut-Weichteil-Infektionen (Neu 1979b) sollte es jedoch aufgrund der schlechten Staphylokokken-Aktivität nicht mehr angewendet werden. Bei schwerer, z.B. abszedierend-phlegmonöser Infektion, bei nosokomial erworbenen Infektionen oder bei kritisch schwer kranken oder septischen Patienten ist Cefoxitin als Monotherapie nicht indiziert. Dieses Medikament wird außerdem zur chirurgischen Prophylaxe, vor allem in der Kolonchirurgie oder in der Gynäkologie, verwendet. Zweit-Generations-Cephalosporine sollten nicht zur empirischen Therapie von nosokomialen Infektionen oder bakterieller Meningitis verwendet werden.

Nach Beendigung des Patentschutzes sind auch viele Dritt-Generations-Cephalosporine relativ preiswerte Therapiealternativen geworden. Cefotaxim oder Ceftriaxon wird erfolgreich eingesetzt gegen eine Reihe nosokomialer Infektionen durch gramnegative Stäbchenbakterien wie komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen, Pneumonie, Harnwegsinfektionen oder intraabdominelle Infektionen, bei der bakteriellen Meningitis, bei Infektionen mit gramnegativen Erregern mit Resistenz gegenüber Erst- und Zweit-Generations-Cephalosporinen sowie bei schweren (gramnegativen) Infektionen oder beim febrilen neutropenischen Patienten. Bei schweren Infektionen mit dieser Indikation muss jedoch berücksichtigt werden, dass resistente, primär nicht erkannte Subpopulationen insbesondere von *Enterobacter spp.* durch eine Cephalosporin-Monotherapie selektioniert werden können und Infektionen durch solche Erreger daher vorzugsweise in Kombinationstherapie (beispielsweise mit Aminoglykosiden oder Chinolonen) behandelt werden sollten (Marshall und Blair 1999). Darüber hinaus sollten Dritt-Generations-Cephalosporine bei schweren, chronischen, durch nicht sanierbare Wundgebiete (z.B. Verbrennungen), Fremdmaterial (z.B. Gallengangsdrain) oder Gewebnekrosen (z.B. Osteomyelitis) komplizierten Infektionen nur gezielt nach Kenntnis des Antibiotogrammes und unter Überwachung einer potentiellen Resistenzselektion verwendet werden. Eine empirische

Monotherapie mit diesen Substanzen ist bei Vorliegen dieser Infektionen ebenso wie eine Monotherapie bei *Pseudomonas-sp.*-Infektionen nur ausnahmsweise indiziert. Einige dieser Substanzen sind auch zur perioperativen Prophylaxe zugelassen; ihr Einsatz bei dieser Indikation ist jedoch nicht unumstritten.

Cefotaxim als „Basis“-Dritt-Generations-Cephalosporin wird aufgrund der langjährigen Erfahrung im Umgang mit diesem Antibiotikum häufig verwendet. Es hat eine besondere Bedeutung in der Behandlung neonataler Infektionen, da es nicht mit dem Bilirubin-Metabolismus interferiert. Ceftriaxon stellt aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften (6–8 Stunden Plasmahalbwertszeit!) bei einem dem Cefotaxim ähnlichen Spektrum ein Medikament mit spezifischen Anwendungsvorteilen dar. Ceftriaxon kann als das Antibiotikum der Wahl zur empirischen Therapie der Meningitis im Kindesalter aufgrund umfangreicher klinischer Studien betrachtet werden (Schaad et al. 1990). Es ist ebenfalls erfolgreich zur Behandlung neurologischer Manifestationen bei Tertiärstadien einer Borreliose (insbesondere bei ZNS-Affektion) verwendet worden (Dattwyler et al. 1987) und hat eine entsprechende Zulassung. Seine lange Halbwertszeit erlaubt die Durchführung ambulant durchgeführter intravenöser Therapieschemata, so z.B. zur Komplettierung eines Behandlungszyklus bei *S.-viridans*-Endokarditis nach Initialtherapie mit Penicillin G. Ceftazidim wird insbesondere zur Therapie gegen vermutete oder nachgewiesene invasive Infektionen durch *Pseudomonaden* verwendet. Bei dieser Indikation ist in der Regel jedoch auch bei Einsatz von Ceftazidim – wie auch bei Verwendung von Acylpenicillinen – eine Kombinationstherapie (z.B. mit Aminoglykosid) erforderlich. Eine besondere Rolle für das Medikament besteht – neben der Behandlung intensivmedizinischer Pneumonien oder Wundinfektionen – in der Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose, maligner externer Otitis oder von neutropenischen Patienten mit Fieber. Cefepim findet seinen Einsatz aufgrund seines breiten antibakteriellen Spektrums bei Sepsis, schwerer Pneumonie, schwerer Infektion der Harnwege, der Gallenwege und Gallenblase sowie bei Patienten mit Fieber unter Neutropenie, für Kinder auch bei bakterieller Meningitis.

Alle Cephalosporine sind bei bekannter Überempfindlichkeit gegen diese Substanzklasse kontraindiziert; eine eventuelle Kreuzallergie mit Penicillinen ist zu beachten.

Dosierungen: Siehe Tabelle A4-21.

Orale Cephalosporine

Cephalosporine gehören zu den **am häufigsten verschriebenen oralen Antibiotika**, obwohl es keine primären, sondern nur alternative Indikationen gibt. Gründe hierfür

Tab. A4-21 Parenterale Cephalosporine.			
Freiname	Dosierung	Nebenwirkungen	Bemerkungen
Erst-Generations-Cephalosporin			
Cefazolin	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 3–6 g/Tag i.v., • Kinder: 50 (–100) mg/kg KG/Tag i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> • Allergie, Leukopenie, reversibler Anstieg von Transaminasen, potentielle Nephrotoxizität 	<ul style="list-style-type: none"> • „Basis“-Cephalosporin, perioperative Prophylaxe
Zweit-Generations-Cephalosporine			
Cefuroxim	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 1,5–6 g/Tag i.v. • Kinder: 30–100 (–400) mg/kg KG/Tag i.v. • jeweils in 3 (–4) Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Cefazolin, gastro-intestinale Nebenwirkungen 	<ul style="list-style-type: none"> • größere Enterobacteriaceae-Wirksamkeit bei erhaltener Wirksamkeit gegen Staphylokokken und <i>Haemophilus</i>
Cefotiam	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 4–6 g/Tag i.v. • Kinder: 50–100 mg/kg KG/Tag i.v. • jeweils in (2–) 3 Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Cefuroxim 	<ul style="list-style-type: none"> • Indikationen wie Cefuroxim
Cefoxitin	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 6–9 g/Tag i.v. • Kinder: 50–100 mg/kg KG/Tag i.v. • jeweils in 3 Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Cefuroxim 	<ul style="list-style-type: none"> • gegen Staphylokokken schlechter als Cefuroxim, zusätzlich wirksam gegen einen Teil von Bacteroides-Isolaten
Dritt-Generations-Cephalosporine			
Cefotaxim	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: (3–) 6 (–12) g/Tag i.v. • Kinder: 50–100 (–200) mg/kg KG/Tag i.v. • jeweils in 3 Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Cefuroxim 	<ul style="list-style-type: none"> • breite Wirkung gegen Enterobacteriaceae, reduzierte Wirkung gegen Staphylokokken
Ceftriaxon	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 2 (–4) g/Tag i.v. • Kinder: 50 (–100) mg/kg KG/Tag. • Dosierung 1 × tgl.! 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Cefuroxim, zusätzlich „Sludge“-Konkrement-Bildung in Gallenwegen 	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie der Wahl bei bakterieller Meningitis, Neuro-Borreliose
Ceftazidim	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 3–6 (–9) g/Tag i.v. • Kinder: 100–150 mg/Tag i.v. • jeweils in 2–3 Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Cefuroxim 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Cefotaxim, zusätzlich erweitertes Spektrum gegen nosokomiale Nonfermenter (<i>Pseudomonas sp.</i> und <i>Acinetobacter sp.</i>)
Viert-Generations-Cephalosporin			
Cefepim	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren: 4 g/Tag i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Cefuroxim 	<ul style="list-style-type: none"> • besser als Ceftazidim gegen grampositive Kokken, gegen <i>Enterobacter/Citrobacter/Serratia</i> sowie gegen <i>Pseudomonas spp.</i>

liegen unter anderem einerseits in der niedrigeren Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen, andererseits in ihrem besseren Geschmack (wichtig bei Anwendung in der Pädiatrie), jeweils im Vergleich zu oral applizierbaren Penicillin-derivaten.

Wirkpektrum: Der Indikationsbereich der „klassischen“ Cephalosporine (Cephalexin, Cefaclor, Cefadroxil) ist vor allem aufgrund der unzuverlässigen Resistenz gegen *H.-influenzae*- β -Laktamasen begrenzt. Die neueren Zweit-

Generations-Cephalosporine, die aufgrund einer Ester-Bindung enteral resorbierbar sind (Cefuroxim-Axetil), sind dagegen aktiver gegenüber β -Laktamase-positiven *H. influenzae*, *M. catarrhalis* und *N. gonorrhoeae*, gegen viele gramnegative aerobe Erreger sowie gegen *S. aureus* und A- und B-Streptokokken. Ein ähnliches Spektrum hat das Carbacephem Loracarbef. Enteral resorbierbare, in ihrer antibakteriellen Aktivität mit den parenteralen Dritt-Generations-Cephalosporinen vergleichbare Substanzen schlie-

Tab. A4-22 Mögliche Anwendungsgebiete oraler Cephalosporine.

Indikation	Substanz	Bemerkungen
Haut-/Weichteilinfektion	Cephalexin, Cefadroxil, Cefaclor, Cefuroxim-Axetil	S.-aureus- und Streptokokken-Aktivität erforderlich
Streptokokken-Pharyngitis	Cephalexin, Cefadroxil, Cefaclor, Cefuroxim-Axetil	Alternative bei Allergie und zur Compliance-Verbesserung (Kleinkinder!)
Otitis media, Sinusitis	Cefuroxim-Axetil, Loracarbef, Cefpodoxim-Proxetil	Bei Verdacht auf H. influenzae oder Penicillinallergie vom verzögerten Typ. Keine zuverlässige Aktivität von Cefixim/Ceftibuten gegen Pneumokokken und Staphylokokken.
tiefe Atemwegsinfektionen	Cefuroxim-Axetil, Loracarbef, Cefpodoxim-Proxetil	als Bestandteil wechselnder Therapieschemata bei exazerbierter chronisch-obstruktiver Bronchitis
Harnwegsinfektion	Cefixim, Ceftibuten	bei komplizierten Harnwegsinfekten (Anomalie) oder bei Kindern (Fluorchinolone relativ kontraindiziert)

ßen Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil und Ceftibuten ein. Diese Antibiotika weisen eine gute Stabilität gegenüber gramnegativen β -Laktamasen auf, haben jedoch mit Ausnahme von Cefpodoxim-Proxetil keine ausreichende Aktivität gegen Staphylokokken (Jones 1995). Auch die Aktivität gegen *S. pneumoniae* (insbesondere gegen Penicillin-intermediäremmpfindliche oder -resistente Isolate) kann eingeschränkt sein.

Pharmakokinetik: Die Bioverfügbarkeit oraler Cephalosporine ist variierend. Einige Substanzen weisen zudem eine schnelle Ausscheidung (vor allem Cefalexin) auf und müssen daher ausreichend häufig dosiert werden. Cefadroxil sowie die oralen Cephalosporine mit erhöhter β -Laktamase-Resistenz haben eine längere Halbwertszeit. Dosisreduktion ist bei Niereninsuffizienz in der Regel erforderlich.

Nebenwirkungen und Interaktionen: Siehe Abschnitt „parenterale Cephalosporine“.

Indikationen und Kontraindikationen: Hauptanwendungsgebiete der „klassischen“ oralen Cephalosporine (Cephalexin, Cefadroxil) liegen in der Behandlung von Haut- und Weichteilinfektionen, wenn Streptokokken oder Staphylokokken vermutet werden (Tab. A4-22); nicht zur Behandlung polymikrobieller Weichteilinfektionen wie z.B. bei diabetischer Mikroangiopathie, nicht bei Tierbiss-Verletzungen (*P. multocida*). Eine ausreichende Dosierung (d.h. initial 4×1 g/Tag, bei klinischer Besserung Komplettierung mit 4×500 mg/Tag [für Cephalexin]) ist für die Anwendung dieser Substanzen wichtig, da insbesondere ihre Staphylokokken-Aktivität mäßig ist und ihre Ausscheidung schnell erfolgt. Die Oralcephalosporine mit erweitertem Spektrum (vor allem Cefuroxim-Axetil) haben ihr Haupteinsatzgebiet bei Atemwegsinfektionen wie Otitis media, Sinusitis, akuter oder exazerbierter Bronchitis,

Streptokokken-Pharyngitis. Gegenüber den „klassischen“ Cephalosporinen haben diese Substanzen den weiteren Vorteil einer 2-mal täglichen Dosierung. So genannte Dritt-Generations-Oralcephalosporine (Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil, Ceftibuten) können zur Behandlung von Otitis media, Sinusitis, exazerbierter Bronchitis, ambulant erworbener Pneumonie und Harnwegsinfektionen eingesetzt werden; für viele dieser Indikationen stehen jedoch zum Teil kostengünstigere Alternativen zur Verfügung. Ein Vorteil von Ceftibuten ist die tägliche Einmalgabe. Zu beachten ist jedoch, dass Cefixim und Ceftibuten keine zuverlässige Eradikation von Pneumokokken aus dem Mittelohr gewährleisten (Ottolini et al. 1991).

Dosierungen: Siehe Tabelle A4-23.

2.5.3 Aztreonam und Carbapeneme

Aztreonam

Aztreonam ist ein Monobactam mit dem speziellen Wirkungsspektrum Enterobacteriaceae (mit Ausnahme vieler klinischer Isolate von *Citrobacter* und *Enterobacter*) (Johnson und Cunha 1995). Die Aktivität gegen *P. aeruginosa* ist unterschiedlich, aber mit MHK-Werten, die deutlich höher als die von Ceftazidim liegen. *B. cepacia* und *S. maltophilia* sind resistent. Gegen grampositive Erreger ist Aztreonam wirkungslos. Die Substanz weist keine Kreuzallergie mit Penicillinen und Cephalosporinen auf und hat keine anti-koagulatorischen Nebenwirkungen. Aztreonam ist daher eine Alternative zur Behandlung gramnegativer Infektionen bei Patienten mit Penicillin- und Cephalosporin-Allergie sowie in der Schwangerschaft. Darüber hinaus besteht eine Bedeutung von Aztreonam als Kombinationspartner mit anderen β -Laktam-Antibiotika anstelle von Aminoglykosiden in der Behandlung von Infektionen

Tab. A4-23 Oralcephalosporine.			
Freiname	Dosierung	Nebenwirkungen	Bemerkungen
Klassische Oralcephalosporine			
Cefalexin	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 1–4 g/Tag • Kinder 25–100 mg/kg KG/Tag • jeweils in 4 Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> • Allergie, gastrointestinale Nebenwirkungen 	<ul style="list-style-type: none"> • v.a. für leichte bis mittelschwere Infektionen der Haut/Weichteile (insbes. durch <i>S. aureus</i> oder Streptokokken)
Cefadroxil	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 1–2 (–4) g/Tag • Kinder: 30 (–50) mg/kg KG/Tag • jeweils in 2 Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Cephalexin 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Cephalexin, längere Halbwertszeit
Oralcephalosporine mit erhöhter β-Laktamase-Resistenz			
Cefaclor	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 0,75–1,5 (–3) g/Tag • Kinder: 20–30 (–50) mg/kg KG/d • jeweils in 3 Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Cephalexin 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Cephalexin/Cefadroxil
Cefuroxim-Axetil	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 0,5–1,0 g/Tag • Kinder: 20–30 mg/kg KG / Tag • jeweils in 2 Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Cephalexin 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Cefaclor, verbesserte Aktivität gegen <i>S. aureus</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>M. catarrhalis</i>.
Loracarbef	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 0,4–0,8 g/Tag • Kinder: 15–30 mg/kg KG/Tag • jeweils in 2 Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Cephalexin 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Cefuroxim-Axetil
Cefixim	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene 0,2–0,4 g/Tag • Kinder: 8 (–12) mg/kg KG/Tag • jeweils täglich Einmaldosis oder 2 Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Cephalexin 	<ul style="list-style-type: none"> • verbesserte Aktivität gegen Enterobacteriaceae. Keine zuverlässige Staphylokokken-Aktivität.
Cefpodoxim-Proxetil	<ul style="list-style-type: none"> • wie Cefixim 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Cephalexin 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktivität gegen <i>S. aureus</i>, ansonsten wie Cefixim
Ceftibuten	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 1 \times 0,4 g/Tag • Kinder: 1 \times 9 mg/kg KG/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Cephalexin 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Cefixim

durch *Pseudomonas aeruginosa* (nicht jedoch durch andere gramnegative Erreger). Schließlich ist möglicherweise das Auftreten von C.-difficile-Kolitiden unter Aztreonam seltener als unter Dritt-Generations-Cephalosporinen.

Dosierung: Erwachsene 2–4 (–8) g/Tag, Kinder 90 mg/kg KG/Tag; jeweils in 3 (–4) Einzeldosen i.m. oder i.v.

Carbapeneme

Von den zugelassenen β -Laktam-Antibiotika sind Carbapeneme die Substanzgruppe mit dem **breitesten antimikrobiellen Spektrum** (Cometta und Glauser 1996, Norrby 1995). Drei Substanzen sind in Deutschland gegenwärtig zugelassen: Imipenem (Balfour et al. 1996; in fixer Kombination mit dem Enzym-Inhibitor Cilastatin), Meropenem (Wiseman et al. 1995) und Ertapenem (Keating und Perry 2005). Cilastatin verhindert die Öffnung des β -Laktam-Ringes von Imipenem durch Dehydropeptidase-I (DHP-I, durch Zellen des renalen Bürstensaumes produziertes

Enzym), während Meropenem sowie Ertapenem gegenüber diesem Enzym stabil sind. Gegenwärtige Entwicklungen für Carbapeneme schließen DHP-I-stabile Substanzen mit geringen neurologischen Nebeneffekten, verlängerter Halbwertszeit, oraler Absorbierbarkeit und Abwesenheit von Kreuzresistenz gegenüber den bisherigen Substanzen Imipenem und Meropenem (unter anderem mit Aktivität gegen MRSA und Penicillin-resistente *S. pneumoniae*) ein. Zu diesen, derzeit in Phase III befindlichen Substanzen, gehören unter anderem die oralen Carbapeneme Faropenem (Hamilton-Miller 2003) und Tebipenem (Kobayashi et al. 2005) sowie Doripenem, ein neues Carbapenem mit erhöhter P.-aeruginosa-Aktivität (Anonymous 2003). Auch Kombinationsmoleküle bestehend aus einem Carbapenem und einem Fluorchinolon sind in der Entwicklung.

Wirkpektrum: Das antibakterielle Spektrum von Imipenem und Meropenem ist ähnlich und schließt neben den

meisten anderen grampositiven Erregern Penicillinase-produzierende Staphylokokken, Penicillin-resistente Pneumokokken und Enterokokken (mit Ausnahme Penicillin-resistenter *E. faecium*) ein. Die meisten Enterobacteriaceae, auch ESBL-Isolate und ein hoher Prozentsatz von *P. aeruginosa* weisen Empfindlichkeit gegenüber Imipenem und Meropenem auf, dagegen sind *S. maltophilia* und *B. cepacia* häufig resistent. Diese Substanzen haben eine exzellente Aktivität gegenüber Anaerobiern einschließlich der B.-fragilis-Gruppe. Imipenem ist ein ausgeprägter β -Laktamase-Induktor; dies wird jedoch durch die hohe intrinsische β -Laktamase-Resistenz der Substanz antagonisiert. Eine besondere Bedeutung haben Imipenem und Meropenem in der Behandlung nosokomialer Infektionen durch *Enterobacter* und *Acinetobacter*, bei Nokardiosen sowie zur Behandlung von invasiven Infektionen durch *Actinomyces spp.* (hier unter anderem aufgrund der exzellenten Aktivität gegenüber der nahezu ausnahmslos vorhandenen anaeroben Begleitflora).

Ertapenem hat ein schmaleres Spektrum als Imipenem oder Meropenem (Keating und Perry 2005, Livermore et al. 2001). Gute Aktivität besteht gegen grampositive aerobe Erreger bei allerdings fehlender Aktivität gegen *E. faecalis*. Ertapenem hat eine exzellente Aktivität gegen die meisten Enterobacteriaceae, darunter auch gegen Enterobacter- und Citrobacter-Isolate, sowie eine höhere Aktivität als Imipenem und Meropenem gegen langsam wachsende gramnegative Bakterien und *Moraxella*; im Vergleich zu Imipenem hat es jedoch wenig oder keine Aktivität gegen *Pseudomonas spp.* oder *Acinetobacter spp.* Ertapenem hat eine mit den anderen Carbapenemen vergleichbare gute Aktivität gegen Anaerobier.

Pharmakokinetik: Die derzeit zugelassenen Carbapeneme müssen parenteral appliziert werden. Die Ausscheidung erfolgt primär renal, Dosisadaptation ist erforderlich bei Niereninsuffizienz. Hämodialyse entfernt die Substanzen. Imipenem und Meropenem haben eine Halbwertszeit von ca. einer Stunde, während Ertapenem eine Halbwertszeit von ca. vier Stunden aufweist (ermöglicht Einmaldosierung pro Tag).

Nebenwirkungen und Interaktionen: Die Haupt-Nebenwirkung von Carbapenemen besteht im Auftreten biologischer Nebenwirkungen bei verlängerter Therapiedauer, hier insbesondere der Selektion multiresistenter Erreger und insbesondere von Pilzen (z.B. Fungämie durch Sprosspilze). Weitere substanzbedingte Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen (relativ häufige Kreuzreaktion bei Penicillinallergie!) und zerebrale Krampfanfälle bei der Verwendung von Imipenem/Cilastatin (Dosis- und Prädispositions-abhängig), die auf den Cilastatin-Anteil zurückzuführen sind.

Indikationen und Kontraindikationen: Im klinischen Einsatz sind Imipenem und Meropenem geeignet zur gezielten Therapie von

- Infektionen mit resistenten Erregern (zur Behandlung von *P. aeruginosa* möglichst nur in Kombination mit einem Aminoglykosid oder einem Fluorchinolon)
- zur initialen kalkulierten Therapie nosokomialer abdominaler oder pulmonaler Infektionen
- bei schweren polymikrobiellen Infektionen (z.B. akutnekrotisierender Pankreatitis)
- bei schweren Weichteilinfektionen ohne Erregernachweis (z.B. bei perirektaler Cellulitis beim immunsupprimierten Patienten)
- zur kalkulierten Behandlung tiefer, Extremität-gefährdender Infektionen bei Patienten mit peripherer Vasculopathie (unter anderem beim „diabetischen Fuß“) sowie
- Meropenem zur initialen Therapie von Hirnabszessen.

Der Indikationsbereich von Ertapenem besteht in intraabdominellen Infektionen, ambulant erworbenen Pneumonien und akuten gynäkologischen Infektionen. Da für diese Indikationen auch andere, zum Teil deutlich preiswertere Substanzen im Einsatz sind, ist der klinische Stellenwert zur kalkulierten Therapie noch nicht sicher etabliert (Anonymous 2002a), langes Dosierungsintervall und Wirkungsspektrum machen die Substanz jedoch zu einer wichtigen Behandlungsoption für die klinische Therapie komplizierter, ambulant erworbener Infektionen (Keating und Perry 2005) sowie zur gezielten Therapie gegen resistente Erreger (vor allem Enterobacteriaceae). Resistenzprobleme auch gegen Carbapeneme – inklusive ESBL-Bildner – sind im Vormarsch (Livermore 2005a), daher ist insgesamt ein rationaler Umgang mit den derzeit verfügbaren Carbapenemen von ganz besonderer Bedeutung für den Erhalt der Aktivität dieser Wirkstoffklasse.

Dosierungen: Siehe Tabelle A4-24.

Tab. A4-24 Dosierung der Carbapeneme.	
Freiname	Dosierung
Imipenem/ Cilastatin	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 2,0–4,0 g/Tag • Kinder: 40–60 mg/kg KG (maximal 2 g) • jeweils in 4 Einzeldosen i.v.
Meropenem	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 1,5–3,0 g/Tag • Kinder: 10–20 mg/kg KG/Tag • jeweils in 3 Einzeldosen i.v.
Ertapenem	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 1,0 g/Tag

3 Glykopeptide und Lipopeptide

3.1 Allgemeine Charakterisierung

Die Glykopeptide sind Substanzen mit Wirkung gegen die meisten grampositiven, jedoch fehlender Aktivität gegen gramnegative Erreger. Zwei Substanzen, Vancomycin (Cunha 1995) und Teicoplanin (Shea und Cunha 1995, Trautmann et al. 1994), sind zurzeit zugelassen, weitere (unter anderem Dalbavancin, Malabarba und Goldstein 2005, und Telavancin) befinden sich in Entwicklung. Oritavancin (Guay 2004, Harland et al. 1998, Kaatz et al. 1998) ist ein Glykopeptid mit bakterizider Aktivität gegen MRSA sowie gegen Vancomycin-empfindliche und -resistente Enterokokken und gegenwärtig in Phase III-Studien. Daptomycin ist ein bereits in den 1980er Jahren charakterisiertes Lipopeptid (Fass und Helse 1986, Knapp und Washington 1996), das in den USA bereits 2003 und in Europa seit 2006 zur Behandlung von komplizierten Haut-/Weichteilinfektionen zugelassen worden ist.

3.1.1 Struktur

Glykopeptide sind komplexe lösliche hochmolekulare Substanzen mit Molekulargewichten von 1450–1900 Dalton. Lipopeptide sind zyklische Peptide, die mit einem Fettsäurerest verestert sind.

3.1.2 Wirkmechanismus

Die Hauptwirkung der Glykopeptide besteht in einer Hemmung der Zellwandsynthese durch Komplexbildung mit dem D-Alanyl-D-Alanin-Molekül, das in eine „Tasche“ innerhalb des Vancomycin-Moleküls passt. Darüber hinaus haben Glykopeptide weitere Wirkungen auf die Transglykosilierung des Kohlenhydrat-Grundgerüsts der Zellwand und Wirkungen auf die Protoplasten-Zellmembran. Glykopeptide entwickeln einen bakteriziden Effekt unmittelbar nach schneller und irreversibler Interaktion mit Mikroorganismen, weisen allerdings insgesamt eine deutlich langsamere Abtötungskinetik als β -Laktam-Antibiotika auf. Sie haben einen mäßigen postantibiotischen Effekt.

Der Effekt von Daptomycin beruht auf einer Bindung von Calcium an der Zytoplasma-Membran mit nachfolgender Modifizierung des Membranpotentials, Ruptur der Zellmembran und Absterben der Bakterienzelle und ist damit unterschiedlich zu bisher beschriebenen Wirkmechanismen. Weitere beschriebene Wirkmechanismen bestehen in einer Hemmung der Zellwandsynthese sowie Interferenz mit der Lipoteichonsäure-Synthese. In vitro-Synergismus

zwischen Daptomycin und β -Laktam-Antibiotika (Oxacillin, β -Laktamase-Inhibitor-Kombinationen) gegen MRSA (Rand und Houck 2004a) sowie mit Rifampicin und Ampicillin gegen Vancomycin-resistente Enterokokken (Rand und Houck 2004b) ist beobachtet worden; die In vivo-Bedeutung ist jedoch derzeit noch unklar.

3.1.3 Resistenzmechanismen

β -Laktam-Antibiotika und Glykopeptide haben einen unterschiedlichen Wirkmechanismus und entsprechend keine Kreuzresistenz. Daher liegt die besondere Rolle von Glykopeptid-Antibiotika im Einsatz gegen grampositive Erreger, deren Resistenz gegen β -Laktam-Antibiotika durch Penicillin-bindende Proteine (= Zellwand-Synthesemoleküle) mit niedriger Affinität gegen β -Laktame vermittelt wird. Seit einigen Jahren werden jedoch zunehmend Resistenzen auch gegen die früher uneingeschränkt wirksamen Glykopeptide beobachtet. Neben intrinsisch resistenten, jedoch wenig virulenten Erregern wie *Pediococcus* und *Leukonostoc* sowie bestimmten Enterokokken-Spezies (unter anderem *E. casseliflavus* und *E. gallinarum*), ist vor allem eine Resistenzbildung von *E. faecium*, seltener *E. faecalis*, zu beobachten. Die Prävalenz ist besonders hoch in bestimmten Krankenhäusern und Intensivstationen in Nordamerika, wird jedoch auch häufiger in europäischen Ländern. Ausbrüche mit Vancomycin-resistenten Enterokokken haben auch in Deutschland in jüngster Zeit Anlass zu erheblicher Besorgnis gegeben (Anonymous 2006). Weitere Beobachtungen aus Japan und den USA belegen darüber hinaus, dass auch *S. aureus* mit reduzierter Vancomycin-Empfindlichkeit (MHK 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$) nachweisbar sind (Hanaki et al. 1998, Hiramatsu et al. 1997); diese sind aber derzeit in Europa noch selten (Witte 2004). Schließlich sind in den USA in 2002 die ersten Isolate Vancomycin-resistenter *S.-aureus*-Stämme (MHK > 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$) bei Patienten isoliert worden, die das van A-Gen (s.u.) aus *E. faecium* beinhalten (Anonymous 2002b, Anonymous 2002c).

Bei Enterokokken vermitteln drei Gene drei unterschiedliche Resistenztypen (Arthur et al. 1996). Van A ist der häufigste Resistenzmechanismus, vermittelt eine hohe Resistenz gegenüber Vancomycin und Teicoplanin und kann Plasmid-kodiert vorliegen. Van A ist Teil eines Genclusters, das die Herstellung eines atypischen Pentapeptids anstelle des D-Alanyl-D-Alanin-Zellwandvorläufers mit niedriger Vancomycin-Affinität vermittelt. Van B-Resistenz, die durch ein zytoplasmatisches Protein vermittelt wird, führt zu Vancomycin-Resistenz, jedoch nicht zu Teicoplanin-Resistenz. Van C-Resistenz ist konstitutiv exprimiert und vermittelt niedrige Vancomycin-, jedoch nicht Teicoplanin-Resistenz.

Daptomycin weist offensichtlich ein sehr niedriges Resistenzpotential auf; eine Resistenzentwicklung ist jedoch auch in vivo bereits für Staphylokokken (Marty et al. 2006) und Enterokokken (Lewis et al. 2005) beschrieben worden.

3.1.4 Wirkspektrum

Vancomycin ist aktiv gegen nahezu alle medizinisch bedeutsamen grampositiven aeroben und anaeroben Erreger inklusive Methicillin-resistenter und Methicillin-empfindlicher *S. aureus* und Koagulase-negativer Staphylokokken. Teicoplanin zeigt gegen empfindliche Erreger, vor allem gegen Enterokokken, eine etwas höhere Aktivität als Vancomycin, bei Koagulase-negativen Staphylokokken kommen jedoch Teicoplanin-resistente Stämme häufiger vor. Primäre Therapieversager bei Teicoplanin-Therapie invasiver Staphylokokken-Infektionen sind zahlreich beschrieben (Chambers 1997b) und zum Teil auf zu niedrige Dosierung bei Einführung des Medikamentes zurückzuführen – die Dosierungsempfehlungen bei invasiven Staphylokokken-Infektionen (Endokarditis) liegen zum Teil deutlich über den in Deutschland zugelassenen Dosierungen (Tab. A4-25). Darüber hinaus besteht Wirksamkeit gegenüber Streptokokken, einschließlich der anaeroben und mikroaerophilen Spezies, Penicillin-resistente und -empfindliche Pneumokokken, *Corynebacterium sp.* (inklusive *C. jeikeium*), Clostridien, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus sp.* und Aktinomyzeten. Enterokokken (insbesondere *E. faecium*) werden nur bei hohen Glykopeptid-Konzentrationen (bis zu 100 µg/mL) abgetötet, die synergistische Kombination von Vancomycin und Gentamicin ermöglicht jedoch eine Bakterizidie auch bei therapeutischen Serumspiegeln. Viele Isolate von *Pedococcus* und *Leukonostoc* weisen eine intrinsische Vancomycin-Resistenz auf, und Van C-Resistenz besteht bei den meisten Isolaten von *E. gallinarum* und *E. casseliflavus*.

Einige gramnegative Kokken (inklusive Isolate von *N. gonorrhoeae* und *N. meningitidis*) zeigen eine In vitro-Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin und Teicoplanin. Oritavancin weist eine gute In vitro-Aktivität gegen Vancomycin-empfindliche Erreger auf, ist darüber hinaus jedoch auch gegenüber Van A *E. faecium* (MHK₉₀ = 4 µg/mL), *Leukonostoc*, *Pedococcus* und *Erysipelothrix* sowie gegen Vancomycin-intermediär empfindliche *S. aureus* aktiv (Garcia-Garrote et al. 1998, Jones et al. 1997).

Auch Daptomycin ist aktiv gegen grampositive Kokken inklusive Vancomycin-resistente Enterokokken mit einer MHK von 1 µg/mL für *S. aureus* (inklusive Vancomycin intermediär-empfindliche *S. aureus* und von 2 µg/mL für Enterokokken; Rybak et al. 1998). Es ist nicht aktiv gegen gramnegative Erreger.

3.1.5 Pharmakokinetik

Zur systemischen Therapie müssen Glykopeptide parenteral verabreicht werden, nur Teicoplanin kann auch i.m. appliziert werden. Maximale Serumspiegel von Vancomycin und Teicoplanin von bis zu 50 µg/mL werden erzielt. Die Halbwertszeit von Vancomycin beträgt 6–8 Stunden, die von Teicoplanin ist mit ca. 100 Stunden deutlich länger. Beide Glykopeptide werden nahezu ausschließlich renal eliminiert und eine Dosisanpassung muss in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance durch Intervallverlängerung oder Reduktion der Einzeldosis durchgeführt werden. Bei dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz wird Vancomycin 1-mal/Woche (1 g i.v.) appliziert. Vancomycin-Tal Spiegel betragen 5–12 µg/mL (Teicoplanin: 5–7 µg/mL). Signifikante Stuhlkonzentrationen von Vancomycin (1–9 mg/mL) werden nach oraler Vancomycin-Gabe (4 × 0,5 g tgl.) erreicht; nach i.v. Gabe ist die Substanz im Stuhl jedoch nicht nachweisbar. Vancomycin und Teicoplanin sind in

Tab. A4-25 Dosierung der Glykopeptide.

Freiname	Dosierungen		
Vancomycin	Erwachsene: 2 g/Tag in 2–4 Einzeldosen Kinder: 40 mg/kg KG/Tag in 2 Einzeldosen		
Teicoplanin	Erwachsene: schwere <i>S.-aureus</i> -Infektionen (Endokarditis)		Rote Liste 2005
	nach Gilbert et al. (1998)	nach Chambers (1997b), Fortun et al. (1995)	
	Initial 12 mg/kg KG/12 stdl. für 3 Dosen, anschl. 12 mg/kg KG/Tag (Talspiegel > 20 µg/mL)	20 mg/kg/Tag für 3 Tage, anschl. 12 mg/kg KG/Tag für 4 Tage, anschl. 7 mg/kg KG/Tag	max. 800 mg/Tag für bis zu 4 Tagen, anschl. 400 mg/Tag
	Kinder: 10 mg/kg KG, initial 12 stdl. für 3 Dosen, dann 24 stdl.		
Daptomycin	Erwachsene: 4 mg/kg KG/Tag Einzeldosierung		

Gewebe, Pleura, Perikard, Synovia und Aszites sowie in den meisten Geweben in bakterizider Konzentration nachweisbar. Therapeutische Liquor-Spiegel können nur bei entzündeten Meningen und empfindlichen Erregern (z.B. Pneumokokken) erzielt werden ($< 1-7 \mu\text{g/mL}$). Verglichen mit β -Laktam-Antibiotika weisen Glykopeptide eine langsamere Abtötungskinetik auf, was insbesondere bei der Behandlung invasiver, raschprogressiver Infektionen (Endokarditis, Osteomyelitis, Pneumonie, Weichteilinfektionen) durch hochvirulente Erreger wie *S. aureus* eine erhebliche klinische Bedeutung haben kann. Diese Tatsache bedingt die besondere **nosokomiale Bedeutung** Methicillin-resistenter *S. aureus*, deren Therapie mit Glykopeptiden nicht nur relativ nebenwirkungsreich (im Vergleich mit β -Laktam-Antibiotika), sondern häufig auch mit einem höheren Anteil primärer oder sekundärer klinischer Therapieversager assoziiert ist. Dies trifft noch stärker für Teicoplanin zu (Dosisproblem!).

Erste Studien zu einer Vancomycin-Hochdosis-Therapie, als kontinuierliche Infusion appliziert, weisen darauf hin, dass gerade bei komplizierter Infektion wie Osteomyelitis eine erhöhte Dosis (40 mg/kg KG/Tag) von Vancomycin in dieser Anwendungsform nicht nur besser verträglich, sondern auch mit einem besseren Therapieergebnis assoziiert sein kann als eine Standarddosierung (Blot 2005, Boffi et al. 2004, Byl et al. 2003).

Auch Daptomycin wird überwiegend renal ausgeschieden; eine Verlängerung des Dosierungsintervalles ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von $< 30 \text{ ml/min}$ erforderlich (4 mg/kg KG alle 48 Stunden).

Dalbavancin (zurzeit in klinischer Erprobung) zeichnet sich durch eine extrem lange Halbwertszeit ($T_{1/2}$ ca. 2 Wochen) aus, die eine Anwendung $1 \times$ pro Woche erlauben könnte.

3.1.6 Nebenwirkung und Interaktionen

Eine wichtige unerwünschte Wirkung von Vancomycin ist das „Red man“-Syndrom, eine durch infusionsassoziierte Hyperosmolarität und nicht immunologisch bedingte, durch Histamin-Ausschüttung vermittelte Reaktion, welche von echten allergischen Reaktionen (Hautausschläge, Bronchospasmus) zu unterscheiden ist. Diese Unverträglichkeit lässt sich durch eine verlängerte Infusionsdauer (> 2 Stunden) häufig vermeiden. Nephrotoxizität und Oto-toxizität sind ohne gleichzeitige Gabe von z.B. Aminoglykosiden sehr selten; die früher routinemäßig empfohlene Bestimmung von Serumspiegeln ist heute nur noch bei längerer Therapie bei Niereninsuffizienz oder gleichzeitiger Anwendung anderer nephrotoxischer Medikamente indiziert (Moellering 1994). Weitere Nebenwirkungen sind

Neutropenie und Phlebitis bei peripherer Infusion. Teicoplanin ist besser verträglich als Vancomycin (keine Thrombophlebitis, kein „Red man“-Syndrom; Davey und Williams 1991). Es bestehen keine nennenswerten Interaktionen mit anderen Pharmaka.

Unerwünschte Wirkungen von Daptomycin bestehen in einer toxischen Wirkung auf die Skelettmuskulatur, die sich durch klinische Beschwerden (Myalgien) manifestieren kann, sich aber auch allein durch einen Kreatinkinase-Anstieg ohne klinische Beschwerden manifestieren kann (Carpenter und Chambers 2004). Notwendig sind entsprechende klinische Fragen und regelmäßige Kontrolle der Kreatinkinase. Sehr seltene Fälle von Rhabdomyolyse sind nach klinischer Zulassung in den USA beobachtet worden; diese Fälle waren mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder gleichzeitiger Anwendung von Statinen assoziiert. Entsprechende besondere Vorsicht ist hier geboten. Die Anwendung von Daptomycin sollte durch langsame Infusion über minimal eine halbe Stunde erfolgen. Relevante Wechselwirkungen mit anderen Substanzen sind bei der Anwendung von Daptomycin nicht zu erwarten; allerdings sollte die konkomitante Gabe von Medikamenten, die Myopathien auslösen können, nur mit besonderer Vorsicht erfolgen.

3.1.7 Indikation und Kontraindikationen

Die wichtigsten Indikationen zur Glykopeptid-Therapie sind schwere Infektionen durch **β -Laktam-resistente grampositive Mikroorganismen** (Methicillin-resistente *S. aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken, Penicillin-resistente Enterokokken, Corynebakterien sowie Penicillin-hochresistente Pneumokokken) oder Infektionen mit grampositiven Erregern beim β -Laktam-allergischen Patienten. Insbesondere intravaskuläre Infektionen (Endokarditis, Gefäßprothesen, Schrittmacher, implantierte Katheter), ZNS-Infektionen (Pneumokokken-Meningitis) oder Liquor-Ableitungs-Shunt-Infektionen, primäre oder postoperative Wundinfektionen, orthopädische (Implantat-) Infektionen, Infektionen beim immunkompromittierten Patienten und Infektionen von Peritonealdialyse-Shunts gehören zum Indikationsgebiet. In vielen Fällen ist die synergistische Gabe von Aminoglykosiden und auch von Rifampicin bei empfindlichen Erregern angezeigt. Darüber hinaus ist die (orale) Gabe von Vancomycin angezeigt zur Behandlung einer Antibiotika-assoziierten Kolitis, die gegenüber Metronidazol therapierefraktär (primärer Therapieversager, mehrfaches Rezidiv) ist. Schließlich kann die Gabe von Glykopeptiden bei Allergie zur Endokarditis-Prävention von Risikopatienten sowie *im Ausnahmefall* zur perioperativen Prophylaxe (kardiochirurgischer oder ortho-

pädischer Implantateinsatz in Einrichtungen mit hoher Rate Methicillin-resistenter *S. aureus*) indiziert sein.

Für Daptomycin besteht eine Zulassung zur Behandlung von Haut-/Weichteilinfektionen vor (Arbeit et al. 2004). Daptomycin hat auch ein vielversprechendes Potential zur Behandlung von endovaskulären Infektionen durch grampositive Kokken (Segreti et al. 2006); publizierte Daten hierzu stehen jedoch derzeit hauptsächlich für experimentelle Infektionen zur Verfügung (Sakoulas et al. 2003).

Glykopeptide sind kontraindiziert bei vorbestehenden Störungen des Vestibular- oder Cochlear-Organen und dürfen in der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden (Vancomycin: Gr. 5; Teicoplanin: Gr. 4).

3.2 Dosierungen

Siehe Tabelle A4-25.

4 Aminoglykoside

4.1 Allgemeine Charakterisierung

Aminoglykoside sind aufgrund ihrer bakteriziden Wirkung gegen gramnegative Erreger inklusive *P. aeruginosa* sowie ihrer tuberkulostatischen Wirkung seit der Einführung von Streptomycin Mitte der 1940er Jahre eine wichtige Gruppe von Antiinfektiva zur systemischen und lokalen Therapie (Pancoast 1988). Für Routineanwendungen werden heute Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin und Amikacin verwendet. Die aufgrund der dosisabhängigen Toxizität **geringe therapeutische Breite** limitiert jedoch ihre Anwendung zunehmend, da heute weniger toxische Antibiotika mit vergleichbarem Spektrum verfügbar sind. Neuentwicklungen sind aus den letzten Jahren nicht bekannt (Lortholary et al. 1995).

4.1.1 Struktur

Aminoglykoside sind Aminoalkohole, die mit zwei Aminozuckern glykosidisch verbunden sind. Der Aminoalkohol besteht hierbei entweder aus Streptidin (in Streptomycin) oder aus 2-Desoxystreptamin (in den meisten anderen Aminoglykosiden). Die verschiedenen Aminoglykoside differieren hierbei durch die Zahl und Zusammensetzung der Aminozucker. Die aus Streptomyces-Arten isolierten Aminoglykoside werden in der Schreibweise durch die Endung

„-mycin“ gekennzeichnet, während die aus Micromonospora-Arten isolierten Aminoglykoside die Endung „-micin“ tragen.

4.1.2 Wirkmechanismen

Die Hauptwirkung der Aminoglykoside besteht in einer irreversiblen Bindung im Bereich der Kontaktfläche zwischen der größeren und der kleineren ribosomalen Einheit. Als Resultat dieser Bindung entstehen einerseits eine **Hemmung der Proteinbiosynthese** und andererseits eine **Synthese nichtfunktioneller Proteine** durch Ungenauigkeit in der Translation der genetischen Information. Diese beiden Hauptwirkungen und mögliche weitere, bisher nicht sicher geklärte Mechanismen resultieren in einem überwiegend bakteriziden Effekt. Aminoglykoside müssen von der Bakterienzelle in einem vom elektrochemischen Membrangradienten abhängigen Prozess aktiv aufgenommen werden, wobei eine Herabsetzung des Gradienten durch saures oder anaerobes Milieu (Abszess!) die Aufnahme mindert.

4.1.3 Resistenzmechanismen

Die Aminoglykosid-Resistenz kann durch drei Mechanismen erfolgen, nämlich ribosomale Resistenz, ineffektiver Transport oder enzymatische Modifikation des Aminoglykosides, welches den wichtigsten Resistenzmechanismus darstellt. In diesem Fall wird das Molekül durch Konjugation mit einer Acetylgruppe, einer Adenylgruppe oder einer Phosphorylgruppe modifiziert und dadurch inaktiviert. Diese Modifikation erfolgt durch Plasmid-kodierte Expression bakterieller Adenyl-, Acetyl- oder Phosphoryltransferasen, die spezifisch die Addition einer der obigen Gruppen an eine spezifische Position in einem oder mehreren Aminoglykosid-Molekülen katalysieren. Amikacin weist hierbei aufgrund der Tatsache, dass es nur an einer Stelle modifiziert werden kann, das breiteste antibakterielle Spektrum auf.

4.1.4 Wirkspektrum

Aminoglykoside zeigen gute Aktivität insbesondere gegen Enterobacteriaceae und gegen viele nosokomiale gramnegative Erreger, insbesondere gegen viele Stämme von *P. aeruginosa*. Grampositive aerobe Erreger (Staphylokokken, vergärende Streptokokken) werden ebenfalls erfasst, müssen jedoch in Kombination (mit einem β -Laktam oder Glykopeptid) behandelt werden. Viele Enterokokken weisen eine intrinsisch verminderte Aminoglykosid-Empfindlichkeit auf, können jedoch durch eine synergistische Aminoglyko-

sid/Penicillin-Kombination abgetötet werden unter der Voraussetzung, dass keine hochgradige Aminoglykosid-Resistenz besteht. Die Unempfindlichkeit gegen Adenyltransferasen lässt Netilmicin gegen einige Gentamicin-resistente Enterobacteriaceae wirksam sein, während Tobramycin einen etwas höheren Anteil empfindlicher Pseudomonaden als Gentamicin aufweist. Das gegen enzymatische Inaktivierung widerstandsfähigste Amikacin hat die breiteste Aktivität gegen Enterobacteriaceae und nichtfermentierende gramnegative Stäbchen. Die klinische Effizienz von Gentamicin, Tobramycin, Amikacin und Netilmicin gegen empfindliche Erreger ist äquivalent, Streptomycin ist jedoch besonders wirksam gegen *M. tuberculosis*, *F. tularensis* und *Y. pestis*, und Amikacin ist gegen viele atypische Mykobakterien wirksam. Die gegenüber Gentamicin, Tobramycin und Netilmicin deutlich niedrigere spezifische Aktivität von Amikacin muss durch Gabe höherer Dosen kompensiert werden, was wegen niedrigerer Toxizität möglich ist.

4.1.5 Pharmakokinetik

Bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz oder beim älteren Patienten muss eine individuelle Dosisanpassung auf der Basis der geschätzten oder bestimmten Kreatinin-Clearance vorgenommen werden. Die kürzestmögliche Therapiedauer sollte durch ein bereits bei Beginn festgelegtes Therapieende angeordnet werden. Inzwischen hat das Konzept einer täglichen Einmalgabe breite klinische Anwendung gefunden. Dieses Konzept beruht auf dem ausgeprägten „postantibiotischen Effekt“ der Aminoglykoside, d.h., dass im Unterschied z.B. zu β -Laktam-Antibiotika eine persistierende Suppression bakteriellen Wachstums auch Stunden nach Absinken des Serumspiegels unterhalb der MHK nachweisbar ist (Craig und Ebert 1990). Hinzu kommt eine von der Höhe des Antibiotika-Spitzenpiegels abhängige Abtötungskinetik sowie klinische und experimentelle Hinweise auf eine erniedrigte Nephro- und Ototoxizität nach Einmalgabe, die eine tägliche Einmaldosierung erlauben (Barza et al. 1996, Hatala et al. 1996, Urban und Craig 1997), *nicht* jedoch zur Erzielung eines Synergismus bei Enterokokken-Endokarditis (Carbon 1990). Die Antibiotika-Spiegelbestimmung, die bei konventioneller Applikationsform in allen Fällen einer vorbestehenden oder unter Therapie auftretenden Nierenfunktionseinschränkung sowohl als Spitzen- als insbesondere auch als Talspiegelbestimmung durchgeführt werden sollte, ist unter Einmalgabe jedoch schwierig zu interpretieren. Dennoch erfordert auch die Einmalgabe eine Nierenfunktions-abhängige Dosisanpassung.

4.1.6 Nebenwirkungen und Interaktionen

Das Hauptrisiko in der Anwendung von Aminoglykosiden besteht in ihrer geringen therapeutischen Breite. Aminoglykoside weisen, anders als z.B. β -Laktam-Antibiotika, eine erhebliche intrinsische Toxizität auf. Hier steht in der Häufigkeit die Nephrotoxizität im Vordergrund, die jedoch in der Regel nach Absetzen der Therapie weitgehend oder vollständig reversibel ist. Die Gefahr der Nephrotoxizität wird durch gleichzeitige Anwendung von Schleifendiuretika (Furosemid) sowie anderen potentiell nephrotoxischen Medikamenten (Vancomycin, Amphotericin B, Cyclosporin) oder Hypotension erhöht. Insgesamt sind für die Entwicklung einer Nephropathie wohl eher die kumulative Dosis, Therapiedauer und Serum-Talspiegel als der kurzfristig erreichte Spitzenspiegel ausschlaggebend. Besonders problematisch an der Aminoglykosid-induzierten Nephropathie ist die rein renale Ausscheidung dieser Substanzen, die bei Auftreten einer Nierenfunktionseinschränkung (typischerweise Schädigung der proximalen Tubuli) zu erhöhten Serumspiegeln und damit zu einer erhöhten Toxizität führt. Im Gegensatz zur Nephrotoxizität ist die Ototoxizität häufig irreversibel und kann entweder eine cochleäre, eine vestibuläre oder eine Kombination aus beiden Schädigungsformen beinhalten. Weitere Nebenwirkungen beinhalten eine seltene, reversible neuromuskuläre Paralyse sowie Allergien, die sich einerseits im blutbildenden System oder kutan manifestieren kann. Zusammenfassend sollten Aminoglykoside nur unter **klarer Definition von Behandlungsziel und -dauer** angewendet werden und nach längerer Behandlungsdauer (> 5 Tage) entweder durch weniger toxische Alternativen ersetzt oder ihre Anwendung nur unter strenger Kontrolle der Nierenfunktionswerte, bei langfristiger Therapie (z.B. Enterokokken-Endokarditis) auch unter audiologischer Funktionsprüfung fortgeführt werden.

4.1.7 Indikationen und Kontraindikationen

Praktisch sind Aminoglykoside nur in bestimmten Situationen als Medikamente erster Wahl anzusehen. Zu diesen zählt ein erzielbarer synergistischer Effekt bei endovaskulären Infektionen, die durch Enterokokken, vergrünende Streptokokken oder Staphylokokken verursacht werden. Darüber hinaus wird ein Synergismus bei schweren gramnegativen Infektionen (z.B. durch *P. aeruginosa* oder durch *E. cloacae*) erzielt; hier kann die kombinierte Gabe mit einem β -Laktam-Antibiotikum auch angewendet werden, um eine Selektion resistenter Erreger zu vermeiden. Die Verwendung der Aminoglykoside ist durch die Einführung neuer Antibiotika mit breitem Spektrum und niedriger

Tab. A4-26 Aminoglykoside.

Freiname	Indikation	Dosierung	Serumspiegel (in µg/mL)
Streptomycin	Tuberkulose, Tularämie, Brucellose, Pest. Reserve zur synergistischen Kombination	7,5 mg/kg KG/12 stdl., max. 1 g/Tag	
		Einmaldosierung bei Tbc: 1,0 g i.m. oder i.v./Tag	
Neomycin	Suppression intestinaler Flora: präoperativ und bei Leberkoma	1 g (–2 g) p.o. 4-stdl. für 1–3 Tage (präoperativ) bzw. bis zu 10 Tage (Leberkoma)	nur orale Therapie
Gentamicin	Routine-Aminoglykosid	initial 2 mg/kg KG, anschl. 1,7 mg/kg KG 8-stdl.	Maximum: 4–10 Minimum: 1–2
		Einmaldosierung: 5 mg/kg KG/Tag	Maximum: 16–24 Minimum: nicht nachweisbar
Tobramycin	Routine-Aminoglykosid	wie Gentamicin	wie Gentamicin
Amikacin	nosokomiale gramnegative Erreger, atypische Mykobakterien	7,5 mg/kg KG/12-stdl.	Maximum: 15–30 Minimum: 5–10
		Einmaldosierung: 15 mg/kg KG/Tag	Maximum: 56–64 Minimum: nicht nachweisbar
Netilmicin	Routine-Aminoglykosid; Wirksamkeit gegen viele Gentamicin-resistente S.-aureus-Isolate	initial 2,0 mg/kg KG, dann 2,0 mg/kg KG/8-stdl.	Maximum: 4–10 Minimum: 1–2
		Einmaldosierung: 6,5 mg/kg KG/Tag	Maximum: 22–30 Minimum: nicht nachweisbar
Spectinomycin	nur zur Behandlung der anogenitalen (nicht systemischen) Gonorrhö	2 g (–4 g) i.m., Einmaldosis	

Anzustrebende Spitzen- und Talspiegel nach Gilbert et al. (1998). Spitzenspiegelbestimmung einer Stunde nach Beginn der Infusion der dritten Applikation, Talspiegel unmittelbar vor Applikation. Dies sind klinisch häufig verwendete Parameter; ihre exakte Bedeutung bleibt jedoch umstritten (siehe auch McCormack und Jewesson 1992).

Toxizität eher eingeschränkt worden, dennoch behalten sie aufgrund ihres in spezifischen Situationen synergistischen Wirkungsprofils, ihres niedrigen Risikos zur Resistenzentwicklung unter Therapie sowie einer niedrigen Inzidenz allergischer Reaktionen und C.-difficile-assoziiertes Kolitis einen festen Platz in der therapeutischen Anwendung.

Kontraindikationen bestehen in der Anwendung bei Patienten mit Vorschädigung des Vestibular- oder Cochlearorgans, bei terminaler Niereninsuffizienz sowie in der Schwangerschaft (Teratogenität beim Menschen) und Stillzeit. Die Anwendung bei Früh- und Neugeborenen ist aufgrund erhöhter Nephro- und Ototoxizität eingeschränkt.

4.2 Dosierungen

Siehe Tabelle A4-26.

5 Makrolide, Ketolide, Streptogramine und Lincosamine

5.1 Allgemeine Charakterisierung

Makrolide und Lincosamine sind chemisch unterschiedliche, in Bezug auf ihre biologischen Eigenschaften jedoch vergleichbare Antiinfektiva. Erythromycin als Basismakrolid hat insgesamt wenig Indikationen als primäres Antibiotikum, wird jedoch häufig als Alternative bei Penicillin-Unverträglichkeit verwendet. Die neueren Makrolide Azithromycin, Roxithromycin und Clarithromycin werden bei besserer gastrointestinaler Verträglichkeit häufig bei ambulant erworbenen Infektionen verwendet. Daneben haben Makrolide eine besondere Rolle bei der Behandlung von Infektionen mit intrazellulären Mikroorganismen inklusive nicht tuberkulöser Mykobakterien. Telithromycin ist ein Ketolid mit guter Aktivität gegen Erreger, die typischer-

weise von Makroliden gehemmt werden, jedoch darüber hinaus auch gegen Erythromycin-resistente grampositive Kokken (Zuckerman 2004). Streptogramine sind natürlich vorkommende Antibiotika aus verschiedenen *Streptomyces* spp. Von dieser Substanzklasse hat derzeit nur noch das Streptogramin Quinupristin/Dalfopristin aufgrund einer besonderen Wirkung gegen multiresistente grampositive Kokken eine gewisse Bedeutung. Clindamycin und Lincosamin sind Lincosamin-Antibiotika mit einer Hauptbedeutung zur Behandlung von Infektionen durch Staphylokokken und Streptokokken sowie Anaerobier.

5.1.1 Struktur

Makrolide sind eine Gruppe von Antibiotika, die aus einem 14 oder mehr C-Atomen bestehenden Lakton-Ring sowie (Amino-) Zuckerresten bestehen. Ketolide sind semisynthetische 14-Ring-Makrolide, die sich von Erythromycin durch die Substitution der L-Cladinose auf dem Erythronolid-A-Ring unterscheiden. Streptogramine bestehen aus zwei makrozyklischen Lakton-Peptoliden (als A- und B-Komponenten bezeichnet). Quinupristin/Dalfopristin enthält die B-Komponente (Quinupristin) und die A-Komponente (Dalfopristin) in einem 30:70-Anteil. Lincosamine sind Kondensationsprodukte aus einer Aminosäure und einem Aminozucker. Clindamycin ist am C7 durch ein Chloratom substituiert.

5.1.2 Wirkmechanismen

Makrolide und Ketolide inhibieren die RNA-abhängige Protein-Synthese durch Hemmung der Transpeptidierung und/oder Translokation des wachsenden Peptidstranges im Bereich der 50S-ribosomalen Untereinheit. Quinupristin/Dalfopristin wirkt ebenfalls im Bereich der 50S-Untereinheit des Ribosoms, wobei durch die Kombination der Substanzen eine synergistische Wirkung mit resultierender Bakterizidie erzielt wird, die sowohl proliferierende als auch ruhende Mikroorganismen betrifft. Lincosamine binden ebenfalls an die 50S-Ribosom-Untereinheit im gleichen Bereich wie die Makrolide und inhibieren die Proteinsynthese durch Interferenz mit der Transpeptidierung.

5.1.3 Resistenzmechanismen

Intrinsisch wird eine Makrolid-Resistenz von Enterobacteriaceae und nichtfermentierenden gramnegativen Erregern durch verminderte Zellpermeabilität vermittelt.

Der klinisch bedeutsamste erworbene Resistenzmechanismus bei grampositiven Kokken besteht in der Methylierung einer Adenin-Base (Position 2058) im Bereich des

Peptidyltransferase-Zentrums der 23S-ribosomalen RNA. Dieser Plasmid-kodierte Mechanismus vermittelt Resistenz gegenüber Makroliden, Lincosaminen und Streptograminen Typ B (so genanntes MLS_B-Phänotyp), führt zu einer reduzierten Bindung des Antibiotikums an das Ribosom und kann konstitutiv oder induzierbar exprimiert werden. Induktion mit subinhibitorischen Erythromycin-Konzentrationen resultiert in phänotypischer Resistenz gegenüber allen Makroliden, Clindamycin. Bei dem Streptogramin Quinupristin/Dalfopristin führt die MLS_B-Resistenz zu einem Wirkungsverlust der Quinupristin-Aktivität; die Dalfopristin-Aktivität kann dabei noch erhalten sein (diese wird durch andere Resistenzmechanismen eingeschränkt), allerdings geht bei Staphylokokken und Enterokokken – nicht jedoch bei Streptokokken – die durch die Kombination vermittelte bakterizide Wirkung verloren. Durch eine weitere, die Regulation der Methylase betreffende Mutation kann sich aus einer induzierbaren MLS_B-Resistenz eine konstitutiv exprimierte, gegen alle drei Antibiotikaklassen vollständige Resistenz ausgebildet. Eine induzierbare MLS_B-Resistenz manifestiert sich bei Staphylokokken häufig als „dissoziierte“ Resistenz: Isolate sind phänotypisch Erythromycin-resistent und Clindamycin-sensibel. Besondere Testverfahren sind erforderlich, um diese induzierbare Clindamycin-Resistenz nachzuweisen; ein solcher Nachweis hat jedoch praktische Konsequenz für die Therapie (siehe Abschnitt 5.1.7 „Lincosamide“). Neben der MLS_B-Resistenz sind Efflux-Mechanismen, insbesondere bei Staphylokokken, *S. pneumoniae* und *S. pyogenes*, aber auch bei anderen Streptokokken-Spezies von Bedeutung.

Das Spektrum von Quinupristin/Dalfopristin umfasst *S. aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken (einschließlich Methicillin- und MLS_B-resistenter Stämme), Streptokokken (einschließlich Penicillin- und Makrolid-resistenter Stämme), *E. faecium* (*E. faecalis* ist intrinsisch resistent gegenüber Dalfopristin und Clindamycin), die gegenüber Makroliden empfindlichen gramnegativen Kokken sowie Anaerobier (Burghardt et al. 1998, Trautmann et al. 1997).

Die Aktivität von Ketoliden gegenüber Makrolid-resistenten Isolaten resultiert aus der Tatsache, dass Ketolide offensichtlich nur schwache MLS_B-Induktoren darstellen (Rosato et al. 1998). Außerdem binden Ketolide neben der A2058-Bindungsstelle noch an eine weitere Domäne auf der 23S-rRNA, eine Eigenschaft, die Aktivität des Moleküls sowohl gegen Isolate mit Makrolid-Resistenz vom Efflux-Typ als auch vom MLS_B-Typ vermitteln kann. Clindamycin-Resistenz wird ebenfalls durch Veränderung des 50S-ribosomalen Proteins sowie durch MLS_B-Resistenz vermittelt; darüber hinaus kann Clindamycin von *S. aureus* enzymatisch durch eine Nukleotidyltransferase inaktiviert werden.

5.1.4 Wirkspektrum

Das Wirkspektrum der Makrolide schließt im grampositiven Bereich α - und β -hämolyisierende Streptokokken und *S. pneumoniae* ein, wobei laut der Resistenzstudie 2004 der Paul-Ehrlich-Gesellschaft nur noch ca. 85% von Pneumokokken Makrolid-empfindlich sind. In anderen Ländern ist dieser Anteil resistenter Streptokokken jedoch zum Teil noch deutlich höher, und Penicillin-resistente Pneumokokken sind dabei typischerweise auch Makrolid-resistent (Klugman und Lonks 2005). Makrolide sind gegenüber einer Reihe anderer grampositiver Erreger (*L. monocytogenes*, *Actinomyces sp.*, *Nocardia sp.*) in vitro wirksam, sind jedoch nicht Mittel der Wahl. Auch gegen Staphylokokken-Infektionen gelten Makrolide als bakteriostatische Antibiotika nicht als Substanzen der ersten Wahl. Gegen die vorherrschenden MRSA-Klone sind Makrolide unwirksam. Von gramnegativen Erregern werden *M. catarrhalis*, *Neisseria sp.*, *B. pertussis*, *Campylobacter sp.* und *Helicobacter pylori* erfasst. Schließlich sind Makrolide Mittel der Wahl zur Therapie einer Reihe intrazellulärer Erreger (aufgrund der im Vergleich zu Tetracyclinen höheren Wirksamkeit insbesondere gegenüber *Mycoplasma pneumoniae*, aber auch gegen *Ureaplasma urealyticum* und Chlamydien) sowie gegen *Legionella pneumophila*, Treponemen und Borrelien. Ketolide weisen eine gute bis sehr gute Aktivität gegen Streptokokken und Pneumokokken weitgehend unabhängig von ihrem Erythromycin- oder Clindamycin-Resistenzprofil auf, während die Mehrzahl von Erythromycin-resistenten Staphylokokken sowie von *E. faecium* auch Ketolid-resistent sind (Barry et al. 1998, Pankuch et al. 1998, Reinert et al. 1998).

Clindamycin hat eine den Makroliden vergleichbare Wirksamkeit gegen Staphylokokken, Pneumokokken, *S. pyogenes* und α -hämolyisierende Streptokokken. Gramnegative

Erreger wie Enterobacteriaceae, Nonfermenter, *H. influenzae*, *N. meningitidis* sind intrinsisch resistent. Dagegen ist Clindamycin gegen klinisch relevante anaerobe Erreger substantiell aktiver als Makrolide, insbesondere gegen *B. fragilis* und *Bacteroides sp.* sowie gegen die meisten Isolate von *Clostridium sp.*, Peptostreptokokken und Fusobakterien (Falagas und Gorbach 1995).

5.1.5 Pharmakokinetik

Siehe Tabelle A4-27.

Von Erythromycin stehen verschiedene orale Anwendungsformen (Erythromycin-Base, -Succinat, -Estolat, -Steorat und weitere) mit geringgradig unterschiedlicher Bioverfügbarkeit zur Auswahl, deren klinische Aktivität gegenüber empfindlichen Erregern jedoch wohl vergleichbar ist. Das Estolat kann beim Erwachsenen zu einer cholestatischen Hepatitis führen und sollte deshalb nur bei Kindern angewendet werden. Hier ergeben sich jedoch potentielle Vorteile dieser Verbindung aufgrund von Bioverfügbarkeit und vor allem der Geschmacksbeurteilung. Neben Erythromycin-Lactobionat kann Erythromycin-Gluceptat sowie Azithromycin i.v. angewendet werden. Alle Makrolide werden metabolisiert und sowohl biliär als auch im Urin ausgeschieden. Ein Dosisreduktion um 25–50% ist bei höhergradiger Nierenfunktionsstörung (GFR < 50 mL/min) erforderlich.

Nach i.v. Applikation zeigt Quinupristin/Dalfopristin eine rasche Plasma-Clearance durch Metabolisierung, wobei die beiden Komponenten eine unterschiedliche, durch die nichtlineare Elimination von Dalfopristin verursachte Pharmakokinetik aufweisen, die bei konstitutiver MLS_B -Expression beachtet und durch Gabe höherer Dosen kompensiert werden muss. Quinupristin/Dalfopristin wird vollständig nichtrenal eliminiert und weist einen ausgeprägten postantibiotischen Effekt auf.

Tab. A4-27 Pharmakokinetik der Makrolide und Clindamycin.

Präparat	Dosis (mg)	Applikation	orale Bioverfügbarkeit (%)	Serum-Spitzen Spiegel ($\mu\text{g/mL}$)	Halbwertszeit (Stunden)
Erythromycin-Base	500	p.o.	30–40	0,3–1,9	1,5–2
Erythromycin-Lactobionat	500	i.v.		3–4	1,5–2
Azithromycin	500	p.o.	37	0,09–0,44	79
Clarithromycin	500	p.o.	50	2–3	5–7
Roxithromycin	150	p.o.		6	10
Quinupristin Dalfopristin	10 mg/kg 10 mg/kg	i.v. i.v.		2–3 6–7	1 0,5
Clindamycin	150 600	p.o. i.v.	75	2–4 10	2–3

Clindamycin wird oral zu etwa 90% resorbiert, weist eine gute Gewebsverteilung, insbesondere in Knochen und auch in Abszess-Flüssigkeit, jedoch nicht im Liquor, auf und wird intrazellulär aufgenommen. Die Ausscheidung ist primär hepatisch, wobei hohe Clindamycin-Konzentrationen in der (nichtobstruierten) Gallenflüssigkeit, jedoch auch eine hohe Konzentration von Metaboliten im Urin nachgewiesen wird. Die Halbwertszeit in Patienten mit hochgradiger Niereninsuffizienz ist verlängert und die Substanz wird nicht dialysiert; eine Dosisreduktion wird jedoch auch bei terminaler Niereninsuffizienz nicht routinemäßig empfohlen.

5.1.6 Nebenwirkungen und Interaktionen

Makrolide gehören zu den **sichersten verfügbaren Antibiotika**. Lebensbedrohliche Nebenwirkungen treten abgesehen von dem (eher geringgradigen) Risiko einer pseudomembranösen Kolitis sowie ventrikulärer Arrhythmien (bei i.v. Gabe oder im Rahmen einer medikamentösen Interaktion) nicht auf. Erythromycin verursacht hauptsächlich gastrointestinale Nebenwirkungen, sowohl bei intravenöser als auch oraler Anwendung aufgrund eines direkten, bei Patienten mit diabetischer Gastroparese auch therapeutisch genutzten Motilitäts-steigernden Effekt. Dieser kann sich mit abdominellen Krämpfen, Übelkeit bis Erbrechen und Diarrhö manifestieren. Clarithromycin, Roxithromycin und Azithromycin verursachen diese Nebenwirkungen nicht oder nur in geringem Maß. Weitere, eher seltene Nebenwirkungen schließen allergische kutane Reaktionen, eine cholestatische Hepatitis (nahezu immer nach Anwendung der Erythromycin-Estolat-Präparation bei Erwachsenen) und Ototoxizität (normalerweise reversibel) ein.

Gastrointestinale unerwünschte Wirkungen (hauptsächlich Stuhlveränderungen) sind unter Clindamycin, insbesondere bei höherer Dosierung, relativ häufig. Die wesentlichste kritische Nebenwirkung von Clindamycin ist die in ca. 0,1–10% behandelter Patienten beobachtete pseudomembranöse *C. difficile*-assoziierte Kolitis. Ansonsten wird Clindamycin, abgesehen von seltenen schwereren Leberfunktionsstörungen, Blutbildveränderungen und allergischen Reaktionen, gut vertragen.

Quinupristin/Dalfopristin verursacht häufig Phlebitiden peripherer Venen und wird daher in der Regel über einen zentralen Zugang appliziert. Daneben werden Veränderungen des Blutbildes und der Leberfunktionsparameter nach längerer, höherer Dosierung beschrieben. Nennenswerte Interaktionen sind nicht bekannt.

Bezüglich einer Hepatotoxizität von Telithromycin siehe unten (Abschnitt 5.1.7 „Telithromycin“).

5.1.7 Indikationen und Kontraindikationen

Für Makrolide gibt es heute praktisch keine Indikation als Medikamente der Wahl, allerdings werden sie häufig als **Alternativsubstanzen bei Unverträglichkeit** eingesetzt. Das Nebenwirkungsprofil der modernen Makrolide hat gegenüber dem Erythromycin deutliche Vorteile und rechtfertigt in vielen Fällen ihren Einsatz.

Ein Einsatzgebiet für Quinupristin/Dalfopristin findet sich zur Behandlung von Vancomycin-resistenten *E. faecium* (nicht *E. faecalis*). Die in den vorherrschenden MRSA-Klonen prävalente MLS_B-Resistenz schränkt den Einsatzbereich bei von Quinupristin/Dalfopristin gegen diese Erreger stark ein.

Clindamycin findet seinen Haupteinsatzbereich bei Infektionen mit Beteiligung von Anaerobiern, insbesondere *B. fragilis* oder anderen Penicillin-resistenten anaeroben Isolaten.

Eine Komplexbildung von Erythromycin, Clarithromycin und Roxithromycin mit dem Cytochrom P 450-Enzym-System führt zu multiplen Interaktionen mit anderen Substanzen wie Theophyllin, Cumarinen, Carbamazepin, Disopyramid, Phenotoin, Digoxin, Cyclosporin, Antiarrhythmika und Antihistaminika (Terfenadin und Astemizol) und kann zu schweren ventrikulären Arrhythmien führen. Telithromycin interferiert darüber hinaus mit CYP3A4-Inhibitoren wie Ketokonazol oder Protease-Hemmern bzw. CYP3A4-Induktoren wie Rifampin, Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskraut. Einige dieser Kombinationen, z.B. Makrolide und Ketolide mit Terfenadin oder Astemizol, Erythromycin, Clarithromycin und Telithromycin mit Cisaprid, Roxithromycin und Telithromycin mit Ergotamin-Präparaten sowie Telithromycin mit verschiedenen Statinen (HMG-CoA-Reduktase-Hemmern), sind daher kontraindiziert. Nicht explizit kontraindizierte Kombinationen sollten dennoch möglichst vermieden oder nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen (Dosisreduktion, Theophyllin-Spiegelmessungen) angewandt werden. Azithromycin interferiert anscheinend nicht mit dem Cytochrom-System.

Erythromycin

Erythromycin ist das „Basis“-Makrolid, das oral und parenteral eingesetzt werden kann. Mittel der Wahl ist Erythromycin zur Behandlung von Infektionen durch *B. pertussis*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *H. ducreyi*, *Borrelia burgdorferi* und *Bartonella henselae*. Darüber hinaus ist Erythromycin Mittel der Wahl gegen *C. diphtheriae* (wobei hier der Antitoxin-Gabe die größte Bedeutung zukommt). Bei Legionellen sind heute neben Makroliden Fluorchinolone Medikamente der Wahl. Eine unsichere Wirkung besteht

gegenüber *H. influenzae*. Schließlich ist Erythromycin ein Mittel der Wahl gegen Mykoplasmen (*M. pneumoniae* und *U. urealyticum*) und wird auch gegen Chlamydien (*C. trachomatis*, *C. pneumoniae* und *C. psittaci*) eingesetzt. Die Anwendung von Erythromycin in der Schwangerschaft und in der Stillzeit erscheint bei strenger Indikationsstellung ohne Risiko; Erfahrungen zu den neueren Substanzen liegen nicht ausreichend vor.

Clarithromycin und Roxithromycin

Diese neueren Makrolide weisen ein ähnliches Spektrum wie Erythromycin auf, wobei Clarithromycin eine erhöhte H.-influenzae-Aktivität zeigt. Der Vorteil der Substanzen besteht in einer höheren Bioverfügbarkeit und längeren Halbwertszeit nach oraler Aufnahme, die nur zweimal tägliche Dosierungsintervalle erfordern sowie in einer reduzierten Rate gastrointestinaler Nebenwirkungen. Dennoch sind diese heute häufig verwendeten Makrolide bei vielen Indikationen (z.B. bei respiratorischen Infektionen) aufgrund Resistenzbildung insbesondere von Pneumokokken als alternative Substanzen anzusehen. Dagegen spielen sie eine wichtige Rolle bei Chlamydien- oder Mykoplasmen-Infektionen im Urogenitalbereich sowie (für Clarithromycin) in Kombination bei der H.-pylori-Eradikation und zur Behandlung einiger schnellwachsender, atypischer Mykobakterien.

Azithromycin

Azithromycin ist das erste Azalid-Antibiotikum mit besonderen pharmakokinetischen Eigenschaften, die insbesondere hohe (10- bis 100fach höher als Serumspiegel) und anhaltende (Halbwertszeit 2–4 Tage) Gewebespiegel beinhalten. Darüber hinaus wird Azithromycin in einer Reihe von Zellen intrazellulär stark angereichert. Das Wirkungsspektrum von Azithromycin entspricht dem von Erythromycin, mit einer abgeschwächten Aktivität gegen Staphylokokken und Streptokokken und besserer Wirkung gegenüber *H. influenzae* und *M. catarrhalis* bei guter Aktivität gegen Mykoplasmen und Chlamydien. Der Hauptvorteil in der Anwendung von Azithromycin besteht daher in der Möglichkeit zur Einmalgabe bei Urethritis und Zervizitis (nicht durch *N. gonorrhoeae*) bzw. zur einmal täglichen Gabe (für drei Tage) zur Behandlung von unkomplizierten Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes, von unkomplizierten Haut- und Weichteilinfektionen und der akuten Otitis media. Azithromycin wird erfolgreich zur Behandlung nichttuberkulöser Mykobakteriosen (z.B. M.-avium-Komplex) und als alternatives Medikament bei der Lyme-Borreliose verwendet. Die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen (gastrointestinale Nebenwirkungen) und die potentielle Interaktion mit an-

deren Pharmaka sind gegenüber Erythromycin bei geringer oder fehlender Cytochrom P450-Interaktion deutlich seltener.

Lincosamide

Clindamycin hat eine bessere Aktivität und Resorbierbarkeit im Vergleich zu Lincomycin und ist daher in der Regel diesem vorzuziehen. Clindamycin ist bei Infektionen durch Anaerobier (insbesondere *B. fragilis*) ein Mittel der Wahl. Bei Penicillin- und Cephalosporin-allergischen Patienten kann Clindamycin eine alternative Substanz sein, wirkt jedoch nicht bakterizid gegen *S. aureus* und ist somit nicht adäquat bei S.-aureus-Sepsis und Endokarditis (Falagas und Gorbach 1995). Aufgrund ihrer guten Knochengängigkeit erscheint die Substanz besonders geeignet zum Einsatz bei chronischer Osteomyelitis, dies jedoch nur nach Empfindlichkeitstestung des Erregers. Eine induzierbare MLS_B -Resistenz, mit der bei Vorliegen einer Erythromycin-Resistenz gerechnet werden muss, verbietet den Einsatz von Clindamycin (s.v.). Weitere potentielle Indikationen sind anaerobe bronchopulmonale Infektionen (z.B. Aspirationspneumonie), Infektionen beim diabetischen Fuß (mit oder ohne Kombination mit einem Fluorchinolon), post-traumatische Endophthalmitis (*B. cereus*), odontogene Infektionen und chronische Sinusitis/Otitis. Eine besondere Indikation ist die frühzeitige und kurzfristige Anwendung von Clindamycin bei invasiven Infektionen durch Toxinproduzierende Stämme grampositiver Kokken, insbesondere von Gruppe A-Streptokokken und möglicherweise auch von *S. aureus*. Am ehesten aufgrund einer *in vitro* gut dokumentierten schnellen Suppression der bakteriellen Proteinbiosynthese sowie möglicher weiterer immunmodulatorischer Effekte hat hier Clindamycin einen den Penicillinen eventuell überlegenen, zumindest jedoch deutlichen synergistischen, Effekt (Stevens et al. 1995). Besondere Aufmerksamkeit in der Therapie ist bei Vorliegen einer Erythromycin-Resistenz und gleichzeitiger Clindamycin-Empfindlichkeit geboten: Sofern die Grundlage dieser dissoziativen Resistenz ein induzierbarer MLS_B -Resistenzmechanismus ist (siehe Abschnitt 5.1.3), können unter der Therapie dereprimierte Subklone selektiert werden und zu sekundären Therapieversagern führen (Siberry et al. 2003).

Kontraindikationen zur Anwendung von Clindamycin bestehen in vorbestehenden inflammatorischen Intestinalerkrankungen sowie bei Myasthenia gravis, in der Schwangerschaft und Stillzeit.

Telithromycin

Der Indikationsbereich von Telithromycin beschränkt sich auf Atemwegsinfektionen, insbesondere exazerbierte chro-

nische Bronchitis, leichte bis mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie sowie akute Sinusitis. Das Medikament ist im Allgemeinen gut verträglich; in jüngster Zeit sind jedoch Einzelfälle schwerer, zum Teil tödlich verlaufender Hepatotoxizität aufgetreten (Clay et al. 2006), die laut europäischer und US-amerikanischer Zulassungsbehörden eine Neubewertung zum Einsatzes dieses Medikaments erforderlich machen.

5.2 Dosierungen

Siehe Tabelle A4-28.

6 Tetracycline und Glycylcycline

6.1 Allgemeine Charakterisierung

Tetracycline sind in therapeutischer Dosierung bakterio- statisch wirkende Substanzen mit einem breiten Spektrum. Die kürzer wirkenden, älteren Derivate Chlortetracyclin, Oxytetracyclin und Tetracyclin sowie die intermediären Derivate Demeclocycline und Methacyclin haben heutzutage abgesehen für wenige topische Anwendungen keine praktische Bedeutung mehr. Die Anwendung beschränkt sich auf Doxycyclin und Minocyclin (Klein und Cunha

Tab. A4-28 Makrolide, Clindamycin und Telithromycin.

Freiname	Dosierung	Nebenwirkungen	Bemerkungen
Erythromycine (unterschiedliche Substanzen)	<ul style="list-style-type: none"> Erwachsene: 1,0–4,0 g/Tag i.v., 1,0–2,0 g/Tag p.o. Kinder: 20–50 mg/kg KG/Tag i.v. und p.o. jeweils in 2–4 Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> gastrointestinale Nebenwirkungen, allergische Reaktionen, Cholestase, Ototoxizität, multiple Arzneimittelinteraktionen 	<ul style="list-style-type: none"> alternative Indikation: Streptokokken- und Staphylokokken-Infektionen (Pädiatrie) spezielle Indikation: Chlamydien, Mykoplasmen, Legionellen
Josamycin	<ul style="list-style-type: none"> Erwachsene: 1–2 g/Tag p.o. Kinder: 20–50 mg/kg KG/Tag jeweils in 2–3 Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> wie Erythromycin 	<ul style="list-style-type: none"> wie Erythromycin
Azithromycin	<ul style="list-style-type: none"> Erwachsene: 1 × 250 mg/Tag p.o. für 3 Tage Kinder: 1 × 5–12 mg/kg/Tag p.o. für 3 Tage 	<ul style="list-style-type: none"> wie Erythromycin, jedoch kaum gastrointestinale Nebenwirkungen, Arzneimittelinteraktionen reduziert 	<ul style="list-style-type: none"> intrazelluläre Anreicherung, lange Halbwertszeit. Indikationen: Urogenital-Infektionen, nichttuberkulöse Mykobakterien
Clarithromycin	<ul style="list-style-type: none"> Erwachsene: 500 mg/Tag p.o. Kinder: 7,5 mg/kg KG/Tag p.o. jeweils in 2 Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> wie Erythromycin, jedoch weniger gastrointestinale Nebenwirkungen 	<ul style="list-style-type: none"> wie Erythromycin, zusätzlich in H.-pylori-Eradikationsschemata
Roxithromycin	<ul style="list-style-type: none"> Erwachsene: 600 mg/Tag Kinder: 5 mg/kg KG/Tag jeweils in 2 Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> wie Clarithromycin 	<ul style="list-style-type: none"> wie Erythromycin, nichttuberkulöse Mykobakterien
Spiramycin	<ul style="list-style-type: none"> Erwachsene: 6 (–12) Mio IE bzw. Kinder: 150 000 (–300 000) IE/kg KG/Tag jeweils in 4 Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> wie Erythromycin 	<ul style="list-style-type: none"> Einsatz am ehesten bei akuter Toxoplasmose in der Schwangerschaft
Clindamycin	<ul style="list-style-type: none"> Erwachsene: 1,2–2,7 g/Tag i.v. oder 0,6–1,8 g/Tag p.o. Kinder: 8–25 mg/kg KG/Tag jeweils in 3–4 Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> gastrointestinale Nebenwirkungen, C.-difficile-Kolitis 	<ul style="list-style-type: none"> Streptokokken, Staphylokokken, Anaerobier. Die Toxin-Produktion von grampositiven Kokken wird kurzfristig blockiert.
Quinupristin/Dalfopristin	<ul style="list-style-type: none"> Erwachsene: 15 mg/kg KG/Tag i.v. in 2–3 Einzeldosen 	<ul style="list-style-type: none"> Venenwandreizungen, Veränderung von Cholestase-Parametern und Transaminasen 	<ul style="list-style-type: none"> Reservemedikament für hochresistente grampositive Erreger (Vancomycin-resistente <i>E. faecium</i>)
Telithromycin	<ul style="list-style-type: none"> Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren: 800 mg einmal tgl. 	<ul style="list-style-type: none"> wie Makrolide, Vorsicht bei Myasthenie 	<ul style="list-style-type: none"> zurzeit nur Atemwegsinfektionen

1995b). Glycylcycline sind Minocyclin-Derivate. Eine neue, seit 2006 zugelassene Substanz ist Tigecyclin (Rubinstein und Vaughan 2005).

6.1.1 Struktur

Tetracycline bestehen aus einem Naphtacen-Ringsystem aus vier Ringen. Sie unterscheiden sich durch unterschiedliche Substitutionen an der 5-, 6- und 7-Position des Ringes. Das Glycylcyclin Tigecyclin ist durch eine 9-*tert*-butylglycylamido-Seitenkette substituiert.

6.1.2 Wirkmechanismen

Tetracycline und Glycylcycline diffundieren passiv durch die Plasma-Membran, können aufgrund Magnesium-Chelatbildung nicht rückdiffundieren und werden dadurch intrazellulär angereichert. Sie binden primär an die 30S-ribosomale Einheit und verhindern so die Bindung von Aminoacyl-tRNA und damit die Inkorporation neuer Aminosäuren in die wachsende Peptidkette. Tetracycline wirken ebenso wie Glycylcycline bakteriostatisch.

6.1.3 Resistenzmechanismen

Bakterien entwickeln Tetracyclin-Resistenzen primär durch Entwicklung ribosomaler Protektion sowie durch Efflux-Mechanismen, wobei verschiedene Mechanismen zur Reduzierung des Influx bzw. zur erhöhten Fähigkeit zum Export bekannt sind. Die meisten dieser Resistenzmechanismen sind Plasmid-kodiert. Typischerweise liegt eine Kreuzresistenz gegenüber den verschiedenen Derivaten vor. Die vor allem früher weite Verbreitung von Tetracyclinen nicht nur in der Humanmedizin, sondern auch als Futterzusatz hat zu einer erheblichen Resistenzentwicklung geführt.

Die Substitution an der 9-Position des D-Ringes von Tigecyclin verursacht offensichtlich eine verstärkte Bindung an das Ribosom und eine sterische Inhibition der Efflux-Pumpen. Daraus resultiert eine Aktivität von Tigecyclin auch gegen viele Tetracyclin-resistente, zum Teil auch multiresistente grampositive und gramnegative Erreger. Hingegen besteht eine Resistenz gegenüber Erregern mit bestimmten „Multidrug“-Efflux-Systemen (z.B. MexXY oder AcrAB); solche Pumpen sind bei verschiedenen Arten gramnegativer Bakterien, insbesondere bei *Pseudomonas sp.* vor.

6.1.4 Wirkspektrum

Das antimikrobielle Spektrum nahezu aller Tetracycline ist weitgehend identisch, wobei die lipophilen Derivate Minocyclin und Doxycyclin eine leicht bessere Aktivität gegen

die meisten Erreger aufweisen als die hydrophilen Derivate. Gegenüber *S. pneumoniae*, einschließlich Penicillin-intermediär sensibler Stämme, ist Doxycyclin aktiver als Minocyclin, während Minocyclin wiederum gegenüber den meisten Staphylokokken (inklusive MRSA) eine bessere Aktivität besitzt als Doxycyclin. Das Spektrum schließt grampositive und gramnegative, aerobe und anaerobe Bakterien, obligat intrazelluläre Erreger (Spirochäten, Mykoplasmen, Rickettsien, Chlamydien) sowie einige Protozoen ein. Obwohl bakteriostatische Spiegel gegenüber vielen Erregern im Urin und zu einem hohen Anteil auch im Serum/Gewebe erzielt werden, stehen effizientere Antiinfektiva zur Behandlung der meisten Infektionen zur Verfügung. In letzter Zeit rückt der Einsatz von Tetracyclinen zur Behandlung von bei leichten bis mittelschweren Infektionen durch MRSA jedoch wieder vermehrt als Alternative in den Vordergrund. Klinische Studien zu diesem Einsatz sind jedoch begrenzt.

Die Wirksamkeit von Tigecyclin wird durch erworbene Efflux-Mechanismen und Substrat-modifizierende Resistenzmechanismen nicht eingeschränkt; die Substanz hat daher ein breites *In vitro*-Wirkspektrum mit hoher Aktivität gegen *S. aureus* (einschließlich MRSA), Enterokokken (einschließlich VRE), resistente Pneumokokken, verschiedene atypische Mykobakterien und Enterobacteriaceae (nicht jedoch gegen *Proteus spp.*) sowie Anaerobier. Aufgrund chromosomaler Efflux-Mechanismen in *Pseudomonas sp.* ist die Aktivität von Tigecyclin gegenüber diesen Erregern jedoch eingeschränkt (Livermore 2005b).

6.1.5 Pharmakokinetik

Aufgrund einer bei oraler und intravenöser Gabe vergleichbaren Bioverfügbarkeit der neueren Derivate und Phlebitis-Neigung besteht eine Indikation zur i.v. Applikation nur ausnahmsweise (z.B. bei parenteraler Kombinationstherapie gegen akute oder chronische Salpingitis). Die Absorption ist durch Komplexbildung mit Kationen (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{2+}) wie in Milch, Antacida oder orale Eisengabe deutlich eingeschränkt; auch die enterale Rückresorption wird durch diese Substanzen vermindert und führt zu verkürzter Halbwertszeit auch bei i.v. Gabe. Die Einnahme sollte mit ausreichend Flüssigkeit erfolgen. Doxycyclin und Minocyclin weisen die höchste, weitgehend nahrungsunabhängige Absorptionsrate (> 90%) sowie die längste Halbwertszeit (16–18 Stunden) und damit die beste Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe auf. Tetracycline diffundieren gut in Gewebe und Körperflüssigkeiten, und Doxycyclin passiert auch teilweise in das Gehirn und den Liquor-Raum, ein Aspekt, der die Gabe von Doxycyclin in Frühstadien einer Lyme-Borreliose (bei der es bereits zu einer Erregerinva-

sion in das ZNS kommen kann) als potentiell vorteilhaft erscheinen lässt.

Tigecyclin kann nur parenteral angewandt werden. Es penetriert gut in Gewebe und Körperflüssigkeiten hinein; auch eine intrazelluläre Anreicherung (20- bis 30fach höhere Konzentrationen in neutrophilen Granulozyten) findet statt. Die Substanz wird kaum metabolisiert und in erster Linie mit dem Stuhl ausgeschieden. Die Serumhalbwertszeit beträgt bei der empfohlenen Dosierung ca. 40 Stunden.

Doxycyclin, Minocyclin und Tigecyclin können (ohne Dosisanpassung) auch bei Niereninsuffizienz angewendet werden, auf Hepatotoxizität ist dann jedoch besonders zu achten. Die übrigen Tetracycline sollten bei höhergradiger Niereninsuffizienz vermieden werden. Doxycyclin, Minocyclin und Tigecyclin werden primär hepatisch eliminiert und mit dem Stuhl ausgeschieden. Eine schwere Leberfunktionsstörung führt nicht zu erhöhten Tetracyclin-Spiegeln; bei Vorliegen einer solchen Situation sollten aufgrund eines potentiellen hepatotoxischen Potentials jedoch nur mit zurückhaltender Indikation eingesetzt werden. Die Tigecyclin-Dosis sollte bei schwerer Leberfunktionsstörung halbiert werden.

6.1.6 Nebenwirkungen und Interaktionen

Tetracycline weisen einige wichtige unerwünschte Wirkungen auf. Hierbei sind vor allem die Wirkungen auf Knochen und Zahnschmelz im Wachstumsalter aufzuführen, aufgrund derer eine Anwendung von Tetracyclinen bei Kindern unter acht Jahren, Schwangeren und Stillenden eine Kontraindikation darstellt (Ausnahme: bestimmte Rickettsiosen und Ehrlichiosen). Allergische Reaktionen sind selten, allerdings tritt eine toxische Photosensibilisierung gehäuft auf. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind relativ häufig, ebenso wie eine anogenitale oder orale Candidiasis. Darüber hinaus werden eine Reihe seltener unerwünschter Wirkungen beobachtet, von denen eine benigne intrakranielle Hypotonie, eine Serumharnstoff- und -stickstoffhöhung und ein reversibles Fanconi-Syndrom zu nennen sind. Wichtig sind die Interaktionen mit oralen Antikoagulation (reduzierte bakterielle Hydrolyse konjugierten Östrogens im Darm) und damit eine potentielle Reduzierung ihres Effektes. Die Wirkung oraler Antikoagulation kann unter Tetracyclin-Therapie erhöht sein und erfordert eine regelmäßige Überwachung der Prothrombin-Zeit. Antikonvulsiva reduzieren die Halbwertszeit der Tetracycline deutlich (Enzyminduktion).

Tigecyclin weist ein den anderen Tetracyclinen vergleichbares Nebenwirkungsprofil auf; neben Übelkeit, Erbrechen und Durchfall können gehören hierzu Photosensibilisierung, Pankreatitis und eine antianabole Wirkung. Nennens-

werte Wechselwirkungen mit anderen Substanzen sind nicht zu erwarten.

6.1.7 Indikationen und Kontraindikationen

Tetracycline sind zur Therapie bei früher üblichen Indikationen wie Harnwegsinfektionen, exazerbierter Bronchitis, Prostatitis oder Salpingitis nicht mehr als Mittel der Wahl anzusehen. Bei der Behandlung schwererer bakterieller Infektionen ist die Anwendung von Tetracyclinen im Regelfall nicht indiziert.

Auf der Grundlage von Zulassungsstudien (unter anderem Babinchak et al. 2005, Ellis-Grosse et al. 2005) ist Tigecyclin

Tab. A4-29 Tetracycline als Mittel der Wahl bei folgenden Erregern/Infektionen.

Erreger	Indikationen
Borrelien • <i>B. burgdorferi</i> • <i>B. recurrentis</i>	• Lyme-Borreliose (Frühstadium) • Läuse-Rückfallfieber (Mittel der Wahl)
Rickettsien • <i>Ehrlichia sp.</i> • <i>C. burnetii</i> • <i>R. prowazekii</i> • <i>R. rickettsii</i> • <i>R. conorii</i>	• humane monozytäre/granulozytäre Ehrlichiose • Q-Fieber • Fleckfieber • Rocky Mountain spotted fever • Fièvre boutonneuse
Bartonellen • <i>B. henselae</i> • <i>B. quintana</i>	• bazilläre Angiomatose; hepatische Peliose • Wolhynisches Fieber
Brucellen • <i>B. melitensis</i> • <i>B. abortus</i> • <i>B. suis</i>	in Kombination mit Gentamicin • Maltafieber • Morbus Bang
Chlamydien • <i>C. pneumoniae</i> • <i>C. trachomatis</i> • <i>C. psittaci</i>	• atypische Pneumonie • Epididymitis, Salpingitis, Einschlusskonjunktivitis, Lymphogranuloma venereum, Trachom • Ornithose
<i>H. pylori</i>	als Alternative bei Penicillinallergie: In Kombination mit Bismuth plus Metronidazol (oder Clarithromycin) plus Omeprazol.
Burkholderia • <i>B. pseudomallei</i>	als Bestandteil einer Kombinationstherapie zur Anschlussbehandlung bei Melioidose (White 2003)
Vibrionen • <i>V. cholerae</i> • <i>V. parahaemolyticus</i> • <i>V. vulnificus</i>	• Cholera • Gastroenteritis • Dermatitis, Cellulitis, Myositis

cyclin inzwischen zur Behandlung komplizierter Haut- und Weichgewebsinfektionen sowie komplizierter intraabdomineller Infektionen zugelassen. Die gute Aktivität der Substanz gegenüber vielen multiresistenten Erregern und das breite Wirkspektrum machen die Substanz zu einem vielversprechenden **neuen Breitspektrum-Antibiotikum**; seine Position in der klinischen Anwendung muss im Vergleich zu anderen Substanzen jedoch derzeit noch etabliert werden.

Tetracycline als Mittel der Wahl sind Tabelle A4-29 zu entnehmen.

Weitere mögliche Indikationen: Infektionen durch Yersinien, *Campylobacter*, Vibrionen (hier sind jedoch Fluorchinolone heute Mittel der ersten Wahl), *F. tularensis*, *Mycobacterium marinum*, *Pasteurella multocida*, *Spirillum minus/moniliformis*, Ureaplasmen/Mykoplasmen, *Stenotrophomonas maltophilia* sowie bei schwerer Akne, Salpingitis, Urethritis.

6.2 Dosierungen

Siehe Tabelle A4-30.

Eine Dosisreduktion kann bei vorliegender schwerer Leberfunktionsstörung erforderlich sein.

7 Chinolone

7.1 Allgemeine Charakterisierung

Der Prototyp der Chinolone, Nalidixinsäure, ist seit den 1960er Jahren verfügbar. Erst die Entwicklung der Fluor- und Piperazinyl-substituierten Derivate seit den 1980er Jahren hat jedoch dank erheblich verbesserter Aktivität und erweitertem Wirkspektrum, guter Bioverfügbarkeit und insgesamt guter Verträglichkeit eine erhebliche Entwicklung dieser Antibiotikaklasse bewirkt (Suh und Lorber 1995). Norfloxacin, Enoxacin und Ofloxacin sind erste Fluorchinolone mit einem heute nur noch eingeschränkten Indikationsbereich. Ciprofloxacin hat ein erweitertes Spektrum im gramnegativen Bereich (insbesondere *Pseudomonas spp.*), während Levofloxacin (das linksdrehende Enantiomer von Ofloxacin; Martin et al. 1998) verbesserte Wirkung gegenüber grampositiven Kokken, insbesondere Pneumokokken aufweist. Von den neuen Fluorchinolonen sind zahlreiche Entwicklungen im Rahmen der klinischen Prüfung gestoppt worden oder eine bereits erfolgte Zulassung wieder erloschen; in nahezu allen Fällen stand als

Tab. A4-30 Tetracycline und Glycylcycline.

Freiname	Dosierung
Tetracyclin	4 × 500 mg/Tag p.o. 1–3 × 500 mg/Tag i.v.
Minocyclin	1–2 × 100 mg/Tag p.o.
Doxycyclin	1–2 × 100 mg/Tag p.o. oder i.v.
Tigecyclin	Anfangsdosis 100 mg, gefolgt von 2 × 50 mg/Tag i.v.

Grund hier eine Kardio-, Hepatotoxizität und/oder Photo-toxizität im Vordergrund. Von diesen neueren Substanzen ist in Deutschland derzeit nur Moxifloxacin (Stass et al. 1998) erhältlich.

7.1.1 Struktur

Alle zurzeit verwendeten Fluorchinolone weisen eine Doppelringstruktur, die mit mindestens einem Stickstoffatom in Position 1 substituiert ist und eine Carbonylgruppe an Position 4, eine Carboxylgruppe an Position 3 und ein Fluor-Molekül an Position 6 trägt. Derivate mit weiteren Stickstoffsubstitutionen im Zentral-Doppelring-Molekül gehören streng genommen zu anderen Substanzklassen, werden jedoch üblicherweise zu den Fluorchinolonen gerechnet. Die antibakterielle Aktivität und Pharmakokinetik wird durch Hinzufügung weiterer Gruppen modifiziert, wobei relativ gut beschriebene Struktur-Wirkungs-Beziehungen bestehen.

7.1.2 Wirkmechanismus

Die spezifisch antibakterielle Wirkung von Fluorchinolonen beruht auf der Tatsache, dass Prokaryonten-DNA im Gegensatz zur positiv suprahelikalen Eukaryonten-DNA eine negative suprahelikale Struktur aufweist. Die Suprahelizität wird durch mehrere Enzyme wie die aus zwei Untereinheiten bestehende DNA-Gyrase sowie DNA-Topoisomerasen reguliert, wobei die DNA-Gyrase den koordinierten Doppelstrangbruch, DNA-Passage durch den Bruch und Verschluss des Strangbruches vermittelt, während Topoisomerasen die eigentliche Suprahelizität vermitteln. Fluorchinolone binden und stabilisieren den DNA-Gyrase-Komplex nach Strangbruch und hemmen darüber hinaus die Topoisomerase IV-Aktivität. Die Akkumulation von Gyrase-DNA-Komplexen wirkt als Zellgift und resultiert in Bakterizidie. Darüber hinaus sind von der DNA-Synthese unabhängige, von der de novo-Protein-Synthese abhängige Mechanismen an der Bakterizidie beteiligt sind,

deren genaue Wirkungsweise jedoch noch nicht aufgeklärt ist.

7.1.3 Resistenzmechanismen

Resistenz gegen Chinolone wird durch chromosomale Mutationen vermittelt, die entweder die DNA-Gyrase oder den transmembranären Transport modifizieren. Chinolon-degradierende Enzyme wurden bisher nicht beschrieben, und Plasmid-vermittelte Resistenzgene scheinen keine wesentliche Bedeutung zu haben. In gramnegativen Bakterien sind *gyrA*-Mutationen häufiger und haben eine höhere Resistenzzunahme zur Folge als *gyrB*-Mutationen (Willmott und Maxwell 1993). Die Entwicklung einer Fluorquinolon-Resistenz ist von besonderer Bedeutung bei *P. aeruginosa*, insbesondere bei Selektion resistenter Mutanten unter protrazierter Therapie. In den letzten Jahren sind jedoch Fluorquinolon-Resistenzen bei weiteren wichtigen, ursprünglich Fluorquinolon-empfindlichen Erregergruppen von erheblicher Bedeutung geworden. Hierzu zählen Resistenzen bei bisher empfindlichen Enteropathogenen wie *E. coli* oder *Salmonella enterica* (inklusive *Salmonella typhi*) (Frost et al. 1996, Herikstad et al. 1997, Wain et al. 1999). Bei grampositiven Erregern spielt eine Mutation in der Topoisomerase IV eine besondere Rolle (Fournier und Hooper 1998). Der transmembranäre Chinolon-Transport kann durch verminderte Aufnahme aufgrund von Veränderungen in gramnegativen äußeren Membranproteinen verändert werden. Bei grampositiven Erregern wie Pneumokokken und *S. aureus* spielt ein erhöhter Chinolon-Efflux (z.B. *norA* in *S. aureus*) eine wichtige Rolle.

7.1.4 Wirkspektrum

Moxifloxacin und Levofloxacin haben eine gute Wirkung gegen Pneumokokken, wobei auch Penicillin-resistente Isolate erfasst werden (Dalhoff et al. 2001). Auch *S. pyogenes*, Gruppe B-Streptokokken und viele ‚viridans‘ Streptokokken werden gut erfasst, wobei die MHK_{90} von Moxifloxacin im Durchschnitt noch zwei Titerstufen unterhalb derjenigen von Levofloxacin liegt (Hooper 2005). Die Empfindlichkeit von *S. aureus* gegen Fluorquinolone ist geographisch sehr unterschiedlich, nosokomiale MRSA-Isolate sind jedoch fast immer resistent. Auch Koagulase-negative Staphylokokken-Isolate sind unterschiedlich Fluorquinolon-resistent. Die Empfindlichkeit von Enterokokken ist variabel, wobei *E.-faecium*-Stämme durchgängig resistent sind. Fluorquinolone besitzen auch Aktivität gegen verschiedene Mykobakterien-Spezies einschließlich *M. tuberculosis*. Die Empfindlichkeit ist jedoch unterschiedlich und hängt von der Spezies und dem untersuchten Fluorquinolon ab. Gegenüber *M. tu-*

tuberculosis liegen MHK -Werte häufig zwischen 0,1–4 µg/mL, wobei die neueren Fluorquinolone, besonders Moxifloxacin, aktiver sind als Ciprofloxacin. In jedem Fall muss eine Therapie auf der Basis der Empfindlichkeit des Isolates und der Patienten-Charakteristika individualisiert werden. Fluorquinolone werden heute noch praktisch ausschließlich gegen INH- oder Rifampicin-resistente Erreger eingesetzt (Berning 2001, Bozeman et al. 2005).

Alle Fluorquinolone sind hochwirksam gegen empfindliche gramnegative Kokken und gramnegative Stäbchen, allerdings ist die Empfindlichkeitsrate von Enterobacteriaceae in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen: Laut PEG-Resistenzstudie 2004 sind in Deutschland nur noch 78% der geprüften Isolate von *E. coli* gegen Ciprofloxacin empfindlich, während andere Enterobacteriaceae, einschließlich *Enterobacter spp.* und *Serratia marcescens*, noch Empfindlichkeitsraten von 90% und darüber aufweisen. Auch knapp 20% der *A.-baumannii*-Stämme sind resistent. Ciprofloxacin ist das Fluorquinolon mit der höchsten Aktivität gegen *P. aeruginosa*, 77% der Isolate sind noch empfindlich; die neueren Fluorquinolone (Moxifloxacin) sind gegen diesen Erreger weniger wirksam. Gegen die meisten Isolate von *S. maltophilia* ist Ciprofloxacin unwirksam; hier ergibt sich jedoch *in vitro* ein Vorteil für Moxifloxacin mit einer Empfindlichkeit von 78% der Isolate. *N. gonorrhoeae* war früher hochempfindlich gegen Fluorquinolone, auch hier sind weltweit inzwischen jedoch hohe Resistenzraten beschrieben worden. Durchgängig gute bis sehr gute Aktivität besteht gegen gramnegative Atemwegserreger wie *H. influenzae* und *M. catarrhalis*. Gegen Legionellen werden Fluorquinolone inzwischen als Medikamente der Wahl angesehen; eine kürzliche Metaanalyse weist Levofloxacin (dem *in vitro* potentesten Legionellen-aktiven Fluorquinolon) klinische Therapieraten in über 90% der Fälle und damit Überlegenheit gegenüber der bisherigen Erythromycin/Rifampin-Kombination zu (Yu et al. 2004).

Intrazelluläre Erreger werden durch neuere Fluorquinolone ebenfalls mäßig gut bis gut erfasst. *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *M. hominis* und *M. pneumoniae* weisen eine MHK_{90} von 1–4 µg/mL auf; individuelle MHK s sind jedoch zum Teil auch deutlich niedriger.

Die Aktivität der älteren Fluorquinolone und von Ciprofloxacin gegen Anaerobier ist begrenzt bis fehlend. Levofloxacin hat eine bessere Aktivität, erfasst jedoch einigen *Clostridium spp.* und *Bacteroides spp.* nicht, während Moxifloxacin auch gegen viele dieser Anaerobier wirksam ist.

7.1.5 Pharmakokinetik

Fluorquinolone werden nach oraler Gabe sehr gut (> 90%) resorbiert, die Resorption kann jedoch durch Antazida

sowie Eisen, Zink und Kalzium reduziert werden. Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin können i.v. appliziert werden. Die Serumhalbwertszeit von Moxifloxacin erlaubt dabei eine Einmalgabe. Fluorchinolone penetrieren in die meisten Gewebe inklusive Lunge, Knochen, Augenkammer und Prostata sowie in den Intrazellulärraum. Therapeutische Liquor-Spiegel können bei entzündeten Meningen erreicht werden. Ihr Einsatz bei der Meningitis ist jedoch klinisch nicht geprüft. Die Exkretion ist primär renal und die Dosis auf 25–50% bei präterminaler bzw. terminaler Niereninsuffizienz zu reduzieren.

7.1.6 Nebenwirkung und Interaktionen

Gastrointestinale Symptome stellen mit ca. 5% die häufigste Nebenwirkung dar, sind jedoch selten eine Ursache zum Therapieabbruch. ZNS-Symptome treten bei 1–4% der Patienten auf und reichen von Kopfschmerzen, Unwohlsein, Schlafstörungen bis hin zur Entwicklung von organischen Psychosyndromen (insbesondere bei Überdosierung). Bei Patienten mit Disposition zu zerebralem Anfallsleiden können epileptische Anfälle auftreten. In unterschiedlichem Ausmaß können Fluorchinolone kardiale Repolarisationsstörungen verursachen oder verschlimmern und damit zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen führen. Ciprofloxacin und Levofloxacin haben diese Nebenwirkung nicht; unter Moxifloxacin sind vereinzelt QT-Verlängerungen, jedoch ebenfalls ohne Auftreten von klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen beobachtet worden. Dennoch ist bei der Anwendung von Moxifloxacin Vorsicht geboten bei Patienten mit akuter Myokardischämie (siehe auch Abschnitt 7.1.7). Eine (idiosynkratische) Hepatotoxizität hat zur Rücknahme der Zulassung von Trovafloxacin geführt; generell sind bei der Anwendung von Fluorchinolonen und bestehender Leberinsuffizienz oder bekannter Transaminasen-Erhöhung eine kritische Indikationsstellung und laborchemische Kontrollen angezeigt. Hautreaktionen treten ebenfalls gehäuft (0,5–2%) auf, wobei meist ein unspezifischer Hautausschlag zu beobachten ist. Eine bei polyhalogenierten Fluorchinolonen zum Teil ausgeprägte Phototoxizität ist bei den derzeit verfügbaren Präparaten selten. Fluorchinolone verursachen eine potentielle Neigung zu Sehnenentzündung bzw. Sehnenrupturen (insbesondere Achillessehnenrupturen) auf, wobei ältere, mit Kortikosteroiden vorbehandelte Patienten ein besonders erhöhtes Risiko haben.

Die orale Resorption ist bei gleichzeitiger Antazida-Therapie reduziert. Potentielle Interaktionen mit Theophyllin, oralen Antikoagulationen und Cyclosporin müssen zu entsprechende Spiegel- bzw. Prothrombinzeit-Messungen An-

lass geben. Darüber hinaus besteht eine Interaktion mit dem Koffein-Metabolismus.

7.1.7 Indikationen und Kontraindikationen

Nichthalogenierte Chinolone sind nur zur Behandlung von Harnwegsinfekten zugelassen, werden jedoch kaum noch verwendet. Norfloxacin wird zur Behandlung unkomplizierter Zystitiden und Urethritiden eingesetzt. Für die Fluorchinolone bestehen folgende Indikationsbereiche (Tab. A4-31).

Grundsätzlich ist die Anwendung bei Überempfindlichkeit gegen Fluorchinolone kontraindiziert. Die Anwendung bei Kindern vor Beendigung der Wachstumsphase ist für alle Fluorchinolone aufgrund einer tierexperimentell nachgewiesenen Arthropathie sowie Knorpelerosionen kontraindiziert; umfangreiche Untersuchungen insbesondere mit Kindern mit zystischer Fibrose haben jedoch keine Hinweise auf Knorpelschäden erbracht (Burkhardt et al. 1997), auch wenn bei Patienten mit langdauernder Fluorchinolon-Behandlung reversible Arthralgien und Gelenkschwellung beschrieben wurden. Diese potentielle Arthropathie führt zu einer Indikationseinschränkung in der pädiatrischen Verwendung; bei besonderer Indikation (z.B. zystischer Fibrose) ist der Einsatz jedoch zugelassen. Weitere Kontraindikationen: schwere hepatische Funktionsstörung, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Schwangerschaft und Stillzeit. Sehnerkrankungen und -schäden aufgrund einer Fluorchinolon-Therapie. Für Moxifloxacin besteht darüber hinaus eine Kontraindikation bei Vorliegen von kardialen, zu Herzrhythmusstörungen disponierenden Vorerkrankungen.

7.2 Dosierungen

Siehe Tabelle A4-32.

8 Nitroimidazole

8.1 Allgemeine Charakterisierung

Metronidazol und Tinidazol sind Nitroimidazol-Derivate, welche zur antibakteriellen Therapie verwendet werden. Zudem werden sie wie auch Nimorazol in der antiparasitären Therapie eingesetzt. Ihre antibakterielle Aktivität ist insofern ungewöhnlich, als die Substanz eine ausgeprägte bakterizide Wirkung ausschließlich gegen anaerobe bakterielle Erreger aufweist. Metronidazol diffundiert gut in alle

Situation	Indikationen	Inadäquate Anwendung
Harnwegsinfektionen	Pyelonephritis, rekurrende Infektion, resistente Erreger, nosokomiale Aquisition, Prostatitis (insbesondere chronisch-bakterielle P.), beim allergischen Patienten, zur Suppressionstherapie	Harnwegsinfekt bei liegendem Katheter oder bei Nierenstein: Selektionsrisiko resistenter Erreger
sexuell übertragbare Erkrankung	Gonorrhö (Einmal-dosis); <i>Chlamydia trachomatis</i> (effektiv, Tetracycline jedoch besser), Ulcus molle (<i>H. ducreyi</i>).	empirische Therapie der Salpingitis/pelvischen Inflammation, Lues
Osteomyelitis und septische Arthritis	verursacht durch gramnegative Erreger	Monotherapie einer Staphylokokken-Osteomyelitis oder Implantatinfektion
Atemwegsinfektionen	Infektionen der Atemwege, des Mittelohrs oder der Nasennebenhöhlen, Option bei cystischer Fibrose. Ciprofloxacin: Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis durch gramnegative Erreger, nicht zur Behandlung von Pneumokokken-Infektionen Levofloxacin und Moxifloxacin: Ambulant erworbene Pneumonie inkl. Legionellose	Streptokokken-Pharyngitis Ofloxacin oder Ciprofloxacin zur Bronchitis- oder Pneumonie-Therapie
Gastroenteritis	Reisediarrhö mit schwerem Verlauf sowie bei <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i>	
Abdominalinfektionen	Ciprofloxacin (in Kombination mit antianaeroben Antiinfektiva)	
Haut-/Weichteilinfektionen	Levofloxacin, Moxifloxacin. Ciprofloxacin ggf. in Kombination (z.B. mit Clindamycin) bei gemischten grampositiven/gramnegativen Infektionen	Ciprofloxacin als Monotherapie bei Infektionen mit möglicher Beteiligung von <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> oder Anaerobiern
Augeninfektionen	Endophthalmitis durch gramnegative Erreger	
Otitis externa maligna	Ciprofloxacin zur systemischen Behandlung von <i>P. aeruginosa</i> Infektionen	
prophylaktische Therapie	akzeptiert zur Prophylaxe bei neutropenischen Patienten	
Mykobakterien	Reservemedikamente bei <i>M. tuberculosis</i> , Kombinationspartner bei <i>M. chelonae/fortuitum/kansasii</i>	

Gewebe inklusive des zentralen Nervensystems und wird insgesamt gut vertragen (Falagas und Gorbach 1995).

8.1.1 Struktur

Nitroimidazole sind niedermolekulare, aus einem 5er-Ring bestehende, den Nitrofuranen strukturell ähnliche Heterozyklen. Metronidazol ist ein 1-(2-Hydroxyethyl)-2-methyl-5-, Tinidazol ein 1-(2-ethylsulfonylethyl)-2-methyl-5-Nitroimidazol-Derivat.

8.1.2 Wirkmechanismen

Metronidazol und Tinidazol dienen nach Aufnahme durch die Bakterienzelle als präferentielle Elektronenakzeptoren

und bilden nach Reduktion zelltoxische Stoffwechselprodukte, die durch Interaktion mit Nukleinsäuren und anderen Makromolekülen bakterizid wirken. Die Bakterizidie betrifft auch nicht oder nur langsam proliferierende Zellen.

8.1.3 Resistenzmechanismen

Eine primär bestehende bzw. unter Behandlung auftretende Resistenz kommt unter den empfindlichen Anaerobier-Arten praktisch nicht vor.

8.1.4 Wirkspektrum

Alle obligat anaeroben Bakterien (Clostridien und nicht sporenbildende Anaerobier) inklusive *Bacteroides spp.*,

Tab. A4-32 Fluorchinolone.

Freiname	Dosierung	Nebenwirkungen	Bemerkungen
Norfloxacin	• Erwachsene: 0,8 g/Tag p.o. in 2 Einzeldosen	• gastrointestinale Symptome, ZNS-Symptome, Überempfindlichkeitsreaktionen (Haut, Kreislauf) • Phototoxizität, Veränderungen des Blutbildes/Leberfunktion	• nur bei Harnwegsinfektionen
Enoxacin	• 0,4–0,8 g/Tag p.o. in 2 Einzeldosen	• wie Norfloxacin, tubuläre Nephropathie. Theophyllin-/Koffein-/Marcumar-Interaktion	• Harnwegsinfektionen, eingeschränkt auch bei respiratorischen oder Haut-/Weichteilinfektionen
Ofloxacin	• Erwachsene: 0,4–0,8 g/Tag p.o. oder i.v. • jeweils 2 Einzeldosen	• Wie Norfloxacin, Hepatotoxizität, Rhabdomyolyse, kutane Nekrosen (selten). Keine Interaktion mit Theophyllin, Koffein oder Antikoagulantien	• wie Enoxacin
Ciprofloxacin	• Erwachsene: 0,25–1,5 g/Tag p.o. oder 0,4–1,2 g/Tag i.v. • jeweils 2 Einzeldosen	• wie Norfloxacin, Sehnenentzündungen, Hepatotoxizität, intrakranielle Drucksteigerung	• wie Ofloxacin, Infektionen durch gramnegative Aerobier, einschließlich <i>Pseudomonas</i>
Levofloxacin	• Erwachsene: 0,5–1,0 g/Tag i.v. oder p.o. in 1–2 Einzeldosen	• wie Ofloxacin	• wie Ofloxacin, jedoch höhere Aktivität
Moxifloxacin	• Erwachsene: 400 mg i.v. oder p.o. als Einzeldosis	• wie Ciprofloxacin und Ofloxacin, zusätzlich QT-Zeit-Verlängerung	• Fluorchinolon mit höchster Aktivität gegen grampositive Kokken und Anaerobier

Prevotella spp., *Fusobacterium* spp., anaerobe grampositive und gramnegative Kokken, *G. vaginalis* und die meisten Isolate von *H. pylori* sowie *Campylobacter fetus* werden erfasst, nicht jedoch *Actinomyces* sp. sowie *Propionibacterium* sp.

8.1.5 Pharmakokinetik

Metronidazol wird nach oraler Gabe schnell und vollständig absorbiert, deshalb wird bei oraler oder i.v. Gabe die gleiche Dosierung (beim Erwachsenen Initialdosis 1 g, danach $2-4 \times 0,5$ g/Tag) (i.v. Anwendung als Kurzinfusion) verwendet. Die Halbwertszeit von Tinidazol (13 Stunden) ist etwas länger als die von Metronidazol (7 Stunden). Therapeutische Spiegel werden in Amnionflüssigkeit und Genitalorganen, nichtobstruierten Gallenwegen, Knochen, Liquor und Hirnabszess, Pleuraempyem sowie in Vaginalsekret, Peritonealflüssigkeit und in Faeces erreicht. Metronidazol wird primär hepatisch metabolisiert; da der Hydroxymetabolit jedoch bei hochgradiger Nierenfunktion akkumuliert, sollte die Verwendung initial hoher Dosen hier vermieden werden. Tinidazol wird in der Leber geringer metabolisiert als Metronidazol. Eine weitere Dosisreduktion ist bei Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich, bei hochgra-

diger Einschränkung der Leberfunktion sollte jedoch eine Dosisreduktion um 50% erfolgen.

8.1.6 Nebenwirkungen und Interaktionen

Insgesamt wird Metronidazol gut toleriert, Nebenwirkungen treten praktisch nur bei hoher Dosierung und/oder prolongierter Anwendung auf und betreffen hauptsächlich das zentrale oder periphere Nervensystem. Patienten mit Anfallsanamnese oder anderen ZNS-Erkrankungen sollten mit besonderer Vorsicht behandelt werden, beim Auftreten von ZNS-Symptomen (Krämpfe, Enzephalopathie, Ataxie) muss die Behandlung sofort unterbrochen werden. Eine auftretende periphere Neuropathie zeigt auch nach Absetzen der Behandlung häufig nur langsame Besserung. Weitere Nebenwirkungen schließen Alkoholintoleranz oder eine Pankreatitis sowie eine Reihe leichterer unerwünschter Wirkungen (hauptsächlich gastrointestinale Beschwerden, Metallgeschmack, Urinverfärbung, reversible Blutbildveränderungen, Hautreaktionen) ein.

Eine karzinogene Wirkung von Metronidazol ist für die Anwendung beim Menschen trotz seiner Anwendung seit mehr als drei Jahrzehnten nicht sicher auszuschließen, je-

doch auch nicht schlüssig bewiesen. Der Verdacht gründet sich auf tierexperimentelle Untersuchungen; eine Extrapolierbarkeit dieser Ergebnisse für Anwendung am Menschen wird unterschiedlich beurteilt, muss wohl jedoch nur bei prolongierter oder repetitiver Anwendung oder bei Schwangeren berücksichtigt werden. Eine teratogene Wirkung ist nicht nachgewiesen.

Metronidazol hemmt den Metabolismus oraler Antikoagulantien.

Tinidazol weist gegenüber Metronidazol möglicherweise eine etwas günstigere Nebenwirkungsrate auf.

8.1.7 Indikationen und Kontraindikationen

Es besteht eine breite Indikation zur Anwendung bei anaeroben Infektionen sowie anaerob-aeroben Mischinfektionen, wobei hier aerobe Erreger durch entsprechende Kombinationstherapie miterfasst werden müssen. Indikationen schließen Abszesse (Hirn, Weichteile) und intravasculäre, durch Anaerobier verursachte Infektionen (inklusive Anaerobier-Endokarditis) ein. Das Auftreten resistenter Isolate gegen andere Antiinfektiva mit Anaerobier-Wirkung (Clindamycin, Cefoxitin) macht Metronidazol zum Antibiotikum der Wahl insbesondere bei *B. fragilis*-Infektionen, jedoch auch bei anderen intraabdominalen, geburthilflichen oder gynäkologischen Infektionen. Zur Behandlung der *C. difficile*-assoziierten, Antibiotika-induzierten pseudomembranösen Kolitis ist Metronidazol Mittel der Wahl, insbesondere da auf primäre Anwendung oralen Vancomycins wegen der Selektion Vancomycin-resistenter grampositiver Kokken verzichtet werden soll. Bei rezidivierenden oder therapierefraktären Verläufen ist jedoch immer noch ein Versuch mit Vancomycin p.o. indiziert. Schließlich wird Metronidazol bei verschiedenen *H. pylori*-Eradikationsschemata eingesetzt sowie bei komplizierten Verläufen eines Morbus Crohn (Fistelbildung) verwendet. Bei der antibakteriellen Therapie eines Tetanus ist Metronidazol möglicherweise der „klassischen“ Penicillintherapie überlegen (Ahmadsyah und Samim 1985).

Tab. A4-33 Nitroimidazole.

Freiname	Dosierung
Metronidazol	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 1,0–2,0 g / Tag i.v., 0,8–1,2 g p.o., • Kinder: 15–30 mg/kg KG/Tag i.v. oder p.o. • jeweils in 2–3 Einzeldosen
Tinidazol	<ul style="list-style-type: none"> • 1,0 g/Tag (in 1–2 Einzeldosen)

Metronidazol ist im ersten Trimenon zur Trichomonaden-Therapie kontraindiziert. Strenge Indikationsstellung im zweiten und dritten Trimester. Kontraindiziert in der Stillzeit.

8.2 Dosierungen

Siehe Tabelle A4-33.

9 Rifamycine

9.1 Allgemeine Charakterisierung

Rifampicin (syn. Rifampin) ist ein semisynthetisch hergestelltes Derivat aus der Rifamycin-Familie. Von den übrigen Derivaten ist zurzeit nur Rifabutin zugelassen. Rifampicin ist eine wasser- und lipidlösliche Substanz mit einem relativ breiten antimikrobiellen Spektrum. Sie hat eine **besondere Bedeutung in der antimykobakteriellen Therapie**, wird in letzter Zeit jedoch auch zunehmend eingesetzt zur Behandlung von Infektionen durch grampositive oder intrazelluläre Erreger (Farr 1995, Morris et al. 1993).

9.1.1 Struktur

Rifamycine sind relative große, aus einer in einen aliphatischen Ring eingeschlossenen chromophoren Gruppe bestehende Antibiotika. Rifampin ist das 3-4-methyl-piperazinyl-iminomethyl-Derivat von Rifamycin SV. Rifabutin ist das Spiropiperidyl-Derivat von Rifamycin S.

9.1.2 Wirkmechanismen

Rifamycine haben einen bakteriziden Effekt durch Hemmung der DNA-abhängigen RNA-Polymerase.

9.1.3 Resistenzmechanismen

Bakterien entwickeln mit einer hohen Frequenz eine Resistenz gegenüber Rifampin aufgrund von Mutationen in der β -Untereinheit der RNA-Polymerase. Diese Mutationen können an unterschiedlichen Stellen auftreten und unterschiedliche Ausmaße der Resistenz vermitteln. Die Mutationsrate von schnell wachsenden Mikroorganismen liegt bei 10^{-7} – 10^{-8} und für *M. tuberculosis* bei 10^{-11} . Die hohen Resistenzentwicklungsraten verbieten die Anwendung von Rifampicin in Monotherapie außer zur Prophylaxe.

9.1.4 Wirkspektrum

Rifampicin hat ein breites Wirkspektrum grampositiver und gramnegativer Mikroorganismen. Staphylokokken sind normalerweise sehr empfindlich (MHK₉₀ 0,015 µg/mL) und auch andere grampositive Kokken werden erfasst, wobei Pneumokokken, Enterokokken und Gruppe B-Streptokokken deutlich höhere Hemmkonzentrationen aufweisen als die übrigen Streptokokken. Von den gramnegativen Erregern zeigen *Haemophilus influenzae* und Neisserien mit einer MHK₉₀ von 0,5–1,0 µg/mL die höchste Empfindlichkeit, während andere gramnegative Erreger Rifampicin-resistent sind. Gegen unterschiedliche Spezies von *Legionella* zeigt Rifampicin eine deutlich höhere Aktivität als Erythromycin. Auch gegenüber *C. difficile* ist Rifampicin aktiv. Nur ca. 5% der Isolate von *M. tuberculosis* sind Rifampicin-resistent, allerdings mit steigender Tendenz. Die Empfindlichkeit nichttuberkulöser Mykobakterien ist variabel. Rifabutin hat auch gegen die Rifampicin-resistenten Spezies *M. avium-intracellulare* und *M. fortuitum* eine gute Aktivität. Zudem wirkt Rifabutin auch gegen andere langsam und schnell wachsende Mykobakterien.

9.1.5 Pharmakokinetik

Rifampicin hat eine rot-orange Farbe. Es wird im nüchternen Zustand gut absorbiert, es steht jedoch auch eine i.v. Darreichungsform zur Verfügung. Die übliche tägliche Dosis ist 600 mg für Erwachsene (10–20 mg/kg KG für Kinder). Die Substanz wird aufgrund seiner guten Lipidlöslichkeit im Gewebe gut verteilt und therapeutische Konzentrationen werden im Serum, Urin, Knochen, Pleura, Liquor und Augenkammer erzielt. Rifampicin wird primär hepatisch metabolisiert und biliär ausgeschieden. Bei terminaler Niereninsuffizienz sowie bei hepatischer Insuffizienz wird eine Dosisreduktion empfohlen. Die Substanz wird nicht dialysiert.

9.1.6 Nebenwirkungen und Interaktionen

Am wichtigsten sind toxische Nebenwirkungen. Hepatotoxizität tritt vor allem in Patienten mit Rifampicin-Überdosierung, vorbestehender hepatischer Funktionsstörung oder gleichzeitiger Verwendung von hepatotoxischen Medikamenten (Ketoconazol, Halothan) auf. Bei geringgradigen Veränderungen der Leberfunktionsteste kann Rifampicin unter Überwachung der Leberfunktion in üblicher Dosis verwendet werden. Eine Rifampicin-induzierte Hepatitis ist selten (unter 0,5%), tritt jedoch bei gleichzeitiger Gabe von INH zur Tuberkulose-Therapie in bis zu 2,5% der Patienten auf. Dosisabhängige Nausea wird bei 2–5% be-

obachtet. Seltener Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen („drug“-Fieber, Hautreaktionen, exudative Konjunktivitis), ein grippeähnliches Syndrom sowie renale Funktionsstörungen und zentralnervöse Symptome. Unter der Anwendung kommt es zu einer orange-gelben Urin-, Speichel- und Sklerenverfärbung, weiche Kontaktlinsen können dauerhaft verfärbt werden. Patienten sollten darauf vor Anwendung hingewiesen werden.

Von besonderer Bedeutung für Rifampicine ist die Interaktion mit anderen Substanzen aufgrund hepatischer Enzyminduktion. Dies hat einen gesteigerten Metabolismus und damit eine erhöhte Ausscheidung anderer Medikamente zur Folge, besonders hormonelle Kontrazeptiva, orale Antikoagulationen, Cyclosporin, Phenytoin und Antiarrhythmika. Darüber hinaus wird die Pharmakokinetik von Antiinfektiva (Chloramphenicol, Fluconazol, Dapson), Digoxin, Methadon, Theophyllin, Sulfonylharnstoffen, Haloperidol und einer Reihe weiterer Substanzen beeinflusst.

9.1.7 Indikationen und Kontraindikationen

Rifampicin ist zugelassen zur Therapie der Tuberkulose sowie zur Behandlung von Kontaktpersonen bei bakterieller Meningitis. Darüber hinaus wird Rifampicin für eine Reihe weiterer Indikationen verwendet, für die das Medikament jedoch nicht zugelassen ist. Dabei ist zu beachten, dass eine Therapie mit Rifampicin **grundsätzlich nur in Kombination** mit anderen Substanzen in Betracht kommt, da unter Monotherapie zu schnell eine Resistenzentwicklung erfolgt. Folgende Anwendungsgebiete bestehen für Rifampicin:

Siehe Tabelle A4-34.

Rifampicin ist kontraindiziert bei schweren Leberfunktionsstörungen (Leberzirrhose, akute Hepatitis), im ersten Trimenon der Schwangerschaft (außer zur Tuberkulose-Behandlung), während der Stillzeit sowie zur parenteralen Anwendung bei Säuglingen unter drei Monaten.

9.2 Dosierungen

Siehe Tabelle A4-35.

10 Fosfomycin

Fosfomycin ist ein von verschiedenen Streptomyzeten gebildetes, kleines Molekül (Strukturformel: (-)-(1R,2S)-1,2-

Tab. A4-34 Anwendungen für Rifampicin bei nicht mykobakteriellen Infektionen.

Situation	Bemerkungen
Methicillin-resistente <i>S.-aureus</i> -Infektionen und Kolonisation	<ul style="list-style-type: none"> Rifampicin als Kombinationspartner von Vancomycin plus Gentamicin Rifampicin als Kombinationspartner von TMP/SMX oder einem Chinolon zur Kolonisationseradikation (nur beim Versagen einer topischen Therapie)
Staphylokokken-Sepsis und -Endokarditis	<ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit in der kombinierten Anwendung von β-Laktam plus Rifampicin plus Gentamicin bei der <i>S.-aureus</i>- oder <i>S.-epidermidis</i>-Prothesen-Endokarditis in klinischen Studien nachgewiesen. Rifampicin plus Chinolon bei Rechtsherzendokarditis durch <i>S. aureus</i>.
Infektion zerebraler Ableitungssysteme	<ul style="list-style-type: none"> In Kombination mit β-Laktam oder Glykopeptid bei <i>S.-epidermidis</i>-Infektion Shunt-System muss allerdings in der Regel gewechselt werden.
chronische Osteomyelitis, Staphylokokken-Infektion von orthopädischen Implantaten	<ul style="list-style-type: none"> Tierexperimentelle und klinische Studien zeigen Benefit der Kombinationstherapie mit Rifampicin (Zimmerli et al. 1998).
Sepsis und schwere Infektionen mit <i>S. aureus</i> und Koagulase-negativen Staphylokokken	<ul style="list-style-type: none"> Rifampicin in Kombination mit Chinolon als orale Therapie der intravenösen Standardtherapie gleichwertig (Schrenzel et al. 2004)
Legionella-Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> Die frühere (Kombinations-) Therapie der Wahl (zusammen mit Erythromycin) ist heute durch Fluorchinolon-Monotherapie (Levofloxacin) ersetzt.
Brucellose	<ul style="list-style-type: none"> Doxycyclin/Rifampicin äquivalent oder besser als Tetracyclin/Streptomycin-Therapie (insbesondere bei Neuro-Brucellose)
Meningitis durch Penicillin-hochresistente <i>S. pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> Hinweis auf Effekt durch kombinierte Vancomycin/Rifampicin-Gabe

Epoxypropyl-phosphonat-di-natrium), das die Bindung von Phosphoenolpyruvat zu UDP-N-Acetylglucosamin, einen frühen Schritt in der Synthese der Mureinsäure des Peptidoglykans, hemmt. Es besitzt ein breites Wirkspektrum gegen eine Reihe aerober grampositiver (*S. aureus*, Streptokokken; gegen *S. epidermidis* nicht zuverlässig wirksam; Peters et al. 1980) und gramnegativer (Enterobacteriaceae, *Haemophilus* und Neisserien, zum Teil auch *Pseudomonas*; nicht Klebsiellen, *Morganella*, *Providencia*, *Acinetobacter*) Erreger sowie gegen einige Anaerobier (nicht *Bacteroides spp.*). Fosfomycin gibt es zur i.v. und oralen Anwendung. Bei i.v. Infusion beträgt die Halbwertszeit zwei Stunden, es besteht eine gute Gewebegängigkeit. Zu beachten ist eine erhebliche Natriumbelastung bei höherer Dosierung. Fos-

fomycin wird nahezu vollständig renal ausgeschieden und es werden hohe Harnkonzentrationen erzielt, die die orale Anwendung (40%ige Absorption) zur Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfekte ermöglichen. Gastrointestinale Nebenwirkungen treten gehäuft auf, darüber hinaus werden allergische Reaktionen sowie ein passagerer Anstieg der Transaminasen beobachtet. Fosfomycin ist ein Reserveantibiotikum, das bei Allergie gegen β -Laktam-Antibiotika oder Multiresistenz grampositiver Kokken, eventuelle auch gramnegativer Stäbchen – nur in Kombination – zum Einsatz kommt.

Dosierungen
Siehe Tabelle A4-36.

Tab. A4-35 Rifamycine.

Freiname	Einnahme	Dosierung
Rifampicin	<ul style="list-style-type: none"> p.o. und i.v. zum Teil auch in fixen Kombinationen mit anderen Tuberkulostatika 	<ul style="list-style-type: none"> Erwachsene: 0,6–0,9 g/Tag i.v. oder p.o. Kinder: 10–20 mg/kg KG/Tag i.v. oder p.o. jeweils in 1–2 Dosen
Rifabutin	<ul style="list-style-type: none"> p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> entsprechend Indikation und Therapiedauer: (150 mg–)300–600 mg/Tag

Tab. A4-36 Fosfomycin.

Freiname	Dosierung	Bemerkung
Fosfomycin	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene 15 g/Tag i.v. • Kinder: 240 mg/kg KG/Tag, als i.v. Kurzinfusion • jeweils in 3 Einzeldosen 	zur (Kombinations-)therapie gegen Fosfomycinempfindliche Erreger (siehe Text)
Fosfomycin-Trometamol	<ul style="list-style-type: none"> • Einmaltherapie mit 5,6 g Fosfomycin-Trometamol p.o. (entsprechend 3 g Fosfomycin; Patel et al. 1997). 	zur Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen

11 Sulfonamide und Trimethoprim

11.1 Allgemeine Charakterisierung

Sulfonamide waren die **ersten effektiven antibakteriellen Substanzen** zur systemischen Anwendung im Menschen (seit den 1930er Jahren). Diese Substanzen sind primär bakteriostatisch und wirken aufgrund einer Interferenz mit der bakteriellen Folsäure-Synthese (Reese 1987, Rubin und Swartz 1980). Zur antibakteriellen Behandlung spielen Sulfonamide nur noch als Sulfamethoxazol in fixer galenischer Kombination mit Trimethoprim (TMP/SMX) eine Rolle. Weitere Sulfonamide (Sulfadiazin) werden in der Toxoplasma-Therapie verwendet. Trimethoprim hemmt ebenfalls die Folat-Synthese und wird neben der Kombination mit Sulfamethoxazol auch als Monosubstanz zur Behandlung von Harnwegsinfekten verwendet.

11.1.1 Struktur, Wirk- und Resistenzmechanismen

Sulfamethoxazol (5-methyl-3-sulfanilamidoisoxazol) hemmt aufgrund sterischer Inhibition die Inkorporation von Para-Aminobenzoesäure (PABA) in Dihydrofolsäure. Trimethoprim ist ein Pyrimidin-Analog (2,4-diamino-5-[3',4',5'-trimethoxybenzyl]pyrimidin), das die Dihydrofolat-Reduktase kompetitiv hemmt. Die Folsäure-Synthese ist erforderlich für die bakterielle Purin- und damit für die DNA-Synthese. Menschliche Zellen synthetisieren Folsäure nicht, benötigen aber extern zugeführte Folsäure. Deshalb wird die menschliche Purin-Synthese nicht durch die Sulfonamid- oder Trimethoprim-Wirkung signifikant beeinträchtigt. Bakterielle Sulfonamid-Resistenz wird durch eine Mutation, die zu PABA-Überproduktion oder struktureller Enzymmodifikation führt, oder durch Plasmid-übertragene Resistenzfaktoren vermittelt. Letztere ist besonders von Bedeutung, da die Trimethoprim-Resistenz (Veränderung der Zellpermeabilität oder Veränderungen der Dihydrofolat-Reduktase) häufig auf dem gleichen Plasmid

lokalisiert ist. Eine kombinierte Trimethoprim-Sulfamethoxazol-Resistenz gibt es inzwischen insbesondere bei Enteropathogenen (*Salmonella*, *Shigella*), bei *E. coli* und *Haemophilus*, aber auch bei Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken.

11.1.2 Wirkspektrum

Das Wirkspektrum von TMP/SMX schließt grampositive Kokken (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* und vergrünende Streptokokken), gramnegative Stäbchen (Enterobacteriaceae, *Salmonella*, *Shigella*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) ein. TMP/SMX ist nicht wirksam gegen *P. aeruginosa*. B.-cepacia-Stämme können empfindlich sein und TMP/SMX kann bei ansonsten vollständig resistenten Isolaten von *S. maltophilia* aktiv sein. Es besitzt ebenfalls Aktivität gegen *Brucella* und *Nocardia*.

11.1.3 Pharmakokinetik

Die Kombination von Trimethoprim und Sulfamethoxazol liegt in einem 1:5-Verhältnis (bezogen auf das Substanzgewicht) als Tabletten (80/400 mg oder 160/800 mg [= ‚forte‘]), als i.v. Ampullen (80/400 mg) oder als Sirup vor. TMP/SMX wird vom oberen Gastrointestinaltrakt gut resorbiert. Serumspitzenspiegel nach i.v. Gabe erreichen 3,4 µg/mL. TMP/SMX diffundiert in die meisten Gewebe, eine Anreicherung wird in Prostata-Gewebe erreicht. TMP-Liquorspiegel erreichen ca. 40% der Serumspiegel. Die Halbwertszeit von TMP/SMX liegt bei ca. zehn Stunden, die Substanz wird vorwiegend renal eliminiert. Eine Dosisreduktion muss daher bei Niereninsuffizienz (durch Intervallverlängerung) vorgenommen werden; bei höhergradiger Funktionseinschränkung (GFR < 15 ml/min) wird die Gabe nicht mehr empfohlen.

11.1.4 Nebenwirkungen und Interaktionen

TMP/SMX wird in der üblichen Dosierung gut vertragen. Die sehr seltene, jedoch potentiell schwerste Nebenwirkung

besteht in der Entwicklung eines Erythema exsudativum multiforme (Stevens-Johnsons-Syndrom), weitere sehr seltene, jedoch potentiell schwer verlaufende Nebenwirkungen sind Blutbildveränderungen (Leukopenie, Thrombozytopenie, Granulozytopenie) oder eine medikamenteninduzierte Hepatitis. Weitere Nebenwirkungen bestehen in gastrointestinalen Symptomen, Hautausschlägen (makulopapulär oder Erythem) und Kernikterus bei Säuglingen.

11.1.5 Indikationen und Kontraindikationen

Insgesamt ist der Einsatzbereich von TMP/SMX in den letzten Jahren aufgrund besser verträglicher und wirksamerer Alternativen zunehmend eingeschränkt worden. Gute primäre Indikationen sind der Tabelle A4-37 zu entnehmen.

Weitere mögliche Indikationen zu Prophylaxe oder Therapie: Zystische Fibrose, chronische Granulomatose; bei nichttuberkulösen Mykobakterien (*M. marinum*), Pilzen (*Pneumocystis jirovecii* Pneumonie) oder Protozoen (*Isospora belli*).

Kontraindikationen bestehen in Sulfonamid- oder Trimethoprim-Überempfindlichkeit, vorbestehenden Blutbildveränderungen, hochgradiger Niereninsuffizienz, schweren Leberfunktionsstörungen, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel sowie bei Frühgeborenen. Bei Neugeborenen bis zu einem Alter von fünf Wochen sowie in der Schwangerschaft muss die Indikation sehr streng gestellt werden.

11.2 Dosierungen

Siehe Tabelle A4-37.

Co-trimoxazol ist in verschiedenen Darreichungsformen erhältlich (verschiedene Hersteller):

- Tabletten: 80 mg Trimethoprim/400 mg Sulfamethoxazol
- „forte“-Tabletten: 160 mg Trimethoprim/800 mg Sulfamethoxazol
- Saft, Ampullen: 80 mg Trimethoprim/400 mg Sulfamethoxazol.

12 Chloramphenicol

Chloramphenicol ist ein heute synthetisch hergestelltes Phenylalanin-Derivat, dessen Wirkung auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Hemmung der Aminoacyl-tRNA-Anbindung erfolgt. Dieses hat einen primär bakteriostatischen, gegen *H. influenzae*, *S. pneumoniae* und *N. meningitidis* in therapeutischer Dosierung jedoch auch bakteriziden Effekt (Neu 1987). Chloramphenicol ist aktiv gegen ein breites Spektrum von Mikroorganismen. Von den grampositiven Erregern sind vor allem Streptokokken (jedoch nicht Enterokokken) empfindlich, während Pneumokokken (insbesondere Penicillin-resistente Pneumokokken) nur bei höheren Konzentrationen (Friedland und McCracken 1994) und *S. aureus* (insbesondere Methicillin-resistente Stämme) nicht zuverlässig erfasst werden. Von

Tab. A4-37 Indikation und Dosierung von Co-trimoxazol.

Indikation	Bemerkungen	Dosierung
akuter unkomplizierter Harnwegsinfekt		Einmal-Therapie (3 Tabletten TMP/SMX ‚forte‘) oder besser 2 × tgl. 1 Tbl. TMP/SMX ‚forte‘ für drei Tage
Suppressionstherapie bei rekurrerender Harnwegsinfektion der Frau		Suppressionstherapie: ½ Tbl. TMP/SMX am Abend (auch als postkoitale Suppressionstherapie)
chronische Prostatitis	aufgrund der erforderlichen hochdosierten Langzeit-Therapie Fluorchinolone Mittel der Wahl	2 × tgl. 1 Tbl. TMP/SMX ‚forte‘
Infektionsprävention nach Nierentransplantation	keine signifikante Toxizität, keine Selektion von resistenten Erregern.	2 × tgl. 2 Tbl. TMP/SMX ‚forte‘
nosokomiale Infektion (gramnegative Erreger)	<i>B. cepacia</i> , <i>S. maltophilia</i>	10 mg/kg KG/Tag TMP i.v. in 2 Tagesdosen
Methicillin-resistente <i>S. aureus</i> , insbesondere auch ambulant erworbene MRSA (CA-MRSA)	wenige Daten, aber potentiell wertvolle Alternative (Grim et al. 2005)	15 mg/kg KG /Tag TMP i.v. in 2–4 Tagesdosen

den gramnegativen Erregern sind Neisserien und *Haemophilus* hochempfindlich, gegen Enterobakterien besteht eine wechselnde Aktivität und Pseudomonaden werden nicht erfasst. Anaerobier (inklusive *B. fragilis*) werden dagegen zuverlässig gehemmt.

Chloramphenicol wird nach oraler Gabe zuverlässig absorbiert mit Serum-Spitzenpiegeln von 12 µg/mL nach einer 1 g-Dosis; in Deutschland steht das Medikament zur oralen Anwendung jedoch nicht mehr zur Verfügung. Die intravenöse Anwendung führt aufgrund inkompletter Hydrolyse zu eher niedrigeren Serumspiegeln. Aufgrund seiner Lipidlöslichkeit diffundiert Chloramphenicol in viele Gewebe und Körperflüssigkeiten und wird insbesondere im Hirngewebe um ein Mehrfaches über dem Serumspiegel angereichert. Liquor-Spiegel erreichen auch in nicht entzündeten Meningen ca. 30–50% der Serumspiegel. Therapeutische Spiegel werden in Pleura, Aszites und im Augenkammerwasser erzielt. Chloramphenicol wird hepatisch metabolisiert und kann daher bei Leberfunktionsstörung (Neugeborene, Kinder, Leberzirrhose) für die Hämatopoese toxische Spiegel erreichen. In diesen Patientengruppen ist ein Monitoring der Serumspiegel daher unerlässlich.

Die Anwendung von Chloramphenicol wird durch hämatologische Toxizität so weit eingeschränkt, dass die Anwendung eine sehr enge, klar definierte Indikationsstellung verlangt. Zwei Arten von Knochenmarkstoxizität sind hierbei zu unterscheiden: Die erste ist eine reversible, dosisabhängige, sehr häufig toxische Wirkung auf das Knochenmark, vor allem bei Dosen von mehr als 3 g/Tag, einer kumulativen Dosis von mehr als 30 g oder Serumspiegeln über 25 µg/mL. Alle drei blutbildenden Reihen sind hier betroffen. Die zweite, seltene, nahezu immer irreversibel und fatal verlaufende Reaktion ist eine aplastische Anämie, die mit einer Häufigkeit von ca. 1:25 000–40 000 Anwendungen typischerweise mit einem Intervall von Wochen bis Monaten nach Beendigung der Therapie auftritt. Diese Reaktion tritt möglicherweise häufiger nach oraler oder topischer Anwendung als nach i.v. Anwendung auf. Eine weitere Nebenwirkung ist das Grau-Syndrom bei Neugeborenen aufgrund einer unvollständigen hepatischen Metabolismus und konsekutiver Chloramphenicol-Akkumulation (hohe Letalität). Schließlich ist eine Korrelation zwischen Chloramphenicol-Anwendung und von später auftretender Leukämie in Kindern beschrieben worden (Shu et al. 1987). Chloramphenicol interagiert mit einer Reihe anderer Substanzen (Halbwertszeit-Verlängerung aufgrund von Inhibierung des hepatischen Metabolismus), entsprechende Dosisreduktionen sind dann notwendig.

Die Indikationen erstrecken sich daher auf wenige klinische Situationen, in denen Chloramphenicol aufgrund seiner Gehirn/Liquor-Gewebegängigkeit und/oder aufgrund

Tab. A4-38 Chloramphenicol.

Chloramphenicol	zugelassene Dosierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 40 (–80) mg/kg KG/Tag. Gesamtdosis max. 30 g, jedoch muss bei entsprechender Indikation diese Dosis – teilweise erheblich – überschritten werden (unter engmaschiger Kontrolle aller drei hämatopoetischen Reihen!). • Kinder: 50 (–100) mg/kg KG/Tag

spezifischer antimikrobieller Wirksamkeit angewendet werden muss. Hierbei ist insbesondere der Hirnabszess bei nicht entzündlich veränderten Meningen zu nennen. Weiterhin kann die Anwendung bei bakterieller Meningitis und Penicillin/Cephalosporin-Allergie, bei Rickettsiosen (insbesondere zur parenteralen Therapie, bei jungen Kindern und bei Schwangeren), Ehrlichiosen und einer Reihe anderer seltener Indikationen als alternative Therapie gerechtfertigt sein. Gegen enteropathogene Erreger (inklusive *S. typhi*) besteht bei Fluorchinolon-Empfindlichkeit des Erregers auch bei Kindern keine Indikation mehr.

Die Anwendung von Chloramphenicol ist kontraindiziert im letzten Trimenon und während der Stillzeit.

Dosierungen

Siehe Tabelle A4-38.

13 Oxazolidinone

Die Oxazolidinone, eine neue Substanzklasse synthetischer antimikrobieller Wirkstoffe (Dresser und Rybak 1998, Ford et al. 1997), wurde 1987 zuerst beschrieben. Derzeit ist Linezolid zugelassen, weitere Oxazolidinone befinden sich zurzeit in der klinischen Entwicklung. Die besondere chemische Struktur der Oxazolidinone ohne molekulare Ähnlichkeit mit anderen bisher bekannten Antiinfektiva macht das Entstehen von Kreuzresistenzen mit bekannten Substanzklassen wie Glykopeptiden, β-Laktamen oder Streptograminen unwahrscheinlich.

13.1 Allgemeine Charakterisierung

13.1.1 Wirkmechanismen

Die antimikrobielle Wirkung dieser Substanzen besteht in einer Hemmung der Proteinbiosynthese, wobei hierbei of-

fensichtlich ein neuartiger Wirkmechanismus unabhängig von einer Interferenz mit dem 30S-Präinitiationskomplexes oder der Bindung von mRNA, sondern vielmehr eine Interaktion mit der 50S-Ribosomen-Untereinheit grampositiver Erreger erfolgt (Burghardt et al. 1998).

13.1.2 Resistenzmechanismen

Resistenzen sind sehr selten. Sekundäre Resistenzen treten zum Teil auch unter Therapie insbesondere bei so genannten Hypermutator-Stämmen mit einer besonderen Fähigkeit zum Austausch einer 23S-rRNA-Base (G2576T) auf. Da die 23S rDNA in multiplen Genkopien vorliegt, muss die Mutation in mehreren dieser Kopien erfolgen. Dieser Umstand erklärt die derzeit noch seltene Linezolid-Resistenz; allerdings sind vor allem Linezolid-resistente Enterokokken, aber auch *S. aureus*-Stämme beschrieben worden (Willems et al. 2003).

13.1.3 Wirkspektrum

Oxazolidinone weisen ein Spektrum auf, das hauptsächlich grampositive Erreger inklusive Methicillin-resistenter und Vancomycin-intermediär empfindlicher Staphylokokken, Streptokokken und Vancomycin-resistenter Enterokokken (sowohl *E. faecalis* als auch *E. faecium*) einschließt. Linezolid wirkt außerdem noch gegen Listerien, Corynebakterien und weitere grampositive Kokken und Stäbchen wie *Micrococcus spp.*, *E. rhusiopathiae*, *Leuconostoc spp.*, *Rhodococcus sp.* und *Pediococcus spp.* Gegen gramnegative Erreger hat Linezolid nur Wirksamkeit gegenüber *H. influenzae* und *Neisseria spp.*, darüber hinaus auch gegen Aerobier einschließlich *B. fragilis*. Auch eine Reihe intrazellulärer Erreger werden durch Linezolid gehemmt, und schließlich hat die Substanz gute bis sehr gute Aktivität gegen *M. tuberculosis* und eine Reihe anderer Mykobakterien.

13.1.4 Pharmakokinetik

Linezolid steht zur oralen und parenteralen Anwendung zur Verfügung; die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 100%. Die Halbwertszeit beträgt ca. sieben Stunden. Ca. 85% der Substanz werden renal eliminiert, eine Dosisanpassung ist jedoch weder für renale noch hepatische Insuffizienz erforderlich. Noch begrenzte Untersuchungen zur Gewebepenetration weisen auf ausreichend hohe Spiegel in pulmonal-epithelialer Flüssigkeit, Alveolarzell-Gewebe, Pankreas-Gewebe und Knochen hin. Auch im Liquor wird Linezolid vor allem bei entzündeten Meningen angereichert.

13.1.5 Nebenwirkungen und Interaktionen

Insgesamt wird Linezolid im Allgemeinen gut vertragen, mit gastrointestinalen Symptomen, Kopfschmerzen und unspezifischen Hauterscheinungen als häufigste unerwünschte Wirkungen. Von besonderer Bedeutung sind die erst kürzlich beschriebenen neurologischen Nebenwirkungen, die insbesondere nach längerer Linezolid-Anwendung auftreten und vorwiegend aus Neuropathien und Neuritiden, zum Teil mit schwerem, irreversiblen Verlauf (inklusive Retrobulbär-Neuritis) bestehen können (Bressler et al. 2004). Diese unerwünschte Wirkung hat zu einer derzeit maximal zugelassenen Therapiedauer von 28 Tagen Anlass gegeben. Darüber hinaus hat Linezolid hämatologische Nebenwirkungen, die sich hauptsächlich als Myelodepression, vorwiegend einer Thrombozytopenie, aber auch der anderen myeloepoetischen Reihen, manifestieren und eine engmaschige Kontrolle des blutbildenden Systems unter Linezolid-Therapie erfordern. Schließlich weist Linezolid eine Monoaminoxidase-Hemmung auf und kann zu Serotonin-Syndromen (Fieber, Blutdrucksteigerung, ZNS-Störungen) führen.

13.1.6 Indikationen und Kontraindikationen

Linezolid ist derzeit zugelassen zur Therapie einer ambulant oder nosokomial erworbenen Pneumonie sowie von schweren Haut- und Weichteilinfektionen durch nachgewiesene, Linezolid-empfindliche grampositive Erreger mit Resistenzen gegenüber einer Standardtherapie (MRSA, Vancomycin-resistente Enterokokken). Bei gleichzeitigem Nachweis bzw. Verdacht auf einer Mischinfektion durch grampositive und gramnegative Erreger darf Linezolid nur bei Fehlen von Behandlungsalternativen und bei gleichzeitiger Therapie gegen gramnegative Erreger eingesetzt werden. In Rahmen von klinischen Studien wurde Linezolid darüber hinaus unter anderem bei endovaskulären Infektionen sowie bei Knochen- und Gelenkinfektionen eingesetzt.

Linezolid ist kontraindiziert bei Patienten unter Therapie unter anderem mit Monoaminoxidase-Hemmern, Serotonin-Wiederaufnahmehemmern sowie anderen mit dem dopaminergen System interferierenden Substanzen. Entsprechend ist die Anwendung auch bei einer Reihe von klinischen Zuständen, die mit einer Störung des sympathischen oder dopaminergen Systems einhergehen, kontraindiziert. Bei Auftreten von Schwindel sollte vom Führen von Kraftfahrzeugen Abstand genommen werden. Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz erfordern eine besondere Vorsicht bei der Anwendung.

13.2 Dosierungen

Linezolid (Infusionslösung und Filmtabletten):

- Dosierung: 2×600 mg/Tag i.v. oder p.o.

14 Fusidinsäure

Fusidinsäure ist eine mit anderen Antiinfektiva nicht verwandte Substanz mit Steroidstruktur und lipophilen Eigenschaften. Es ist ein Reserveantibiotikum mit bakterio-statischer Wirkung durch Proteinsynthese-Hemmung und kommt zur systemischen Anwendung nur bei **schweren Staphylokokken-Infektionen** mit multiresistenten Erregern oder bei Allergie (Eykyn 1990, Shanson 1990). Die rasche Resistenzentwicklung unter Monotherapie erfordert eine Kombinationstherapie. Die Bioverfügbarkeit ist nach bzw. i.v. Gabe mit Serumspiegeln von 20–30 µg/mL gut. Als Nebenwirkungen treten hauptsächlich Thrombophlebitis und Ikterus nach intravenöser Anwendung auf; die orale Anwendung wird allgemein gut toleriert. Fusidinsäure stellt einen potentiell wertvollen Kombinationspartner insbesondere bei Infektionen durch Methicillin-resistente *S. aureus* dar, die aufgrund ihrer Pharmakokinetik durch Glykopeptide nicht gut behandelbar sind (z.B. *S.-aureus*-Pneumonie).

Eine spezielle Indikation bilden orthopädische Implantatinfektionen, bei welchen Fusidinsäure (3×500 mg p.o.) in Kombination mit Rifampicin (2×450 mg/Tag p.o.) bei der Langzeittherapie von Staphylokokken-Infektionen eine gute Wirksamkeit hat (Zimmerli et al. 2004).

Auf die Anwendung von Fusidinsäure zur topischen Therapie (Creme, Salbe, Gaze) sollte aufgrund der Resistenzentwicklung verzichtet werden (Sunderkötter et al. 2006).

15 Nitrofurantoin

Nitrofurantoin ist ein synthetisches Harnwegsantibiotikum, das eine antibakterielle Wirksamkeit aufgrund einer in seiner genauen Wirkungsweise schlecht verstandenen Interaktion mit verschiedenen enzymatischen Angriffspunkten in der Bakterienzelle entfaltet. Nitrofurantoin hemmt die meisten Isolate von *E. coli*, während *Enterobacter* und *Klebsiella* nur ausnahmsweise empfindlich und *P. aeruginosa* und *Proteus* resistent sind. Nitrofurantoin zeigt darüber hinaus Wirksamkeit gegen viele grampositive uropathogene Isolate (Enterokokken, *S. aureus*, *S. saprophyticus*). Die Substanz wird nach oraler Aufnahme gut resor-

biert, therapeutische Wirkspiegel werden jedoch nur im Urin und im Nierenmark erzielt. Nitrofurantoin ist mit einer langen Liste potentieller unerwünschter Wirkungen assoziiert, von denen pulmonale Reaktionen (akute und chronische Pneumonitis) die am häufigsten beobachtete schwere Nebenwirkung darstellt. Darüber hinaus kommen gastrointestinale Nebenwirkungen, Polyneuropathien, unerwünschte Wirkungen auf das blutbildende System, hepatotoxische Reaktionen und Hautveränderungen vor. Nitrofurantoin wird zur Rezidiv-Prophylaxe und Therapie von Harnwegsinfektionen eingesetzt, wobei es nur bei unteren Harnwegsinfektionen, *nicht* zur Primärtherapie einer Pyelonephritis, verwendet werden sollte. Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 40 mL/min) ist die Anwendung kontraindiziert (keine ausreichende bakterizide Konzentration im Urin, erhöhte Rate von unerwünschten systemischen Wirkungen!). Weitere Kontraindikationen sind Polyneuritiden sowie die Anwendung in den letzten drei Schwangerschaftswochen oder beim Neugeborenen bis zum dritten Lebensmonat.

Dosierungen

Nitrofurantoin-Kapseln und -Dragees (verschiedene Hersteller), Dosierung:

- Therapie: Erwachsene: 200–300 mg p.o. in 2–3 Einzeldosen/Tag; Kinder: 3–5 mg/kg KG/Tag
- Rezidivprophylaxe: 50–100 mg p.o. am Abend.

16 Polypeptid-Antibiotika

Colistinmesilat ist ein Polymyxin-Antibiotikum zur systemischen und zur inhalativen Therapie. Als Tabletten zur selektiven Darmdekontamination wird Colistin-Sulfat verwendet. Die absolut bakterizide Wirkung beruht auf einem Angriffspunkt an der Zytoplasma-Membran (Kationen-Detergenzien); daher gibt es keine Kreuzresistenz mit anderen Antibiotika-Stoffklassen. Die Wirkung besteht ausschließlich gegen gramnegative Erreger, auch solche mit häufiger Multiresistenz (*Pseudomonaden*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*), jedoch nicht gegen *Proteus*, gramnegative Kokken und grampositive Erreger. Die systemische Anwendung von Colistinmesilat hat in jüngster Zeit aufgrund panresistenter gramnegativer Erreger eine Neubewertung des Toxizitätsprofils und damit eine gewisse Renaissance erfahren (Falagas und Kasiakou 2006, Kaye und Kaye 2005). Die Substanz (die zur intravenösen Anwendung teilweise nur noch als Importprodukt verfügbar ist) kann daher bei schweren, durch gramnegative multiresistente Erreger (z.B. *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*) verur-

sachten Infektionen (z.B. Pneumonie bei zystischer Fibrose, Endokarditis, Meningitis, Sepsis) eine therapeutische Alternative darstellen. Darüber hinaus steht Colistinmesilat zur inhalativen Therapie zur Verfügung. Colistinmesilat ist in der Schwangerschaft absolut kontraindiziert.

Parenterale Therapie

Dosierungsvorschlag (off-label bzw. Importprodukt; Dokumentations- und Aufklärungspflichten beachten):

- Erwachsene: 3–5 (–10) Mega/Tag
- bei Kindern altersabhängig: 7–12 Jahre: 1–2 Mega; 1–6 Jahre: ½–1 Mega; Säuglinge: ¼–½ Mega)
- jeweils in 2–4 Einzeldosen.

Inhalationstherapie

2 × 1 Millionen Einheiten bis 3 × 2 Millionen Einheiten durch Aerosoltherapie.

A4.3 Antimykotische Therapie

Werner J. Heinz, Holger Hebart und Hermann Einsele

1 Allgemeines

1.1 Inzidenz und klinische Relevanz

Pilzinfektionen haben in der modernen Medizin an Bedeutung und Häufigkeit zugenommen. Dies ist insbesondere auf demographische Entwicklungen und neue Behandlungsverfahren zurückzuführen. Bei einer insgesamt älter werdenden Bevölkerung werden mehr, auch ältere Patienten intensiv, über einen längeren Zeitraum therapiert. Anhaltende Chemotherapien bei Malignomen und insbesondere hämatologischen Erkrankungen sowie differenzierte, intensive immunsuppressive Behandlungen bei unterschiedlichsten Grunderkrankungen und ebenso nach Transplantation von soliden Organen oder Stammzellen haben die Anzahl schwer abwehrgeschwächter und damit für eine Pilzinfektion besonders gefährdeter Patienten deutlich erhöht. Auch können heute schwerstkranke und polytraumatisierte Patienten durch moderne chirurgische und intensivmedizinische Betreuung in der akuten Phase ausreichend stabilisiert werden, sodass sich im weiteren Verlauf eine invasive Pilzinfektion manifestieren kann. Begünstigt wird dies zusätzlich durch die medizinischen Begleitfaktoren wie Langzeitbeatmung, Breitspektrumantibiose, parenterale Ernährung, zentralvenöse Verweilkatheter und andere.

Pilze unterscheiden sich als eukaryote Erreger grundsätzlich von bakteriellen und viralen Infektionserregern. Die höhere Struktur mit Zellwand zusätzlich zur Zellmembran, Nukleus, Mitochondrien und Endoplasmatischem Retikulum demonstriert nicht nur eine nähere Verwandtschaft zum humanen Wirt, sondern impliziert auch andere Zielstrukturen und, bedingt durch homologe Moleküle und Peptide, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen. So bilden das dem humanen Cholesterin nahe verwandte Ergosterol und ebenso die Lanosteroldemethylase, ein Isoenzym des Cytochrom-Systems P450, welches für die Metabolisierung in der Leber hohe Relevanz hat, Zielstrukturen der antimykotischen Therapie.

Pilzinfektionen werden durch eine relativ kleine Anzahl von Erregern des Reiches der Pilze hervorgerufen. Die Taxonomie erfährt aufgrund neuer molekulargenetischer Erkenntnisse anhaltend Änderungen, zusätzlich werden kontinuierlich neue Pilzspezies als opportunistische Infektionserreger beschrieben. Pilze werden nach Phyla, Gattung und Ordnung klassifiziert (Guarro et al. 1999). Besondere Relevanz für die Medizin hat jedoch die Differenzierung zwischen **Hefe- und Sprosspilzen** als humanpathogene Erreger. Diese können sehr unterschiedliche Erkrankungsbilder hervorrufen und werden, auch aufgrund von Resistenzen, unterschiedlich behandelt. Bei über tausenden bekannten Spezies sind maximal zehn Spezies für über 90 % der Infektionen verantwortlich. Dabei sind vor allem zu nennen die Schimmelpilze *Aspergillus fumigatus* und *A. niger* sowie die Candida-Spezies *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* und *C. parapsilosis*. In den letzten Jahren zeigt sich ein Wandel im Erregerspektrum. So haben die Erkrankungen durch Sprosspilze und hier insbesondere Aspergillose zugenommen, während die Inzidenz der Candida-Infektionen rückläufig war. Zusätzlich finden sich in jüngsten Publikationen erste Hinweise für eine Zunahme an Infektionen durch seltene Pilze, insbesondere durch Zygomyceten. Auch bei den Hefepilzen konnte eine Änderung der Verteilung beobachtet werden. So nahm der Anteil an *C. albicans*-Infektionen ab, wobei dieser zuletzt in US-Epidemiologien bereits unter 50% lag. Der Anteil an non-*albicans* Spezies und deren Verteilung hat regional unterschiedlich zugenommen. Da für eine Vielzahl der Antimykotika Spezies-spezifische Resistenzen bekannt sind, hat dies direkte Konsequenzen für die zu berücksichtigenden Therapieoptionen.

1.2 Resistenzen

Wie bei Bakterien muss auch bei Pilzen die Resistenz des kausalen Erregers berücksichtigt werden. Resistenzen ent-

wickeln sich nicht in der gleichen Geschwindigkeit und breiten sich nicht rasant in einem Krankenhaus aus, wie wir das bei prokaryonten Erregern kennen. Insbesondere die Übertragung von Resistenzmechanismen auf Speziesebene oder über diese hinaus spielt hier keine große Rolle, viel häufiger werden diese Eigenschaften unter anhaltender Therapie neu erworben oder liegen, dann meist Spezies-spezifisch, bereits initial vor. Die Resistenzmechanismen sind dabei denen von Bakterien sehr ähnlich. Die Empfindlichkeit eines Pilzes auf ein Antimykotikum hängt primär vom Vorliegen der erforderlichen Zielstruktur ab. Insbesondere Unterschiede in diesen Proteinen dürften für die primäre Resistenz einzelner Spezies oder von ganzen Gattungen auf bestimmte Antimykotika verantwortlich sein.

Dieser Angriffspunkt des Antimykotikums kann sich zusätzlich unter dem Selektionsdruck einer Therapie im Verlauf z.B. durch Punktmutationen ändern, oder das Protein kann kompensatorisch verstärkt exprimiert werden. Auch ist bekannt, dass zum Beispiel andere Bestandteile der Zellwand nach Reduktion des Glucans durch Echinocandine vermehrt gebildet werden, um den Defekt auszugleichen. Einen grundsätzlich anderen Weg stellt die Hemmung der Aufnahme des Antimykotikums, wie für 5-Flucytosin beschrieben, oder dessen Transport aus der Zelle dar. Insbesondere bei *Candida* wurden hier mehrere Transporter, wie MDR-Multidrug transporter oder ABC-(ATP-binding cassette)transporter, welche für die Elimination des Antimykotikums aus der Pilzzelle über die Zellmembran verantwortlich sind, nachgewiesen.

Bei Einleitung einer gezielten Therapie ist daher zunächst die auslösende Spezies zu berücksichtigen. Bei ein-

zelnen ist eine variable oder reduzierte Empfindlichkeit gegen Antimykotika bekannt. So zeigt *Candida glabrata* teilweise höhere minimale Hemmkonzentrationen gegenüber Fluconazol, welche aber auch erst unter Therapie entstehen können. Hier kann bereits eine initiale Resistenztestung die therapeutische Entscheidung verbessern. Eine solche Testung ist auch bei unzureichendem Ansprechen eines primär empfindlichen Erregers oder bei klinischer Verschlechterung unter Therapie anzustreben (Guarro et al. 1999).

1.3 Zielstrukturen

Das antimykotische Armentarium beschränkte sich über Jahrzehnte im Wesentlichen auf das Polyen Amphotericin B. Mit Neuentwicklungen des letzten Jahrzehnts konnte die therapeutische Breite wesentlich verbessert werden. Insbesondere sind durch neue Antimykotika-Klassen auch neue Zielstrukturen und damit grundsätzlich getrennte antimikrobielle Ansatzpunkte erschlossen worden (Abb. A4-8). Während Azole durch kompensatorische Hemmung der Ergosterol-Synthese diesen essentiellen Bestandteil der Zellmembran reduzieren, setzen Polyene im Wesentlichen direkt am fertigen Ergosterol an. Völlig getrennt hiervon blockieren die Echinocandine die Bildung von β -1/3-Glucan, dem Grundgerüstbaustein der Zellwand. 5-Flucytosin ist das einzige bekannte Nucleosid-Analogon in der antimykotischen Therapie, wegen häufiger Resistenzbildung jedoch nicht für die Monotherapie geeignet. Mit Mycograb wurde nun auch ein direkter monoklonaler Antikörper ge-

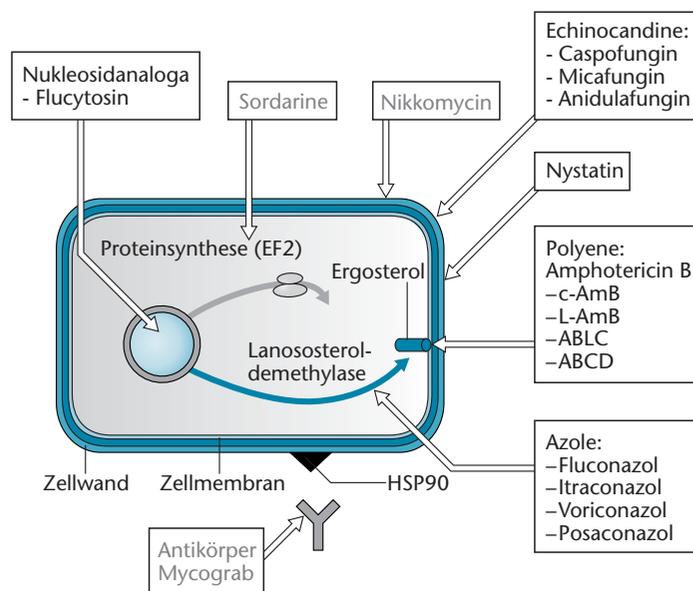
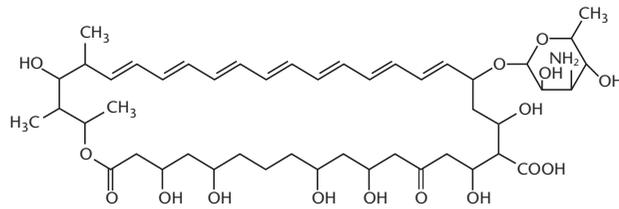


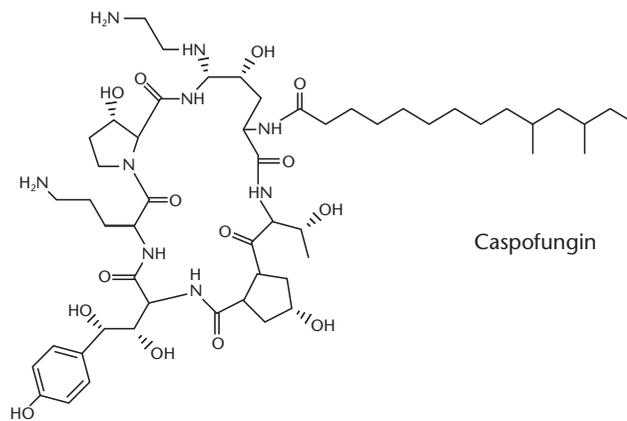
Abb. A4-8 Zielstrukturen antimykotischer Wirkstoffe. Grau: Substanzen in Entwicklung.

Polyene:



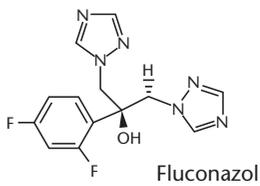
Amphotericin B

Echinocandin:

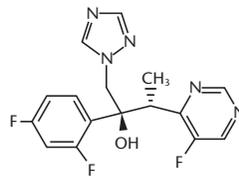


Caspofungin

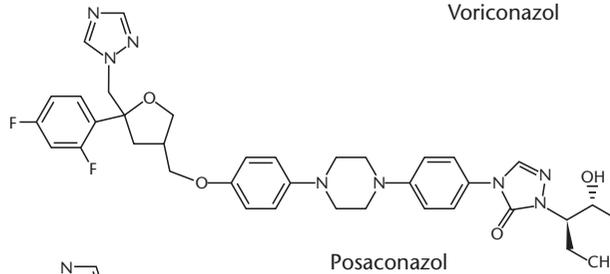
Azole:



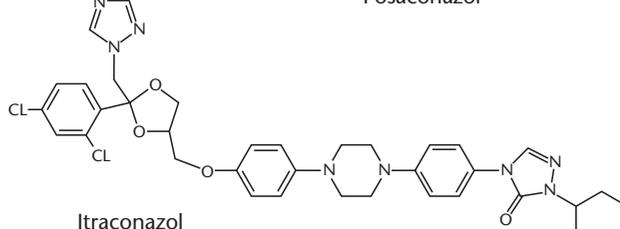
Fluconazol



Voriconazol



Posaconazol



Itraconazol

Abb. A4-9 Strukturen der verschiedenen Antimykotika.

gen das zellwandständige Hitze-Schock-Protein HSP-90 erstmals in klinischen Untersuchungen getestet. Weitere Substanzgruppen finden sich in der Entwicklung, doch ist hier in naher Zukunft keine Marktreife zu erwarten. So werden andere Bausteine der Zellwand durch die in Entwicklung befindlichen Substanzen Nikkomycin, welches die Chitin-Synthetase hemmt, und Pradimicin sowie Benanomycine, welche an Mannoproteine binden, attackiert. Sordarine hemmen die Proteinsynthese durch Blockierung des ribosomalen Elongationsfaktors 2 (siehe Abb. A4-8).

2 Spezieller Teil I: Antimykotika

Siehe auch Abbildung A4-9.

2.1 Polyene

2.1.1 Allgemein

Polyene stellen die älteste Gruppe systemisch wirksamer Antimykotika dar, die klinisch eingesetzt werden. In den fünfziger Jahren wurde Amphotericin B (AmB) zugelassen und stellte für lange Zeit das einzige systemisch wirksame Therapeutikum bei Pilzinfektionen dar. Der therapeutische Nutzen bei breiter Wirksamkeit wurde jedoch von Anfang an eingeschränkt durch eine ausgeprägte, insbesondere renale Toxizität. Zur Verbesserung der Verträglichkeit wurden liposomale Formulierungen entwickelt, die in drei unterschiedlichen Formen vorliegen (Herbrecht et al. 2003). Liposomales Amphotericin B steht hiervon in Deutschland am längsten zur Verfügung, zuletzt wurde auch Amphotericin B-Lipidkomplex (ABLK) zugelassen, während es in anderen europäischen Ländern, inklusive Österreich und Schweiz, bereits seit Längerem eingesetzt wird. Amphotericin B-kolloidale Dispersion (ABCD) spielt hingegen in Europa bisher keine Rolle (Bowden et al. 2002). Die neueren Formulierungen konnten die Nebenwirkungsrate deutlich verbessern, auch wenn bedingt durch das Wirkprinzip eine Toxizität erhalten bleibt (Herbrecht et al. 2003, 1999). Es sind von diesen liposomalen Formen höhere Dosierungen erforderlich. Selbst wenn Letztere deutlich höhere Kosten verursachen, wird aufgrund der Nebenwirkungen von einer Empfehlung für das konventionelle Amphotericin B (c-AmB) zuletzt Abstand genommen. Die eigene Herstellung einer Fettemulsion bzw. Lösung mit konventionellem Amphotericin B kann in keinem Fall empfohlen werden.

2.1.2 Konventionelles Amphotericin B (c-AmB)

Siehe Tabelle A4-39.

Isoliert von *Streptomyces nodosus* wurde dieses älteste systemisch wirksame Antimykotikum bereits 1953 in Deutschland zugelassen. Amphotericin B bindet an Ergosterol in der Zellmembran von Pilzen und bildet hier über Polymere-Poren, welche zum Verlust des osmotischen Gradienten der Membran führen. Hierdurch hat AmB eine fungizide Wirkung. Cholesterol als Baustein der humanen Zellmembran ist dem Ergosterol ähnlich. Dieses erklärt eine, wenn auch in Relation deutlich geringere Affinität von AmB an die menschliche Zellmembran. Eine Wechselwirkung, welche wohl für die Mehrzahl der Nebenwirkungen verantwortlich ist.

AmB ist nicht wasserlöslich und wird bei oraler Applikationsform nicht wesentlich resorbiert. Die orale Gabe als Suspension dient somit allein zur lokalen Therapie von Soor oder zur Dekontamination. Als Deoxycholat sollte c-AmB vorwiegend zentral intravenös appliziert werden, bei Gabe über einen peripheren Zugang treten gehäuft Thrombophlebitiden auf. Die Dosis ist dabei abhängig von der Indikation und liegt zwischen 0,5–1,5 mg/kg Körpergewicht. Bei einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von 15 Tagen wird c-AmB nach initial raschem Abfall deutlich verzögert ausgeschieden, dieses ermöglicht auch längere Therapieintervalle.

Das breite Wirkspektrum von AmB umfasst die meisten humanpathogenen Hefen der Gattung *Candida* und *Cryptococcus* sowie die Sprosspilze *Aspergillus*, *Mucor* und *Fusarium* sowie *Coccidioides*, *Blastomyces* und *Histoplasma*. Ausgenommen hiervon sind *A. terreus*, *Scedosporium* und

Tab. A4-39 Amphotericin B (c-AmB).

Applikation	i.v.
Wirkspektrum	<i>Aspergillus spp.</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Histoplasma</i>
unzureichend wirksam	<i>Scedosporium</i> , <i>Paecilomyces</i> , <i>A. terreus</i> , <i>C. lusitaniae</i>
Dosis	Aspergillose: 1 × 1 – 1,5 mg/kg, max. 1,5 mg/kg Candidämie: 1 × 0,5 – 1 mg/kg
Interaktionen	gering
wichtige NW + Toxizität	häufig, v.a. Nephrotoxizität, Kopfschmerz, Übelkeit, Hypokaliaemie etc., zusätzlich allergische und anaphylaktische Reaktionen

Paecilomyces. Auch für *C. lusitaniae* wurde eine erhöhte MHK beschrieben.

Nebenwirkungen sind bei der Therapie mit AmB häufig und umfassen vor allem Fieber, Kopfschmerz, Anämie, Übelkeit und Erbrechen. Aufgrund der häufig auftretenden Hypokaliämie und Niereninsuffizienz muss obligat eine engmaschige Kontrolle der Elektrolyte und Retentionsparameter erfolgen. Zur Reduktion der Nephrotoxizität wird eine Kochsalzbeladung (NaCl-Infusionen) vor und nach Applikation empfohlen. Wesentlich seltener, aber einer akuten Intervention bedürfen schwere akute allergische Reaktionen. Eine Vielzahl weiterer Nebenwirkungen einschließlich gastrointestinaler Beschwerden, generalisierter Schmerzen, Anämie und Hepatotoxizität sind bekannt. Spätestens bei relevantem Anstieg der Nierenretentionsparameter sollte ein Umsetzen der Therapie erfolgen.

Durch eine kontinuierliche Gabe als Dauerinfusion wurde in kleineren Untersuchungen eine Reduktion der Toxizität beschrieben, doch liegen für diese Therapieform keine ausreichenden Daten zur Effektivität vor. Als Aerosol zur Inhalation wird AmB ebenfalls zur Prophylaxe und additiv zur Therapie der pulmonalen Aspergillose eingesetzt, ebenfalls ohne ausreichenden Studienhintergrund.

2.1.3 Liposomales Amphotericin B (L-AmB)

Siehe Tabelle A4-40.

Bei L-AMB wurde das konventionelle Amphotericin B in eine Lipidhülle, bestehend aus unilamillären Phospholipiden mit zusätzlich eingebauten Cholesterin-Molekülen, eingeschlossen. Hierdurch werden höhere Gewebespiegel in Leber und Milz und niedrigere in der Niere erzielt. Im Vergleich aller Polyene wurden mit L-AmB die höchsten Liquor-Konzentrationen erzielt. Während diese Lipidhülle zu keiner Änderung des Wirkspektrums führt, konnte bei gleichem Spektrum die Rate an Nebenwirkungen und ins-

besondere die akute und die chronische Nephrotoxizität deutlich reduziert werden. Doch auch unter L-AmB müssen die Elektrolyte und Retentionsparameter beachtet werden. L-AmB wird enteral nicht ausreichend resorbiert und steht daher nur als Infusion zur Verfügung. Für die Therapie der invasiven Aspergillose wird eine Dosis von 3 mg/kg KG empfohlen, höhere Dosen haben keinen zusätzlichen Vorteil erbracht. Mit 1 mg/kg KG konnte ein Ansprechen in der empirischen Therapie belegt werden (Walsh et al. 1999). Aufgrund des ausreichend breiten Wirkspektrums und der geringeren Toxizität ist hoch dosiertes L-AmB die Therapie der Wahl bei Zygomyceten-Infektionen. Erstkleinere Untersuchungen erfolgten auch zur prophylaktischen Gabe. Aufgrund der langen Halbwertszeit von 26–38 Stunden und die bei allen Polyenen deutlich verlängerte terminale Halbwertszeit werden hier intermittierende Applikationen (z.B. 3 × wöchentlich) untersucht (Penack et al. 2006).

2.1.4 Amphotericin B-Lipidkomplex (ABLC)

Siehe Tabelle A4-41.

Hierbei handelt es sich um eine weitere Formulierung von konventionellem Amphotericin B mit einer lipophilen Hülle, welche in diesem Fall aus Dimyristolphosphatidylcholin und Dimyristoylphosphatidylglycerol besteht und in einem bandförmigen räumlichen Komplex zusammengelagert ist (Walsh et al. 1998). Die Substanz unterscheidet sich nicht wesentlich von L-AmB. Die Liquor-Konzentrationen sind niedriger, die Gewebekonzentrationen der Lunge eventuell etwas höher. In einer doppelblinden Studie wurde die Sicherheit mit L-AmB (5 mg/kg/Tag und 3 mg/kg) bei Patienten mit febriler Neutropenie verglichen. Hier traten mehr Fieber, Schüttelfrost, Nierentoxizität unter ABLC auf. Im Vergleich zu c-AmB ist das Nebenwirkungsprofil deutlich günstiger. Aufgrund der häufigeren allergischen Reaktionen wird eine Testdosis von 0,1 mg/kg zu Therapiebeginn empfohlen. Die Studienlage für dieses Medikament ist, obwohl es schon länger auf dem amerikanischen Markt vorliegt, recht unbefriedigend, insbesondere große, verblindete Vergleichstudien zur Aspergillose liegen nicht vor

Tab. A4-40 Liposomales Amphotericin B (L-AmB).

Applikation	i.v.
Wirkspektrum	wie c-AmB + Leishmanien
unzureichend wirksam	wie c-AmB
Dosis	Aspergillose: 1 × 3 mg/kg Zygomyceten: 1 × 5–8 mg/kg Candidämie: 1 × 1–3 mg/kg emp. Therapie: 1 × 1–3 mg/kg
Interaktionen	wie c-AmB
NW, Toxizität	wie c-AmB

Tab. A4-41 Amphotericin B-Lipidkomplex (ABLC).

Applikation	i.v.
Wirkspektrum	wie c-AmB
unzureichend wirksam	wie c-AmB
Dosis	1 × 5 mg/kg
Interaktionen	wie c-AmB
wichtige NW + Toxizität	wie c-AmB

(Herbrecht et al. 2001). Eine Empfehlung zur empirischen Therapie oder Prophylaxe kann daher nicht gegeben werden. Es wird für die invasive Aspergillose eine Dosierung von 5 mg/kg empfohlen.

2.2 Antimetabolite

2.2.1 Allgemein

Das Nukleosid-Analogon 5-Flucytosin (5-FC) ist der einzige Vertreter dieser Substanzklasse (Vermees et al. 2000).

2.2.2 5-Flucytosin

Siehe Tabelle A4-42.

Nach Membran-gebundenem Transport in die Zelle erfolgt die Umwandlung in 5-Fluoruracil. Dieses hemmt die DNS-Synthese über eine Blockierung der Thymidylat-Synthetase und hat hierdurch eine fungistatische Wirkung auf Pilze. Bei *Candida spp.* findet sich bereits initial eine Resistenzrate über 5%. Wegen der raschen Entwicklung an Resistenzen kann eine Monotherapie nicht empfohlen werden. Der Wirkstoff steht nur als Infusion zur Verfügung und wird überwiegend unverändert renal eliminiert. Aufgrund einer Nephrotoxizität werden regelmäßige Spiegelbestimmungen empfohlen. Zusätzlich besteht eine Myelosuppression. Diese beiden Nebenwirkungen sind auch bei der Auswahl der Begleitmedikation zu beachten, um additiv toxische Effekte zu vermeiden. 5-FC wird heute in Kombination mit c-AmB unter anderem wegen der guten Liquorgängigkeit bei zerebralen Infektionen, insbesondere der Kryptokokkose eingesetzt. Nach Entwicklung der neueren Azole hat die Bedeutung des Medikaments für andere Indikationen deutlich nachgelassen.

2.3 Azole

2.3.1 Allgemein

Azole hemmen die 14- α -Lanosteroldemethylase und damit einen essentiellen Schritt der Ergosterol-Synthese. Durch reduzierte Bildung dieses Bausteins der Zellmembran haben sie eine fungistatische Wirkung. Beim ersten systemisch wirksamen Vertreter Fluconazol handelt es sich um ein kleines symmetrisches hydrophiles Molekül. Dieses hat eine fungistatische Wirkung auf *Coccidioides*, *Histoplasma* und vor allem, mit einzelnen Einschränkungen, auf *Candida spp.* Mit Itraconazol konnte das Spektrum bereits

Tab. A4-42 5-Flucytosin (5-FC).

Applikation	i.v.
Wirkspektrum	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i>
unzureichend wirksam	Zygomyceten, <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i> , Fusarien
Dosis	4 \times 37,5 mg/kg Spiegelkontrolle empfohlen
Interaktionen	bei anderen nephrotoxischen Substanzen
wichtige NW + Toxizität	Nephro- und Myelotoxizität

auf *Aspergillus spp.* erweitert werden (Boogaerts und Maertens 2001), doch ist es schwierig, ausreichende Wirkspiegel zu erzielen. Für Voriconazol und Posaconazol ist *in vitro* eine sehr niedrige MHK gegenüber den humanpathogenen Hefen und gegenüber *Aspergillus spp.* belegt. Letztere Substanz zeigt darüber hinaus auch *in vitro* eine verbesserte Aktivität gegen Zygomyceten. Isavuconazol und eventuell auch Ravuconazol stellen weitere Entwicklungen dar. Alle Weiterentwicklungen des Fluconazols sind jedoch nur noch mit Hilfe eines Lösungsvermittlers systemisch applizierbar und differieren in der Bioverfügbarkeit. Für Voriconazol und Itraconazol wird Cyclodextrin als Lösungsmittel eingesetzt, dieses kann bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion renal akkumulieren.

Da die Zielstruktur der Azole die Lanosteroldemethylase ist, die zur Familie der Cytochrom P450-Enzyme gehört, existieren für alle Azole substanzabhängig deutlich differierende Interaktionen mit diesem wichtigsten Bestandteil der hepatischen Metabolisierung. Dabei sind die einzelnen Azole nicht nur Substrat, sondern zum Teil auch Inhibitor und Induktor unterschiedlichster Isoenzyme und können somit die Pharmakokinetik anderer Medikamente erheblich beeinträchtigen, aber auch selbst verzögert oder beschleunigt abgebaut werden. Beispielfhaft kann Rifampicin als starker Induktor von Cyp 3A4 die Halbwertszeit und Spiegel der meisten Azole deutlich reduzieren. Diese Wechselwirkungen müssen bei jeder Therapie spezifisch berücksichtigt werden.

2.3.2 Fluconazol

Siehe Tabelle A4-43.

Fluconazol hat unter den systemisch wirkenden Azolen die beste Bioverfügbarkeit und wird bei oraler Gabe zu über 90% resorbiert und auch bei reduzierter Magensäure ausreichend aufgenommen. Bei guter Gewebepenetration finden sich auch im Liquor zufrieden stellende Wirkspiegel.

Tab. A4-43 Fluconazol.	
Applikation	p.o., i.v.,
Wirkspektrum	<i>Candida spp.</i> (erhöhte MHK bei <i>C. glabrata</i>), <i>Cryptococcus</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Histoplasma</i>
unzureichend wirksam	<i>C. krusei</i> , alle Schimmelpilze
Dosis	Tag 1: 400 mg dann: 1 × 200–800 mg (< 1 × 200 mg für nicht syst. Mykosen möglich)
Interaktionen	über Cyp 3A4, vgl. Fachinformation
wichtige NW + Toxizität	gering

Bei einer Halbwertszeit von 30 Stunden ist eine einmal tägliche Gabe ausreichend. Interaktionen sind vor allem bei höherer Dosierung relevant, jedoch geringer ausgeprägt als bei anderen Azolen. Der größere Teil wird unverstoffwechselt ausgeschieden, dennoch kann durch Metabolisierung über Cytochrom P450 3A4 unter anderem die Wirkung von Antikoagulantien verstärkt werden. Die Nebenwirkungsrate ist ausgesprochen gering. Das Wirkspektrum umfasst vor allem Hefepilze; gegenüber Schimmelpilzen, insbesondere *Aspergillus spp.* besteht keine relevante Aktivität. Auch *C. krusei* ist resistent und insbesondere bei *C. glabrata* wurden bei langzeitigen Behandlungen von HIV-Patienten ansteigende MHK-Werte bzw. erworbene Resistenzen beobachtet. Hier werden daher höhere Dosierungen von 400–800 mg/Tag empfohlen. Breite Anwendung findet Fluconazol zur Therapie und Prophylaxe von systemischen Candida-Infektionen und bei Soor-Ösophagitis.

Tab. A4-44 Itraconazol.	
Applikation	p.o. (Kps., Saft): 2–4 × tgl. i.v.: 1 × tgl.
Wirkspektrum	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Histoplasma</i>
unzureichend wirksam	Zygomyceten, Fusarien
Dosis	Sättigung: z.B. 2 × 200 mg i.v. Erhaltung: 1 × 200 mg i.v. oder 2 × 200–400 mg p.o.
Interaktionen	breit, über Cyp 3A4, vgl. Fachinformation
wichtige NW + Toxizität	bei oraler Gabe v.a. gastrointestinale NW, Nausea, Emesis

2.3.3 Itraconazol

Siehe Tabelle A4-44.

Aufgrund einer komplexen Seitenkette ist die Bioverfügbarkeit von Itraconazol im Vergleich zu Fluconazol wesentlich schlechter. Die Kapseln werden nur zu 25–55% resorbiert und sollten mit der Nahrung eingenommen werden. Eine bessere Resorption erzielt ein Saft durch Zugabe des Lösungsvermittlers Cyclodextrin. Dieser sollte nüchtern eingenommen werden, wird aber aufgrund eines bitteren Beigeschmacks von vielen Patienten nicht akzeptiert. Beide Formulierungen können erheblich durch andere Faktoren, wie z.B. Antazida in der Aufnahme gestört werden. Dieses Problem konnte erst durch die intravenöse Gabe mit demselben Lösungsvermittler überwunden werden (Boogaerts und Maertens 2001). Es wird grundsätzlich eine initial höhere Dosierung zur Sättigung empfohlen, ohne dass hierfür feste Richtlinien bestehen (Boogaerts et al. 2001). Am einfachsten und sichersten ist eine intravenöse Aufsättigung über zwei Tage mit 2 × 200 mg, alternativ wurde auch die orale Einnahme von 800–1000 mg in 2–4 Dosen über sieben Tage beschrieben (Glasmacher et al. 2006). Wegen dieser erheblichen Schwankungen ist eine Therapiekontrolle durch regelmäßige Plasmaspiegel-Bestimmungen dringend zu empfehlen. Auch finden sich deutlich vermehrt Interaktionen über Cytochrom P450 mit einer Vielzahl anderer Arzneimittel. So kann durch gleichzeitige Gabe von Zytostatika aus der Gruppe der Alkylanzien deren Toxizität erhöht werden. Aufgrund der über Jahrzehnte verteilten Zulassungen mit dementsprechend unterschiedlichen Vergleichspräparaten und Voraussetzungen ist das Indikationsspektrum umgekehrt proportional zur klinischen Aktivität der Formulierung. So hat die Infusionslösung die höchste Sicherheit ausreichender Gewebespiegel und damit auch Wirkung, aber nur eine Zulassung zur Zweitlinientherapie von Infektionen; dieses Paradoxon sollte bei der Auswahl berücksichtigt werden. Eine Verbesserung zu Fluconazol stellt die Erweiterung des Spektrums sowohl bei *Candida spp.*, als auch vor allem auf Aspergillosen dar. Eingesetzt wird Itraconazol insbesondere zur Prophylaxe bei hämatologischen Hochrisikopatienten (Glasmacher et al. 2006). Hier wird es zuletzt zunehmend abgelöst durch neuere Azole mit besserer Bioverfügbarkeit und stärkerer Aktivität gegen *Aspergillus spp.*

2.3.4 Voriconazol

Siehe Tabelle A4-45.

Voriconazol ähnelt strukturell noch weitgehend dem Fluconazol und verbindet dessen gute orale Bioverfügbarkeit und Gewebeverteilung inklusive ausreichender Liquor-

Tab. A4-45 Voriconazol.	
Applikation	p.o. (Kps., Saft), i.v.
Wirkspektrum	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , Fusarien, <i>Cryptococcus</i>
unzureichend wirksam	Zygomyceten, <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i>
Dosis	Tag 1: 2 × 6 mg/kg i.v. oder 2 × 400 mg Kps ab Tag 2: 2 × 4 mg/kg oder 2 × 200 mg Kps.
Interaktionen	breites Spektrum vermittelt über Cyp 2C9, 2C19, 3A4, Induktion und Inhibierung, vgl. Fachinformation
wichtige NW + Toxizität	Transaminasen-Erhöhung, temporäre Sehstörung

Spiegel mit einem auch gegenüber Itraconazol noch breiteren Aktivitätsspektrum. Durch Zugabe von Cyclodextrin ist Voriconazol intravenös applizierbar, für beide Formulierungen finden sich deutlich inter-individuell variierende Plasmaspiegel. Hierfür sind unter anderem genetische Variationen in den relevanten Isoenzymen der Cytochromgenfamilie verantwortlich. Dabei ist das Medikament nicht nur Substrat, sondern inhibiert und induziert selbst die Isoenzyme Cyp 2C9, 2C19 und 3A4. Dadurch verbreitert sich das Potential an Interaktionen erheblich. Die Begleitmedikation muss daher bei jeder Indikationsstellung im Einzelnen kontrolliert werden. An Nebenwirkungen ist neben einer Hepatotoxizität mit Erhöhung der Leberwerte und einem Exanthem die Sehstörung bemerkenswert, da Letztere stets und auch unter Therapie reversibel den unvorbereiteten Patienten verängstigen kann. Eine Zunahme der Nebenwirkungen mit erhöhten Spiegel wurde beschrieben. Hier und auch bei unzureichendem Ansprechen oder möglichen Wechselwirkungen kann daher eine Spiegelkontrolle hilfreich sein.

In vitro, *in vivo* und in großen klinischen Untersuchungen konnte Voriconazol eine gute Wirksamkeit gegenüber *Candida spp.* und *Aspergillus spp.* belegen (Walsh et al. 2002). Insbesondere wurde in der bisher größten vergleichenden Studie zur invasiven Aspergillose eine signifikante Überlegenheit der Langzeittherapie mit Voriconazol über zwölf Wochen gegenüber der meist kürzeren Behandlung mit konventionellem c-AmB nachgewiesen (Herbrecht et al. 2002). Hierdurch konnte sich das Medikament aktuell zum Therapeutikum der ersten Wahl für diese Indikation etablieren. Keine ausreichende Wirkung besteht gegenüber Zygomyceten, *Coccidioides spp.* und *Histoplasma capsulatum*.

2.3.5 Posaconazol

Siehe Tabelle A4-46.

Mit diesem neuesten Azol konnte das Wirkspektrum nochmals verbreitert werden (Forrest 2006). Insbesondere zeigt sich *in vitro* und in Fallberichten eine Aktivität gegenüber Zygomyceten, bei zugleich niedriger MHK gegenüber *Aspergillus spp.* und praktisch allen *Candida spp.* Ausnahmen stellen die sehr selten humanpathogenen Spezies *Scedosporium apiospermum* und *Sporothrix schenckii* dar. Klinisch wurde dieses Potential bisher vor allem in Studien zur Prophylaxe bei Hochrisikopatienten geprüft. Hier konnte eine Überlegenheit zu Itraconazol und Fluconazol nachgewiesen werden, weshalb es hier nun die primäre Option darstellen sollte. Zusätzlich liegt neben Einzelfallberichten eine retrospektiv vergleichende Untersuchung zur Zweitlinientherapie der Aspergillose (Walsh et al. 2007) und eine zur Soor-Ösophagitis bei HIV-Patienten vor. Weitere Studien sind nach Entwicklung einer intravenösen Applikationsform, welche bereits erfolgt, zu erwarten. Bisher steht das Medikament als Saft zur Verfügung. Die Verträglichkeit ist gut und der von Fluconazol vergleichbar, was Voraussetzung für eine prophylaktische Gabe ist. Auch die Wechselwirkungen sind deutlich geringer als bei Voriconazol, da eine relevante Inhibierung oder Induktion von Cytochrom-Isoenzymen bisher nicht nachgewiesen wurde, auch wenn Posaconazol zum Teil über CYP 3A4 abgebaut wird. Für die Prophylaxe wird eine Dosierung von 3 × 200 mg, für die Therapie von 2 × 400 mg empfohlen. Die Einnahme sollte zur Verbesserung der Resorption mit fettreicher Mahlzeit erfolgen. Bei Nahrungskarenz wird eine Aufteilung der therapeutischen Dosis auf vier Gaben zu 200 mg empfohlen. Durch eine Dosissteigerung konnten bei Probanden keine höheren Plasmaspiegel erzielt werden.

Tab. A4-46 Posaconazol.	
Applikation	p.o. (Saft)
Wirkspektrum	<i>Candida spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , Zygomyceten, <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Blastomyces</i>
unzureichend wirksam	Fusarien, <i>Scedosporium apiospermum</i> , <i>Sporothrix</i>
Dosis	Prophylaxe: 2 × 300 mg Therapie: 2 × 400 mg
Interaktionen	über Cyp 3A4 vgl. Fachinformation
wichtige NW + Toxizität	gering

2.4 Echinocandine

2.4.1 Allgemein

Die Pilzzelle wird zusätzlich zur Zellmembran von einer Zellwand umgeben. Letztere findet sich nicht bei Bakterien, Viren oder humanen Zellen. Sie stellt eine rigide, aber zugleich auch variable und adaptive Struktur dar, welche durch Umbauvorgänge an die Erfordernisse angepasst wird und morphologische Veränderungen wie Keimschlauch- oder Hyphen-Bildung in kürzester Zeit ermöglicht. Diese Zellwand besteht im Wesentlichen aus drei Bausteinen: dem Glucan, überwiegend β -1/3-Glucan und zu einem geringeren Anteil β -1/6-Glucan als Grundgerüst, dem pilzspezifischen Chitin und Mannoproteinen. β -1/3-Glucan wird durch die membranständigen Proteine FKS1p und FKS2p synthetisiert. Diese Enzyme werden durch die Echinocandine gehemmt und dadurch Bildung bzw. Erhaltung der Zellwand und die Integrität der Pilzzelle zerstört.

Caspofungin wurde als erste Substanz dieser Gruppe zugelassen, eine Zulassung für Anidulafungin und Micafungin (Chandrasekar und Sobel 2006, Yanada et al. 2006) existiert bereits unter anderem in den USA und wird für Europa erwartet. Bei fehlender Resorption ist eine intravenöse Applikation erforderlich. Für alle drei Wirkstoffe wurden Studien zur Behandlung von Candida-Infektionen durchgeführt; Untersuchungen zur Primärtherapie der Aspergillose liegen dagegen noch nicht vor. Signifikante Unterschiede zwischen den drei Substanzen wurden bisher nicht dargelegt.

2.4.2 Caspofungin

Siehe Tabelle A4-47.

Als bisher einziger zugelassener Wirkstoff der neuen Substanzklasse konnte für Caspofungin ein gutes Ansprechen bei der Behandlung von systemischen Candida-Infektionen, der empirischen Therapie und in einer kleineren

Untersuchung bei der Behandlung der therapierefraktären Aspergillose oder bei schlechter Verträglichkeit von Amphotericin B nachgewiesen werden (Walsh et al. 2004). In vitro findet sich eine erhöhte MHK für *Candida parapsilosis*, ohne dass sich dieses in einer Einschränkung der klinischen Effektivität ausgewirkt hat. Caspofungin ist zu einem kleinen Anteil Substrat des Cytochroms 3A4. In vitro konnte keine Hemmung eines Isoenzym und keine Induktion für Cyp 3A4 nachgewiesen werden. Bei gleichzeitiger Gabe wird aber der Spiegel von Tacrolimus reduziert, durch Ciclosporin A wird die Konzentration erhöht. Bei Rifampicin zeigen sich zuerst höhere und später niedrigere Caspofungin-Konzentration. Weitere Wechselwirkungen sind möglich. Die Nebenwirkungen sind meist tolerabel, eine wesentliche Nephrotoxizität besteht nicht, Leberwerterhöhungen sind selten.

2.5 Dosisanpassung bei eingeschränkter renaler oder hepatischer Funktion

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind insbesondere die nephrotoxischen Substanzen mit Amphotericin B soweit klinisch möglich zu vermeiden. Hierbei ist L-AmB und auch ABLC deutlich weniger toxisch als die konventionelle Formulierung. Neben den absoluten Nierenretentionswerten ist unter Therapie insbesondere auch frühzeitig der Verlauf der Kreatinin-Clearance zu bewerten. Alternativ kann auch die errechnete glomeruläre Filtrationsrate verwendet werden. Die Daten für Patienten mit Hämodialyse sind unzureichend. Insbesondere für Voriconazol und Posaconazol kann hier zur Therapiesicherheit eine Spiegelkontrolle empfohlen werden. Bei terminaler Niereninsuffizienz ist auch die Gabe von Amphotericin B ohne weiteren nephrotoxischen Effekt denkbar. Für Details siehe bitte Tabelle A4-48.

2.6 Zulassungsstatus in Deutschland

Siehe Tabelle A4-49.

3 Spezieller Teil II: Pilzinfektionen

3.1 Hefepilzinfektionen

3.1.1 Allgemein

Diese Infektionen werden **überwiegend durch *Candida spp.*** verursacht. Der häufigste Erreger ist nach wie vor

Tab. A4-47 Caspofungin.

Applikation	i.v.
Wirkspektrum	<i>Candida spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i>
unzureichend wirksam	<i>Cryptococcus</i> , <i>Zygomyceten</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i> , Fusarien
Dosis	Tag 1: 1 × 70 mg Tag 2: 1 × 50 mg
Interaktionen	gering, Tacrolimus, Ciclosporin A, Rifampicin
wichtige NW + Toxizität	gering

Tab. A4-48 Dosisanpassungen der Antimykotika.			
Dosisanpassung bei	Niereninsuffizienz	Hämodialyse	Leberinsuffizienz
c-AmB	<ul style="list-style-type: none"> relative KI keine Richtlinien, aber dosisabhängige Toxizität keine Angabe zum Grenzwert bei NI, sollte frühzeitig auf ein weniger toxische Substanz/Formulierung umgesetzt werden 	<ul style="list-style-type: none"> keine Empfehlungen 	<ul style="list-style-type: none"> keine Angaben
L-AmB	<ul style="list-style-type: none"> relative KI keine Richtlinien, aber dosisabhängige Nephrotoxizität 	<ul style="list-style-type: none"> keine Empfehlungen 	<ul style="list-style-type: none"> keine Angaben
ABLC	<ul style="list-style-type: none"> relative KI keine Richtlinien, aber dosisabhängige Nephrotoxizität 	<ul style="list-style-type: none"> keine Empfehlungen 	<ul style="list-style-type: none"> keine Angaben
5-FC	<ul style="list-style-type: none"> Dosierungsintervall bei Kreatinin-Clearance < 40 ml/min alle 12 Stunden, < 20 ml/min alle 24 Stunden, < 10 ml/min nach Spiegel 	<ul style="list-style-type: none"> je nach Spiegel, ca. 50 mg nach Dialyse 	<ul style="list-style-type: none"> keine Angaben
Fluconazol	<ul style="list-style-type: none"> Dosisanpassung bei Kreatinin-Clearance 11–50 ml/min doppeltes Intervall oder halbe Dosis 	<ul style="list-style-type: none"> nach Dialyse 	<ul style="list-style-type: none"> keine Angaben
Itraconazol	<ul style="list-style-type: none"> keine Dosisanpassung für Kps. für Infusion relative Kontraindikation ab einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min Akkumulation von Cyclodextrin bei NI 	<ul style="list-style-type: none"> ggf. Therapie mit engmaschiger Spiegelkontrolle 	<ul style="list-style-type: none"> Dosisanpassung erwägen
Voriconazol	<ul style="list-style-type: none"> keine Dosisanpassung für Kps. für Infusion relative Kontraindikation ab einer Kreatinin-Clearance von 50 ml/min bei Akkumulation von Cyclodextrin 	<ul style="list-style-type: none"> ggf. Therapie mit engmaschiger Spiegelkontrolle 	<ul style="list-style-type: none"> Child-Pugh A und B: halbe Erhaltungsdosis Child-Pugh C: keine Empfehlung
Posaconazol	<ul style="list-style-type: none"> keine Dosisanpassung für Kps. 	<ul style="list-style-type: none"> keine Empfehlungen 	<ul style="list-style-type: none"> keine Empfehlung ggf. Spiegelkontrolle
Caspofungin	<ul style="list-style-type: none"> keine Dosisanpassung 	<ul style="list-style-type: none"> keine Empfehlungen 	<ul style="list-style-type: none"> bei Child-Pugh Score 7–9: Erhaltungsdosis 35 mg/kg,

NI = Niereninsuffizienz; HD = Hämodialyse; KI = Kontraindikation; relative KI = hier wird eine Risikoabwägung empfohlen.

C. albicans, auch wenn der Anteil an non-albicans Spezies international zugenommen hat. Im Sentry-Programm wurden zwischen 1997–2000 insgesamt 2047 Candidämien aus 72 Zentren in den USA, Kanada, Lateinamerika und Europa erfasst. Hier betrug der Anteil an *C. albicans* 54%, gefolgt von *C. glabrata* mit insgesamt 16%, *C. parapsilosis* (15%) und *C. tropicalis* (10%) (Pfaller et al. 2002). Der fünfte Vertreter *C. krusei* findet sich vermehrt nach längerer Behandlung mit Fluconazol. Die Verteilung entspricht weitgehend den Ergebnissen einer Untersuchung der European Confederation for Medical Mycology (ECMM) für den Zeitraum von 1997–1999, welche darüber hinaus aber auch eine deutliche Variation nach Ländern und Grunderkrankung aufzeigt. Auch die Mortalität ist Spezies-abhängig und war hier am günstigsten für *C. parapsilosis* (25,9%) und

C. albicans (38,5%), insgesamt bei 37,9% (Tortorano et al. 2006).

Bei Candida-Infektionen handelt sich um häufige **Komplikationen** insbesondere nach chirurgischen Eingriffen, auf Intensivstationen, bei Patienten mit soliden Tumoren oder hämatologischer Grunderkrankung sowie nach längerer Steroid-Therapie oder als Katheter-assoziierte Infektionen. In den chirurgischen Fächern sind insbesondere Patienten nach solider Organtransplantation und operativer oder traumatischer Verletzung des Gastrointestinaltraktes gefährdet. Bei Letzterem kommt es zur Streuung der kolonisierenden Candida-Hefen in das Peritoneum und/oder die Blutbahn mit anschließender systemischer Ausbreitung. Häufig liegt hier auch eine Mischinfektion vor.

Tab. A4-49 Zulassungsstatus der Antimykotika in Deutschland.

	IA	2-Linie IA	ICI	2-Linie ICI	Prophylaxe	emp. Therapie in Neutropenie	andere IFI
c-AmB	+	+	+	+	–	–	+ ²
L-AmB	–	+	–	+	–	+	+ ²
ABLC	–	+	–	+	–	–	–
5-FC	–	–	+	+	–	–	Kryptokokkose Chromoblastomykose
Fluconazol	–	+	+	+	+	+	Kryptokokkose
Itraconazol ¹	±	+	±	+	±	+	Kryptokokkose, Histoplasmose
Voriconazol	–	+	+	+	–	–	Scedosporiose Fusariose
Posaconazol	–	+	–	+	+	–	Kokzidiomykose ³ Chromoblastomykose ³ Fusariose ³
Caspofungin	–	+	+	+	–	+	–

IA = invasive Aspergillose; ICI = invasive Candida-Infektion (Candidämie, Candidiasis); IFI = invasive fungale (Pilz-) Infektion
2-Linie = Zweitlinientherapie (nach Unverträglichkeit oder Versagen der ersten Therapie)

¹ Entsprechend der unterschiedlichen Zeitpunkte differiert das Spektrum der Zulassung für die unterschiedlichen Formulierungen von Itraconazol erheblich, dabei ist das zugelassene Spektrum jedoch invers zum jeweiligen Wirkungspotential der Formulierung.

² Für c-AmB und L-AmB liegt von der Zulassung für „Mykosen“ bzw. „invasive Pilzinfektionen“ keine Einschränkung für bestimmte Spezies vor.

³ Zweitlinientherapie

+ = zugelassen

– = nicht zugelassen

± = Zulassung abhängig von Applikationsform

Infektionen durch *Candida spp.* können unterschieden werden nach Manifestationen, lokalisiert oder disseminiert, oder zeitlichen Verlauf, akut oder chronisch, in

- akute Candidämie
- hämatologisch disseminierte Candidiasis
- chronische (hepatolienale) Candidiasis
- Candida-Organinfektion.

Hierbei bestehen fließende Übergänge. Daher ist bei Infektionsnachweis eine **intensivierte Diagnostik zur Beurteilung der Ausbreitung** erforderlich. Eine Untersuchung auf Streuherde mit klinischer Untersuchung des gesamten Integuments nach embolischen Hautmanifestationen, eine abdominelle Bildgebung (Sonographie, CT oder MR) und eine Spiegelung des Augenhintergrundes sollte zumindest bei Einleitung und am Ende der Therapie erfolgen. Zur Prüfung eines ausreichenden Therapieansprechens sind darüber hinaus Verlaufskontrollen mit wiederholtem Versuch des Erregernachweises durchzuführen soweit dieses, z.B. bei Reoperationen oder durch Blutkulturen, möglich

ist. Dieses ist nicht nur für die frühzeitige Erfassung eines Therapieversagens, sondern insbesondere auch für die Bestimmung des sinnvollen Therapieendes hilfreich.

Bei Beginn einer Behandlung und bei persistierender Infektion sollten Fremdkörper, insbesondere ein zentralvenöser Zugang, soweit möglich entfernt oder gewechselt werden. Candida-Hefen können als Biofilm auf Kunststoffen vorliegen und sind in dieser Form einer antimykotischen Therapie nur eingeschränkt oder unzureichend zugänglich, auch wenn zuletzt für Echinocandine eine verbesserte Eradikation von Oberflächen gezeigt werden konnte.

3.1.2 Candidämie und Candidiasis

Zwischenzeitlich liegen große, paarweise vergleichende Studien für eine Vielzahl von Antimykotika für die gemeinsame Indikation der Candidämie und invasiven Candidiasis vor. Während die ersten Untersuchungen c-AmB in unterschiedlicher Dosierung zum Vergleich hatten, erfolgten zuletzt auch Studien mit einem Vergleich zu L-AmB (Mica-

fungin), Echinocandinen untereinander (Micafungin, Caspofungin) (Ostrosky-Zeichner et al. 2006), einer Sequenztherapie aus c-AmB und Fluconazol (versus Voriconazol) (Kullberg et al. 2005) oder einem Echinocandin (Anidulafungin) versus Fluconazol. Mit Ausnahme der letzten Untersuchung konnte in den Studien jeweils nachgewiesen werden, dass das neuere Präparat dem Standard oder Vergleichsmedikament nicht unterlegen war. Vorläufige Mitteilungen der bisher nicht publizierten Untersuchung zu Anidulafungin legen ein besseres Ansprechen im Vergleich zu Fluconazol nahe. Hier sind weitere Daten abzuwarten. Eine mögliche Ursache für schlechteres Ansprechen von Fluconazol kann aber in der inerten Resistenz für *C. krusei* und eingeschränkter Suszeptibilität anderer non-albicans Spezies liegen. So waren in der Sentry-Studie nur 73% der *C.-glabrata*-Isolate Fluconazol-sensibel (Pfaller et al. 2002). Erhebliche Einschränkungen fanden sich hier auch für Itraconazol, während die moderneren Triazole Voriconazol, Posaconazol und Ravuconazol, aber auch Amphotericin B durchgehend eine gute Ansprechrate zeigten. Für die Echinocandine findet sich gegenüber *C. parapsilosis* eine erhöhte MHK, ohne dass hierfür durch reduzierte klinische Ansprechraten eine Relevanz belegt werden konnte (Pfaller et al. 2004). Die Zunahme an Isolaten mit erhöhten Hemmkonzentrationen für Fluconazol muss bei der Therapie berücksichtigt werden.

Bei stabilen Patienten ohne erhöhtes Risiko ist eine initiale Therapie mit einem Azol inklusive des Fluconazols oder c-AmB oder einem Echinocandin möglich (Tab. A4-50). Die Behandlung sollte dann nach Erhalt der Resistenztestung angepasst werden. Bei Nachweis einer non-albicans Spezies ist bereits vor Resistenztestung eine Therapie mit Fluconazol kritisch zu prüfen. Als Therapiedauer ist eine Behandlung bis 14 Tage nach dem ersten negativen Erregernachweis und dem Sistieren klinischer Infektionszeichen zu empfehlen.

Bei instabilen Patienten oder Patienten mit erhöhtem Risiko, hierzu zählen vor allem Patienten mit Neutropenie

oder anderer fortgeschrittener Immunsuppression, sollte die umgehende, initiale Therapie bei Nachweis von Hefen eine hohe Sicherheit bieten und möglichst alle *Candida spp.* erfassen (Raad et al. 2006). Hier sollte daher die empirische Behandlung mit einem Echinocandin, c-AmB oder, bei Ausschluss einer Neutropenie, Voriconazol eingeleitet werden. Posaconazol ist hierfür nicht untersucht und für Voriconazol liegt keine Zulassung bei neutropenischen Patienten vor. Nach Erregerdifferenzierung und Resistenztestung kann dann das Antimykotikum angepasst werden (Spellberg et al. 2006).

Micafungin, Anidulafungin, L-AmB und ABLC sind für die Initialtherapie bisher nicht zugelassen, Itraconazol nur als Kapsel (siehe Abschnitt 2). Die Zweitlinientherapie bei fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit kann unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden Substanzen gewählt werden. Ein Klassenwechsel ist hier meist sinnvoll.

3.1.3 Organmykosen durch *Candida spp.*

Organinfektionen durch Hefen können als Folge einer Streuung bei Candidämie oder isoliert nach lokaler Inokulation oder Einwanderung des Erregers auftreten. Hier muss neben der Spezies auch nach der Manifestation differenziert werden. Zur evidenzbasierten Behandlung dieser Indikationen liegen jedoch keine ausreichend qualitativen und organspezifischen Studien vor. In Richtlinien wird auf das am längsten bekannte und bewährte c-AmB zurückgegriffen. So gibt auch die European Society of Cardiology c-AmB oder L-AmB, gegebenenfalls in Kombination mit 5-FC, für die Therapie der Endokarditis vor. Weder für diese Medikamente noch für neuere Alternativen wurden adäquate, insbesondere prospektive, verblindete Vergleichsstudien durchgeführt. Aufgrund der niedrigen Inzidenz sind diese auch zukünftig nicht zu erwarten. Auch Gewebespiegel, insbesondere bei Entzündungsreaktion und deren erforderliche Grenzwerte, sind nicht ausreichend bekannt.

Tab. A4-50 Therapie der Candidämie und Candidiasis.

	initiale, empirische Therapie	Bemerkungen
stabiler Patient, ohne erhöhtes Risiko nicht auf der Intensivstation	<ul style="list-style-type: none"> Fluconazol: 1 × 400–800 mg/Tag Amphotericin B: 0,6–1 mg/kg Caspofungin: 70 mg (Tag 1), dann 50 mg Voriconazol Tag 1: 2 × 6 mg/kg i.v. oder 2 × 400 mg p.o.; ab Tag 2: 2 × 4 mg/kg i.v. oder 2 × 200 mg p.o. 	
instabiler Patient immunsupprimiert neutropenisch	<ul style="list-style-type: none"> Amphotericin: B 0,6–1 mg/kg Caspofungin: 70 mg (Tag 1), dann 50 mg Voriconazol Tag 1: 2 × 6 mg/kg i.v. oder 2 × 400 mg p.o.; ab Tag 2: 2 × 4 mg/kg i.v. oder 2 × 200 mg p.o. 	Voriconazol ist bei Neutropenie nicht zugelassen.

Die erfolgreiche Therapie von Organmykosen inklusive der Endokarditis wurde aber auch für andere Antimykotika in Einzelfällen berichtet, für das älteste Antimykotikum, dem konventionellen Amphotericin B existieren naturgemäß die meisten empirischen Erfahrungen. Daneben sollte aber auch – soweit vorhanden – die Resistenztestung, mögliche Nebenwirkungen und Interaktionen der jeweiligen Antimykotika berücksichtigt werden. Im Einzelfall kann dann auch analog zu den Daten bei Candidämie und invasiver Candidiasis ein Therapeutikum ausgewählt werden.

Eine **Candida-Endokarditis** tritt gehäuft nach Klappenersatz oder intravenösem Drogenabusus als Klappenendokarditis auf. Neben der langfristigen antimykotischen Therapie, für welche wie oben beschrieben vor allem c-AmB, zusätzlich aber auch L-Amb (eventuell mit 5-FC) und nach Vorgaben der Britischen Gesellschaft für anti-

mikrobielle Therapie (Elliott et al. 2004) auch Caspofungin empfohlen wird, ist eine frühzeitige operative Sanierung entscheidend.

Für die weiteren spezifischen Organinfektionen siehe Tabelle A4-51.

3.1.4 Kryptokokkose

Kryptokokkosen werden verursacht durch die einzigen humanpathogenen Spezies *Cryptococcus neoformans* und seltener *Cryptococcus gattii*. Zuvor wurden diese als Varietäten der gleichen Spezies behandelt. Kryptokokken haben eine dicke Kapsel, welche sie umweltresistent macht, immunmodulierende Bedeutung hat und in der Liquor-Diagnostik einen typischen Befund (Tuschefärbung) erzeugt. Der saprophytäre Erreger findet sich gehäuft bei Vögeln

Tab. A4-51 Therapie von Organmykosen, hervorgerufen durch *Candida* spp. Angegeben ist jeweils die Standarddosierung.

Organmykose	antimykotische Therapie	Therapiedauer	Bemerkungen
Endokarditis	<ul style="list-style-type: none"> c-AmB 1 × 0,6–1 mg/kg ± 5 FC 4 × 37,5 mg L-AmB 1 × 3–5 mg/kg ± 5 FC 4 × 37,5 mg Fluconazol: 6–12 mg/kg Caspofungin Tag 1: 1 × 70 mg, dann 1 × 50 mg 	<ul style="list-style-type: none"> 8–10 Wochen postoperativ 	<ul style="list-style-type: none"> frühzeitige chirurgische Klappen-sanierung, wenn nicht möglich z.B. Langzeittherapie mit Fluconazol mindestens einjährige Nachbeobachtung empfohlen
Endophthalmitis	<ul style="list-style-type: none"> c-AmB 1 × 0,6–1 mg/kg ± 5 FC 4 × 37,5 mg Fluconazol: 800 mg, dann 400 mg 	<ul style="list-style-type: none"> 6–12 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> ggf. Vitrektomie ggf. intravitreal AmB 0,5 mg/ml
Peritonitis	<ul style="list-style-type: none"> c-AmB: 1 × 0,6–1 mg/kg Fluconazol: 1 × 400–800 mg 	<ul style="list-style-type: none"> 3 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> uneinheitliche Daten zur additiven intraperitonealen Applikation von AmB
Osteomyelitis und Arthritis	<ul style="list-style-type: none"> c-AmB: 1 × 0,6–1 mg/kg Fluconazol: 400–800 mg 	<ul style="list-style-type: none"> c-Amb 6–10 Wochen Fluconazol 6–12 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> alternativ als Sequenztherapie chirurgische Sanierung bzw. Débridement wenn möglich
Pneumonie	<ul style="list-style-type: none"> Caspofungin Tag 1: 1 × 70 mg, dann 1 × 50 mg Voriconazol Tag 1: 2 × 6 mg/kg, dann 2 × 4 mg/kg i.v. oder Tag 1 2 × 400 mg, dann 2 × 200 mg p.o. c-AmB: 1 × 0,7–1 mg/kg 	<ul style="list-style-type: none"> nach Klinik mindestens 14 Tage 	<ul style="list-style-type: none"> echte Candida-Pneumonie ist selten, häufig handelt es sich um eine Kontamination
Meningitis	<ul style="list-style-type: none"> Fluconazol 1 × 800 mg ± 5 FC 4 × 25–37,5 mg Voriconazol Tag 1: 2 × 6 mg/kg, dann 2 × 4 mg/kg i.v. oder Tag 1 2 × 400 mg, dann 2 × 200 mg p.o. c-AmB 1 × 0,6–1 mg/kg ± 5 FC 4 × 25–37,5 mg 	<ul style="list-style-type: none"> mindestens 4 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> für Voriconazol bisher wenige klinische Daten

und deren Exkrementen. Es handelt sich um eine exogene Infektion, bei der *Cryptococcus spp.* meist durch Inhalation aufgenommen wird. Hier kann es zunächst zu einer Pneumonie kommen, welche häufig klinisch inapparent verläuft. Insbesondere bei Personen mit zellulärem Immundefekt treten in der Folge Meningitiden oder besser, aufgrund der häufigen Parenchym-Beteiligung, Meningoenzephalitiden auf. Diese schwere Infektionserkrankung hat auch heute noch eine Letalität von 10–30%. Am häufigsten findet sich die Erkrankung bei HIV-Patienten mit stark reduzierter CD4-Helferzellzahl und stellt hier ein AIDS-definierendes Ereignis dar. Andere Risikogruppen umfassen Patienten mit Sarkoidose, lymphoproliferativen Erkrankungen oder anderer fortgeschrittener Immunsuppression. Während in den 1980-Jahren die zerebrale Kryptokokkose in den USA eine Inzidenz < 1 pro einer Million hatte, nahm diese zu Beginn der HIV-Ära massiv zu. So stieg bei AIDS-Patienten die Rate zunächst auf über 6% an, um bereits 1993 auf etwa 0,7% abzufallen (Bicanic und Harrison 2004). Hierfür war neben einer Prophylaxe mit Fluconazol auch ein Rückgang der schweren zellulären Immundefekte unter der antiretroviralen Therapie verantwortlich. Zur Therapie hat sich eine Kombination aus Amphotericin B (c-AmB 0,7–1 mg/kg) und 5-FC (100 mg/kg) über zwei Wochen und anschließender Gabe von Fluconazol (400 mg) über acht Wochen bewährt. Alternativ kann auch die Kombination von c-AmB und 5-FC über acht Wochen erfolgen. Weitere therapeutische Möglichkeiten sind L-AmB (anstelle von c-AmB) und Itraconazol, aber auch mit Voriconazol und Posaconazol wurden erfolgreiche Behandlungen beschrieben. Echinocandine hingegen zeigen keine ausreichende Aktivität gegen *Cryptococcus spp.* Die Verläufe können sehr langwierig sein und insbesondere neurologische Defizite können persistieren. Bei Verlaufskontrollen ist zu beachten, dass der Erreger über einen längeren Zeitraum im Liquor mikroskopisch nachweisbar ist, hier muss der kulturelle Nachweis berücksichtigt werden. Zusätzlich zur antimikrobiellen Therapie gibt es immunmodulierende Ansätze (Pappas 2004). Diese umfassen neben der Immunstimulation insbesondere mit Interferon (IFN- γ) und Interleukin auch eine Immunsuppression mit Steroiden. Ausreichende klinische Daten für eine Therapieempfehlung liegen jedoch noch nicht vor.

3.2 Fadenpilzinfektionen

3.2.1 Allgemein

Sprosspilze können ein breites Spektrum an Erkrankungen, einschließlich allergischer Alveolitiden durch *Aspergillus*

spp. verursachen. Im Folgenden soll nur auf die systemische Infektion als relevanteste Variante eingegangen werden. Die Inzidenz dieser Infektionen hat in den letzten Jahren zugenommen. Deutlich dominiert wird das Erregerspektrum durch Aspergillen, welche den ganz überwiegenden Anteil an **Schimmelpilzinfektionen** verursachen. Die häufigsten humanpathogenen Spezies sind *A. fumigatus*, *A. flavus* und *A. niger*. Kleinere Ausbrüche mit *A. terreus* wurden insbesondere im Rahmen von Baumaßnahmen beschrieben. Die Differenzierung dieser Spezies ist klinisch relevant, da es sich hierbei um den einzigen relevanten Vertreter mit regelmäßig erhöhter MHK für Amphotericin B handelt. Zuletzt wurde darüber hinaus in kleineren epidemiologischen Arbeiten eine Zunahme an seltenen Sprosspilzen, insbesondere *Zygomyceten*, beobachtet, auch wenn deren Anteil weiterhin unter 5% liegt. Eine mögliche Ursache wird neben einer verbesserten Diagnostik mit erhöhter Rate an Erregerisolation und Differenzierung auch in einer Selektion durch eine Vorbehandlung z.B. mit Voriconazol gesehen, da dieses breit eingesetzte und potente Antimykotikum hier eine Lücke aufweist. Zugleich belegen Autopsiestudien anhaltend, dass nur ein Teil der systemischen Pilzinfektionen zu Lebzeiten des Patienten diagnostiziert werden. Durch vereinheitlichte Diagnosekriterien (EORTC-European Organisation for Research and Treatment of Cancer und MSG-Mycosis Study Group) wurde zuletzt versucht, die Diagnosequalität insbesondere in klinischen Studien zu verbessern und zu vereinheitlichen (Ascioglu et al. 2002).

Schimmelpilze sind ubiquitär vorkommende Erreger, welche in der Nahrung (Erdnüsse, Teeblätter etc.), auf Pflanzen und vor allem im Erdreich und in Baustoffen nachgewiesen werden können. Eine Häufung von Infektionen wird daher bei Bau- oder Erdarbeiten gefunden. Durch den Einsatz von Hochleistungsfiltern, wie Hepa-Filter oder Laminar air flow, kann die Exposition von Patienten reduziert werden. Da ein Teil der Erreger bereits vor klinisch manifester Infektion als Kolonisation im oberen Respirationstrakt, insbesondere den Nasennebenhöhlen, nachgewiesen werden kann, ist eine komplette Verhinderung nicht möglich. Eine klinisch manifeste Infektion betrifft in der Regel zunächst die unteren Atemwege in Form einer lokalisierten oder generalisierten Pneumonie. Anschließend können Streuherde auftreten. Besonders gefürchtet sind zerebrale Infektionsherde, welche eine Letalität im natürlichen Verlauf von annähernd 100% verursachen.

3.2.2 Aspergillose

Invasive *Aspergillus*-Infektionen finden sich insbesondere bei **schwerer oder anhaltender Immunsuppression**. Ri-

sikofaktoren sind hierbei eine Neutropenie, Leukozyten-Funktionsstörungen, eine hämatologische Grunderkrankung, andere erworbene oder angeborene Immundefekte und ein Zustand nach Organ- oder Knochenmarkstransplantation. Die höchste Infektionsrate findet sich bei Patienten mit akuter Leukämie und Chemotherapie-induzierter Neutropenie über mehr als zehn Tage oder längerfristig nach allogener Stammzelltransplantation (Bohme et al. 2003).

Nachdem über Jahrzehnte c-AmB die Standardtherapie der Aspergillose darstellte, konnte in der letzten Dekade für eine Vielzahl neuer Wirkstoffe *in vitro*, *in vivo* und in klinischen Studien ein Ansprechen nachgewiesen werden. Für die meisten dieser Präparate erfolgte jedoch bisher nur eine Untersuchung für die Behandlung nach Versagen oder Intoleranz der ersten Therapie. Als Kontrollgruppe wurden hierbei entweder historische Kollektive oder nicht randomisierte alternative Optionen verwendet. Ein direkter Vergleich dieser neuen Therapieoptionen ist daher bisher nicht ausreichend möglich. Einzig für Voriconazol konnte in einer großen Therapiestrategie-Studie erstmals eine Verbesserung auch in der Letalität nachgewiesen werden. Hierbei wurde eine Voriconazol-Behandlung über zwölf Wochen bei wahrscheinlicher oder nachgewiesener Aspergillose verglichen mit einer Therapie mit c-AmB. Letztere konnte bei Toxizität oder Intoleranz durch eine frei gewählte Sequenztherapie ergänzt werden. Durch Verbesserung der klinischen Ansprechrate um 21% und eine gesteigertes Langzeitüberleben nach zwölf Wochen von 57,9% auf 70,8% konnte Voriconazol in dieser Indikation Amphotericin B als Therapiestandard ablösen. Darüber hinaus hat die Untersuchung gezeigt, dass eine Behandlung langfristig (zwölf Wochen oder bis zum vollständigen Abklingen aller klinischen Zeichen und Manifestationen) erforderlich ist.

Bei unzureichendem Ansprechen auf die Primärtherapie ist ein Wechsel auf die neueren Behandlungsalternativen indiziert. Auf eine Therapie mit konventionellem Amphotericin B sollte unter Berücksichtigung der erforderlichen Therapiedauer und der Toxizität unseres Erachtens verzichtet werden (Ostrosky-Zeichner et al. 2003). Bei Aspergillogenomen ist darüber hinaus eine chirurgische Entfernung zu prüfen.

Auch wenn eine Kombinationstherapie, insbesondere mit unterschiedlichen Zielstrukturen und Nebenwirkungsprofilen, wie bei Echinocandinen mit Azolen oder mit Amphotericin B, theoretisch ein sehr attraktiver Ansatz erscheint, fehlen bisher ausreichend Daten, welche dieses Vorgehen rechtfertigen. Bisher wurde nur für Einzelfälle oder in kleinen retrospektiven Behandlungsgruppen ein Ansprechen gezeigt (Maertens et al. 2006). Hier sind die Ergebnisse größerer Vergleichsstudien abzuwarten.

Bei zerebralen Infektionen werden durch Caspofungin keine suffizienten Gewebe- bzw. Liquor-Spiegel erzielt. Die Behandlung sollte hier mit Voriconazol oder alternativ mit Posaconazol oder L-AmB durchgeführt werden.

Neben der ausreichend **konsequenten Therapie** kann durch eine **frühzeitige Behandlung** das Ansprechen verbessert oder gegebenenfalls bereits eine klinisch manifeste Infektion vermieden werden (Segal et al. 2007). Insbesondere für L-AmB und Caspofungin konnte der erfolgreiche empirische Einsatz bei persistierendem Fieber in Neutropenie nachgewiesen werden. Aktuell liegen nun auch Studien zur Prophylaxe bei Hochrisikopatienten vor (Cornely et al. 2003). Hierbei konnte durch Gabe von Posaconazol bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation und Abstoßungsreaktion (GVHD) eine Senkung der Infektionsrate im Vergleich zu Fluconazol nachgewiesen werden (Ullmann et al. 2007). Bei Prophylaxe nach Hochdosis-Chemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie wurde im Vergleich zu Fluconazol oder Itraconazol darüber hinaus eine signifikante Senkung der Mortalität erzielt (Cornely et al. 2007).

3.2.3 Andere Fadenpilzinfektionen und seltene Pilzinfektionen

Zusätzlich zu dem oben beschriebene Patientenkollektiv finden sich Infektionen durch Zygomyceten, auch gehäuft als zerebrale Manifestationen, ausgehend vom Nasopharyngealtrakt, bei chronisch immunsupprimierten Patienten, insbesondere bei Patienten mit schlecht eingestelltem langjährigen Diabetes mellitus. Typische Vertreter der Zygomyceten (Jochpilze) sind die Gattungen *Mucor*, *Rhizomucor*, *Rhizopus*, *Absidia* und *Cunninghamella*.

Bei niedriger Inzidenz fehlen klinische, vergleichende Untersuchungen zur Therapie seltener Sprosspilzinfektionen. Die Empfehlungen müssen daher aus *In vitro*-Daten und der Erfahrung von einzelnen Fallserien abgeleitet werden. Aufgrund des breiten Wirkspektrums findet in erster Linie Amphotericin B Anwendung. Wegen der erforderlichen langfristigen Therapie sollte zur Reduktion der Toxizität auf die konventionelle zugunsten der zugelassenen liposomalen Formulierung L-AmB verzichtet werden. Für Fusarien konnten erfolgreiche Behandlungen mit Voriconazol und auch Posaconazol berichtet werden (Raad et al. 2006). Posaconazol ist das bisher einzige zugelassene Azol mit ausreichender Aktivität gegenüber Zygomyceten *in vitro*, wodurch es hier eine interessante Therapiealternative (außerhalb der Zulassung) darstellen kann (siehe Tab. A4-52) (Greenberg et al. 2006).

Zusätzlich ist die chirurgische Intervention ein wesentlicher Bestandteil insbesondere bei rhinocerebralen und lokalisierten pulmonalen Infektionen.

Tab. A4-52 Therapie von Fadenpilzinfektionen und seltener Pilzinfektionen.

	Therapie der ersten Wahl	Alternativen	Bemerkungen
<i>Aspergillus spp.</i> (nicht <i>A. terreus</i>)	• Voriconazol	• L-AmB • ABLC • Caspofungin • Posaconazol (Itraconazol)	• Therapiedauer: bis vollständiges Abklingen bzw. 12 Wochen
<i>A. terreus</i>	• Voriconazol	• Caspofungin • Posaconazol • Itraconazol	• erhöhte AmB-Resistenzrate
Fusarien	• L-AmB, ABLC • Voriconazol	• Posaconazol • C-Amb	
Zygomyceten	• L-AmB	• Posaconazol	• bisher keine Zulassung für Posaconazol
<i>Scedosporium</i>	• L-AmB • Voriconazol	• Posaconazol	• bisher keine Zulassung für Posaconazol

A4.4 Antiparasitäre Therapie

Gerd-Dieter Burchard und Achim Hörauf

1 Vorbemerkungen

Endoparasiten des Menschen sind Protozoen und Helminthen. Protozoen sind einzellige Eukaryota, man kann sie als Mikroparasiten bezeichnen, charakterisiert durch hohe Reproduktionsraten innerhalb eines Wirtes. Folge kann manchmal ein rascher, eventuell lebensbedrohlicher Krankheitsverlauf sein. Helminthen, Würmer, sind demgegenüber Makroparasiten, die sich im Allgemeinen nicht innerhalb eines Wirtes vermehren und deshalb für ihre Nachkommen in der Evolution eine Wirtfindungsstrategie entwickelt haben. Die Krankheitsverläufe sind eher chronisch, schwere Infektionen treten vor allem bei wiederholter Infektion bei Bewohnern endemischer Gebiete auf.

Antiparasitika sind Pharmaka mit einem chemotherapeutischen Effekt gegen die Adulten und Entwicklungsstadien von Parasiten. Entsprechend ihrer Wirksamkeit kann man sie in Antiprotozoika und Anthelminthika einteilen. Insgesamt steht der Vielzahl von verschiedenen Parasiten nur eine begrenzte Auswahl von Präparaten gegenüber, teilweise weil sich große Pharmafirmen aus der Weiterentwicklung von Antiparasitika zurückgezogen haben. Im Folgenden werden die wichtigsten Antiprotozoika zur Therapie der Malaria, der Erkrankungen durch Darmprotozoen und der Leishmaniasis genannt – die Betreuung von Patienten mit Schlafkrankheit oder Chagas-Krankheit

sollte in spezialisierten Einrichtungen erfolgen. Unter den Anthelminthika werden die wichtigsten Medikamente zur Therapie Nematoden, Trematoden und Zestoden genannt.

Auch die Therapie parasitärer Erkrankungen sollte *evidence-based* sein. Eine systematische Evidenz-Recherche ist allerdings schwierig, da es zu vielen Fragestellungen keine ausreichenden kontrollierten Studien gibt. Viele Studien sind auch in Entwicklungsländern durchgeführt und nicht auf Deutschland übertragbar, werden doch viele parasitäre Erkrankungen relativ selten in Industrienationen importiert, sodass keine ausreichenden Fallzahlen zustande kommen. Auch die Publikationen der *Cochrane Collaboration* sind nicht für alle Fragen hilfreich, da nur ein kleiner Teil der Parasitologie abgedeckt wird und die Fragestellungen auf Entwicklungsländer zugeschnitten sind. Für Deutschland hat die Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) Leitlinien zur Therapie der Malaria, der Amöbiasis und der Leishmaniasis erarbeitet, die auf der Homepage der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) sowie der DTG (www.dtg.org) eingesehen werden können.

Eine Resistenz ist eine durch Selektion bestimmter Mutationen entstandene, vererbare herabgesetzte Empfindlichkeit von Parasiten gegenüber bestimmten Medikamenten. Resistenzen spielen eine große Rolle in der Behandlung von Protozoen-Infektionen (s.u.), insbesondere bei der Malaria kommen deshalb auch **Kombinationspräparate** zur Anwendung. Resistenzen von Helminthen, obwohl in der Veterinärmedizin verbreitet, spielen in der Humanmedizin bisher noch keine gesicherte Rolle.

2 Malaria-Medikamente

2.1 Artemisinine

2.1.1 Allgemeine Charakterisierung

Artemisinine sind Derivate aus den Blättern der Pflanze *Artemisia annua*, deren Wirksamkeit in der chinesischen Herbalmedizin bereits seit Langem bekannt ist. Artemisinin, Dihydroartemisinin sowie Artesunat und Artemether töten Plasmodien im Blut rasch ab. Insbesondere in Entwicklungsländern werden die Artemisinine bevorzugt in Kombinationen eingesetzt (ACT = artemisinin-based combination therapy), um Resistenzenentwicklungen zu verhindern (Ashley und White 2005).

2.1.2 Struktur und Wirkmechanismus

Artemisinin und seine Derivate sind chemisch Lacton-Peroxide. Der Wirkmechanismus erklärt sich auf molekularer Ebene durch die Freisetzung von Sauerstoffradikalen, die eine Reihe von biochemischen Reaktionsprozessen auslösen. Als Konsequenz werden die Mitochondrien des Parasiten geschädigt. Darüber hinaus wird der Abbau des Häms zu Hämoxin unterbunden. Weiterhin wird eine ATPase der Parasiten gehemmt. Mutationen dieser ATPase könnten zu Resistenzen führen – klinisch spielen Artemisinin-Resistenzen bisher allerdings keine Rolle.

Artemisinin-Derivate sind wirksam gegen die erythrozytären Stadien von *Plasmodium falciparum* und *P. vivax*.

2.1.3 Indikationen

Artemisinine werden parenteral und auch als Suppositorien in der Therapie der komplizierten Malaria, oral bei unkomplizierter Malaria eingesetzt. Artemether in Kombination mit dem Medikament Lumefantrin ist als gleichwertig gegenüber Mefloquin oder Atovaquon/Proguanil zur Behandlung der unkomplizierten Malaria tropica anzusehen (Omari et al. 2006). Andere Artemisinine sind in Deutschland nicht zugelassen und deshalb entsprechend der Leitlinien der DTG nicht Medikamente der Wahl. Bei der komplizierten Malaria zeigte in einer kontrollierten Studie Artesunat intravenös Vorteile gegenüber dem Chinin (Dondorp et al. 2005). Zurzeit bleibt aber Chinin in Deutschland das Mittel der Wahl, unter anderem da Artesunate aus China importiert werden müssen und da eine gleich bleibende Qualität im Moment noch nicht gesichert erscheint.

2.1.4 Pharmakokinetik

Artemether und Artesunat werden gut resorbiert und erreichen hohe Plasmaspiegel. Artesunat wird rasch in den Hauptmetaboliten Dihydroartemisinin hydrolysiert, es kommt auch zu einem schnellen Wirkverlust durch Bindung an Plasmaproteine. Die Eliminationshalbwertszeit ist mit ca. 30 Minuten sehr kurz. Artemisinine sammeln sich selektiv und hoch konzentriert in parasitierten Erythrozyten an. Sie passieren die Blut-Hirn- und die Blut-Plazenta-Schranke.

2.1.5 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Nebenwirkungen des Artemether/Lumefantrin sind Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Palpitationen und abdominale Schmerzen.

Interaktionen sind zu erwarten bei gleichzeitiger Gabe von Substanzen, die ebenfalls durch CYP3A4 metabolisiert werden und mit Substanzen, die die QTc-Zeit verlängern.

Kontraindikationen sind Herzkrankheiten oder Verlängerung der QTc-Zeit, plötzlicher Herztod in der Familienanamnese oder die gleichzeitige Einnahme von Mitteln, die zu einer Verlängerung der QTc-Zeit führen können oder das Cytochrom CYP2D6 hemmen.

2.1.6 Dosierung

- Artemether/Lumefantrin: Therapiebeginn mit vier Tabletten Artemether/Lumefantrin, die gleiche Dosis nach acht Stunden, an Tag 2 und an Tag 3 jeweils 2×4 Tabletten.
- Artesunat bei komplizierter Malaria tropica: 2,4 mg/kg KG i.v. bei Aufnahme, nach 12 Stunden, nach 24 Stunden und dann einmal täglich bis orale Therapie möglich, dann Artesunat oral mit 2 mg/kg KG pro Tag bis insgesamt eine Woche.

2.1.7 Handelsname

In Deutschland ist das Kombinationspräparat Artemether/Lumefantrin (Riamet[®]) zugelassen.

2.2 Atovaquon/Proguanil

2.2.1 Allgemeine Charakterisierung

Atovaquon ist ein Breitspektrum-Antiprotozoenmittel, das auch eine Wirksamkeit gegenüber *Pneumocystis jiroveci*

und *Toxoplasma gondii* aufweist. Proguanil ist seit Langem in der Therapie und Prophylaxe der Malaria eingesetzt (Osei-Akoto et al. 2005).

2.2.2 Struktur und Wirkmechanismus

Atovaquon gehört zur Gruppe der Hydroxynaphthochinone und ist dem Ubichinon ähnlich. Es hemmt selektiv den Elektronentransport der Atmungskette, wahrscheinlicher Angriffsort ist ein Cytochrom-Komplex. Proguanil inhibiert die Dihydrofolat-Reduktase der Plasmodien. Resistenzen von Plasmodien gegen Malarone kommen in Einzelfällen vor, dabei liegt der molekulare Mechanismus für Atovaquon-Resistenzen in Mutationen im Cytochrom B-Gen.

2.2.3 Wirkspektrum

Atovaquon/Proguanil ist wirksam gegen die Leberformen und gegen die erythrozytären Formen der Plasmodien.

2.2.4 Indikationen

Atovaquon/Proguanil ist zur Behandlung der unkomplizierten Malaria tropica zugelassen und als gleichwertig mit Mefloquin und Artemether/Lumefantrin anzusehen. Es ist ebenfalls zur Malariaphylaxe geeignet. Atovaquon ist ansonsten auch zugelassen zur Akutbehandlung von milden und mäßig schweren Formen der *P. carinii*-Pneumonie und der zerebralen Toxoplasmose (Boggild et al. 2007).

2.2.5 Pharmakokinetik

Atovaquon hat eine schlechte orale Bioverfügbarkeit, die mit der Dosis und der Nahrung variiert. Es wird über die Leber eliminiert. Proguanil wird rasch resorbiert und in das aktive Cycloguanil und 4-Chlorophenylbiguanid metabolisiert. Die Verstoffwechslung von Proguanil ist individuell stark schwankend.

2.2.6 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Nebenwirkungen von Atovaquon/Proguanil sind Bauchschmerzen, Diarrhö, Husten, Übelkeit und Erbrechen, manchmal reversible Transaminasen-Anstiege, bei der Therapie der PcP auch Exantheme und Erythema multiforme.

Medikamenten-Interaktionen bestehen mit Co-trimoxazol und Sulfonamiden. Atovaquon sollte nicht gleichzeitig mit Rifampicin gegeben werden, da sich die Plasmaspiegel gegenläufig verändern, der Atovaquon-Wirkspiegel wird

reduziert, derjenige von Rifampicin gesteigert. Auch die gleichzeitige Gabe von Tetracyclinen (Doxycyclin) sowie von Metoclopramid sollte vermieden werden.

Kontraindikationen sind eine schwere Niereninsuffizienz und bekannte Überempfindlichkeiten.

2.2.7 Dosierung

- Malariatherapie: 1000 mg Atovaquon + 400 mg Proguanil (= 4 Tbl.) als Einmaldosis an drei aufeinander folgenden Tagen bei Erwachsenen (Gesamtdosis 12 Tbl.).
- Malariaphylaxe: 1 Tablette pro Tag (Beginn 2 Tage vor Einreise, Abbruch 7 Tage nach Verlassen des Malariagebietes)
- Therapie der *P. carinii*-Pneumonie: 750 mg Atovaquon-Suspension 3× täglich mit fettreicher Kost für 21 Tage.

2.2.8 Handelsname

Atovaquon ist in Kombination mit Proguanil unter dem Handelsnamen Malarone[®] zugelassen.

2.3 Chinin

2.3.1 Allgemeine Charakterisierung

Chinin ist ein Beispiel für einen erfolgreichen antiparasitären Naturstoff. Es wurde bereits von den Ureinwohnern Südamerikas verwendet und wird seit 350 Jahren zur Behandlung der Malaria eingesetzt.

2.3.2 Struktur und Wirkmechanismus

Chinin ist ein Alkaloid aus der Rinde des Cinchona-Baumes. Kenntnisse über die molekularen Zielstrukturen des Chinins fehlen, vermutet wird eine Hemmung der Nukleinsäure-Biosynthese. Resistenzen sind insgesamt bisher selten.

Chinin wirkt gegen die ungeschlechtlichen Blutformen aller Malariaerreger. Die schizontozide Wirkung steht im Vordergrund, die gametozide Wirkung erstreckt sich auf *P. vivax*, *P. ovale* und *P. malariae*, nicht jedoch auf *P. falciparum*.

2.3.3 Indikationen

Chinin ist das Mittel der Wahl zur Behandlung der komplizierten Malaria tropica.

2.3.4 Pharmakokinetik

Der größte Teil des Chinins ist Protein-gebunden. Chinin wird in der Leber metabolisiert und anschließend werden die vorwiegend hydroxylierten Metaboliten im Urin ausgeschieden. Die Pharmakokinetik bei Malaria-Patienten korreliert mit der Schwere der Erkrankung, dabei findet sich eine verminderte Clearance. So beträgt die Eliminationshalbwertszeit 16 Stunden bei unkomplizierter Malaria und 18 Stunden bei zerebraler Malaria. Bei Nierenversagen (Clearance < 10 ml/min) oder bei dialysierten Patienten wird ebenfalls die *loading dose* gegeben, die Erhaltungsdosis dann aber um 30–50% reduziert.

2.3.5 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Nebenwirkungen sind hyperinsulinämische Hypoglykämie, Hör- und Sehstörungen, Übelkeit, Lebertoxizität, sehr selten Coombs-test-positive Hämolyse, Thrombozytopenie, Vaskulitis, granulomatöse Hepatitis oder Entwicklung eines Lungenödems. Chinin verstärkt die bei der Malaria häufige orthostatische Hypotension und hat ein arrhythmogenes Potential, was sich durch eine Verlängerung der QT_c-Zeit im EKG anzeigt. Milde Zeichen eines Cinchonismus mit Tinnitus, Kopfschmerzen, Vertigo und Diarrhö sollten nicht zum Therapieabbruch führen.

Die Plasmakonzentrationen von Digoxin und Digitoxin können bei gleichzeitiger Chinin-Gabe erhöht sein. Die Biosynthese von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren wird unterdrückt. Die Wirkung von Antikoagulanzen kann dadurch verstärkt werden.

Kontraindikationen sind bekannte Überempfindlichkeit und Herzrhythmusstörungen.

2.3.6 Dosierung

Die intravenöse Chinin-Therapie wird mit einer *loading dose* begonnen (Lesi und Meremikwu 2004): 20 mg/kg KG über vier Stunden. Anschließend wird über zehn Tage mit 10 mg/kg KG alle acht Stunden behandelt (in Kombination mit Doxycyclin, siehe unten). Plasmaspiegel-Bestimmungen sind normalerweise nicht möglich, man sollte deshalb regelmäßig ein EKG ableiten, die Dosis muss um die Hälfte reduziert werden, wenn die QT_c-Zeit um mehr als 25% des Ausgangswertes oder auf über 500 msec ansteigt. Bei Patienten, die nach drei Tagen weiterhin Zeichen eines Multiorganversagens zeigen, sollte die Dosis grundsätzlich um 30–50% reduziert werden, um eine kontinuierliche Akkumulation zu verhindern.

2.3.7 Handelsname

Chinin wird in Deutschland nicht mehr zur intravenösen Anwendung vertrieben – somit empfiehlt sich die eigene Bevorratung oder ein enger Kontakt zu einem Zentrum, das i.v. Chinin kurzfristig bereitstellen kann.

2.4 Chloroquin

2.4.1 Allgemeine Charakterisierung

Chloroquin war über lange Jahre das Mittel der Wahl für Therapie und Prophylaxe der Malaria, kommt heute aber in Deutschland wegen **weit verbreiteter Resistenzen** nur noch bei der Malaria tertiana und quartana zum Einsatz.

2.4.2 Struktur und Wirkmechanismus

Chloroquin ist ein 4-Aminochinolin-Derivat. Seine Wirkung beruht auf einer Inhibition der Nukleinsäure- und Proteinsynthese. Außerdem reichert es sich in der Nahrungsvakuole des Parasiten an und hemmt dort den Abbau von Hämoglobin zu unschädlichen Stoffwechselprodukten.

Chloroquin wirkt gegen die ungeschlechtlichen Blutformen aller Malariaerreger. *P. falciparum*-Stämme aus Mittelamerika sind noch Chloroquin-empfindlich, ansonsten ist weltweit mit Resistenzen zu rechnen. Auch *P. vivax*-Stämme aus Südostasien und Ozeanien sind häufig resistent, *P. malariae*-Stämme nur in Einzelfällen. Dabei können Plasmodien wahrscheinlich über unterschiedliche Mutationen in verschiedenen Genen resistent werden. Das *pfc*-Gen (chloroquine resistance trait) kodiert für ein Transportprotein der vakuolären Membran, Mutationen in einem anderen Gen, dem *pfd* (multidrug resistance), das für ein P-Glykoprotein-Homolog kodiert, waren ebenfalls mit Resistenz assoziiert – die Resistenzen können also durch genetische Analysen erfasst werden.

2.4.3 Indikationen

Chloroquin wird zur Therapie der Malaria tertiana und der Malaria quartana eingesetzt.

2.4.4 Pharmakokinetik

Die Absorption nach oraler Gabe ist gut. Chloroquin wird zu 60% an Plasmaproteine gebunden und sowohl über die Nieren als auch über die Leber ausgeschieden. Chloroquin und der Hauptmetabolit Desethylchloroquin haben eine Eliminationshalbwertszeit von 20–60 Tagen.

2.4.5 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Chloroquin ist gut verträglich. Manchmal treten kurzfristige Magenbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen sowie Augenflimmern und Schwindel auf. Afrikaner können über quälenden Juckreiz klagen. Gelegentlich auftretende Hornhauttrübungen sind reversibel. Frühestes Symptom einer Retinopathie ist die Beeinträchtigung des Farbensehens, bleibende Schäden der Netzhaut sind in seltenen Fällen nur bei Dauereinnahme über Jahre zu erwarten.

Chloroquin darf nicht zusammen mit MAO-Hemmern oder Stoffen mit hepatotoxischem Potential gegeben werden. Phenylbutazon erhöht das Risiko einer exfoliativen Dermatitis. Durch Cimetidin wird die Ausscheidung von Chloroquin vermindert.

Kontraindikationen sind Retinopathie, Myasthenia gravis, Psoriasis und akute intermittierende Porphyrie.

2.4.6 Dosierung

Eine Tablette Resochin® (Chloroquin-Phosphat) enthält 155 mg Chloroquin-Base. Therapiebeginn mit 10 mg Chloroquin-Base/kg KG, dann nach 6, 24 und 48 Stunden jeweils 5 mg Chloroquin-Base/kg KG.

2.4.7 Handelsnamen

Resochin®
Weimer®quin.

2.5 Doxycyclin

2.5.1 Allgemeine Charakterisierung

Doxycyclin ein **Breitbandantibiotikum**, das auch eine Wirksamkeit gegen Plasmodien aufweist. Es ist daher zur Therapie (wegen des langsamen Wirkungseintritts allerdings nur in Kombination mit Chinin) und zur Prophylaxe geeignet.

2.5.2 Struktur und Wirkmechanismus

Doxycyclin ist ein Tetracyclin (siehe Kap. A4.2). Man nimmt an, dass es die Proteinsynthese im Apicoplasten hemmt. Resistenzen sind nicht bekannt.

2.5.3 Indikationen

Therapie der komplizierten Malaria in Kombination mit Chinin, Malariaprophylaxe.

2.5.4 Pharmakokinetik

Die Ausscheidung ist unabhängig von der Nierenfunktion.

2.5.5 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Gastrointestinale Beschwerden können häufiger auftreten, phototoxische Reaktionen sind selten. Weitere Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, Candida-Vaginitis oder Stomatitis.

Interaktionen: Bei Antikoagulantientherapie kann die Reduktion der Antikoagulantien-Dosis erforderlich sein. Bei Gabe von oralen Antidiabetika kann die Blutzuckersenkung verstärkt werden. Die toxische Wirkung von Ciclosporin A kann gesteigert werden.

Doxycyclin ist kontraindiziert in der Schwangerschaft und bei Kindern unter acht Jahren. Bei der Therapie der schweren Malaria ist zu beachten, dass Doxycyclin nicht bei schwerer Leberinsuffizienz gegeben werden darf. Bei Porphyrie darf kein Doxycyclin gegeben werden.

2.5.6 Dosierung

- Therapie der komplizierten Malaria: 3 mg/kg KG pro Tag für 7–10 Tage
- Prophylaxe: 100 mg/Tag (Beginn zwei Tage vor Einreise, Abbruch vier Wochen nach Verlassen des Malariagebietes).

2.5.7 Handelsnamen

Verschiedene Präparate.

2.6 Mefloquin

2.6.1 Allgemeine Charakterisierung

Mefloquin ist eines der wirksamsten Malariamittel und wird sowohl zur Therapie als auch zur Prophylaxe eingesetzt (Baird 2005).

2.6.2 Struktur und Wirkmechanismus

Mefloquin ist ein 4-Amino-Chinolin-Methanol. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht näher bekannt. Aufgrund der Strukturverwandtschaft mit Chinolinen werden ähnliche Mechanismen wie bei Chinin angenommen.

Resistente *P. falciparum*-Stämme werden häufig in Südostasien angetroffen, in Einzelfällen auch weltweit. In-

samt sind Resistenzen (trotz der langen Halbwertszeit und damit der Möglichkeit subtherapeutischer Blutspiegel) bisher selten.

Mefloquin wirkt gegen die ungeschlechtlichen Blutformen aller Malariaerreger.

2.6.3 Indikationen

Mefloquin wird zur Behandlung der unkomplizierten Malaria tropica eingesetzt und ist als gleichwertig mit Atovaquon/Proguanil und Artemether/Lumefantrin anzusehen. Es ist ebenfalls zur Chemoprophylaxe geeignet. Nur bei Herkunft des Patienten aus Südostasien bzw. Reise dorthin sollte Mefloquin nicht eingesetzt werden.

2.6.4 Pharmakokinetik

Das wasserunlösliche Mefloquin wird mäßig rasch resorbiert, nach einmaliger oraler Einnahme wird die maximale Plasmakonzentration im Mittel nach 17 Stunden (Schwankungsbreite 6–24 Stunden) erreicht. Mefloquin wird in der Leber metabolisiert und unterliegt einer ausgeprägten enterohepatischen Zirkulation. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Mefloquin beträgt drei Wochen, die Exkretion erfolgt hauptsächlich über die Fäzes.

2.6.5 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Grundsätzlich sind Nebenwirkungen nach prophylaktischer und therapeutischer Anwendung zu unterscheiden. Hervorzuheben sind die neuropsychiatrischen Nebenwirkungen (akute Psychosen, Angstzustände, Krampfanfälle), die nach prophylaktischer Anwendung von Mefloquin sehr selten (ca. 1:13 000 Anwendungen), bei therapeutischer Dosierung häufiger (ca. 1:250 Anwendungen) auftreten. Übelkeit, Schwindel, Schlafstörungen, allergische Hautreaktionen, weiche Stühle und Bauchschmerzen werden eher bei der Therapie gesehen. Ein vorübergehender Anstieg der Transaminasen ist nicht selten.

Wechselwirkungen sind möglich mit β -Blockern, Kalzium-Antagonisten oder sonstigen Antiarrhythmika, ebenso mit Antidiabetika und Antikoagulanzen.

Kontraindikationen sind bekannte Epilepsie und neuropsychiatrische Vorerkrankungen.

2.6.6 Dosierung

Therapiebeginn mit drei Tabletten, zwei weitere Tabletten nach sechs Stunden, bei Körpergewicht über 60 kg eine weitere Tablette nach weiteren sechs Stunden.

2.6.7 Handelsname

Lariam®.

2.7 Primaquin

2.7.1 Allgemeine Charakterisierung

Primaquin wird vorwiegend eingesetzt, da es gegen die intrahepatischen Formen der Plasmodien wirksam ist.

2.7.2 Struktur und Wirkmechanismus

Chemisch handelt es sich um ein 8-Aminochinolin. Primaquin wirkt auf die Leberformen der Plasmodien, insbesondere aber auch auf die Hypnozoiten von *P. vivax* und *P. ovale*. Außerdem tötet es die Geschlechtsformen aller Plasmodien ab.

2.7.3 Indikationen

Die wichtigste Indikation liegt in der Nachbehandlung einer Malaria tertiana zum Abtöten der Hypnozoiten, um Rezidive zu verhindern. Primaquin ist auch zur Prophylaxe geeignet (Hill et al. 2006).

2.7.4 Pharmakokinetik

Primaquin wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Es wird schnell in der Leber metabolisiert und nur ein kleiner Teil wird unverändert im Urin ausgeschieden.

2.7.5 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Nebenwirkungen sind Übelkeit und Erbrechen. Bei Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel kann eine hämolytische Anämie auftreten, deshalb ist vor Primaquin-Gabe ein G6PD-Mangel auszuschließen.

Kontraindikationen sind Schwangerschaft, Therapie mit anderen potentiell hämolytischen Medikamenten sowie Krankheiten, die zur Neutropenie prädisponieren wie rheumatoide Arthritis und Lupus erythematosus.

2.7.6 Dosierung

- Elimination von Hypnozoiten: 30 mg Base (0,5 mg Base/kg KG) einmal täglich über insgesamt 14 Tage
- Prophylaxe: 30 mg/Tag.

2.7.7 Handelsnamen

Primaquin ist in Deutschland nicht zugelassen und muss aus dem Ausland beschafft werden (off-label use).

3 Medikamente gegen Darmprotozoen

3.1 Nitroimidazole

3.1.1 Allgemeine Charakterisierung

Verschiedene Nitroimidazole sind gegen Darmprotozoen wirksam, das Standardmedikament ist Metronidazol.

3.1.2 Struktur und Wirkmechanismus

Die Struktur von Metronidazol ist in Abb. A4-10 dargestellt. Nitroimidazole sind gegen anaerobe Bakterien und verschiedene Darmprotozoen inklusive *Entamoeba histolytica* und *Giardia lamblia* wirksam, auch gegen *Trichomonas vaginalis*. Die Wirksamkeit gegen Amöben beruht auf einer Beeinträchtigung des anaeroben Stoffwechsels. Eine anthelmintische Wirksamkeit besteht gegen *Dracunculus medinensis*. In der Kultur lassen sich Metronidazol-resistente *E. histolytica* selektieren, in der klinischen Praxis spielen Resistenzen aber bisher keine Rolle.

3.1.3 Indikationen

Behandlung von Amöbenruhr und Amöbenleberabszess, Giardiasis sowie Trichomoniasis.

3.1.4 Pharmakokinetik

Metronidazol wird nach oraler Gabe fast vollständig resorbiert. Die Plasmaeiweiß-Bindung ist gering, die Gewebepenetration ist gut. Metronidazol wird in der Leber metabolisiert, das Hydroxymetronidazol hat noch etwa 50% der Wirksamkeit und eine längere Halbwertszeit. Die Metaboliten werden über Leber und Nieren ausgeschieden, etwa 10% unverändert im Urin. Die Dosis muss bei Niereninsuffizienz nicht angepasst werden.

3.1.5 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Nebenwirkungen sind Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, metallischer Geschmack und Alkoholunverträglich-

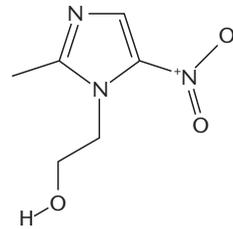


Abb. A4-10 Struktur von Metronidazol.

lichkeit; selten bei längerer Einnahme sind periphere Neuropathie, Ataxie oder andere ZNS-Nebenwirkungen.

Die Halbwertszeit ist bei gleichzeitiger Gabe von Phenobarbital verkürzt; Cimetidin erhöht die Metronidazol-Blutspiegel, die Wirkung oraler Antikoagulantien kann potenziert werden.

Kontraindikationen sind bekannte Überempfindlichkeit, relative Kontraindikationen sind chronischer Alkoholabusus, schwere Leberkrankheiten, Erkrankungen des ZNS und des Knochenmarks.

3.1.7 Dosierung

- Metronidazol bei invasiver Amöbiasis: 3×10 mg/kg/Tag (max. 3×800 mg) über zehn Tage, i.v. oder oral, bei oraler Gabe zusammen mit Nahrung
- Metronidazol bei Giardiasis: 3×5 mg/kg/Tag über zehn Tage
- Metronidazol bei Trichomoniasis: 3×250 mg pro Tag über sieben Tage oder einmalig 2 g.

3.1.6 Handelsnamen

Metronidazol: verschiedene Handelsnamen (Arilin[®], Clont, Flagyl[®] und andere).

3.2 Paromomycin

3.2.1 Allgemeine Charakterisierung

Paromomycin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum mit Wirksamkeit gegen Darmlumenformen von *Entamoeba histolytica* (Blessmann und Tannich 2002) sowie gegen Leishmanien.

3.2.2 Struktur und Wirkmechanismus

Paromomycin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum (siehe Kap. A4.2). Es hemmt die Proteinsynthese durch Wirkung

auf die RNA der Amöben und der Leishmanien und beeinflusst die Membranpermeabilität.

3.2.3 Indikationen

Asymptomatische Darmlumeninfektionen mit *E. histolytica* werden mit Paromomycin behandelt, um eine invasive Amöbiasis zu verhindern. Eine invasive Amöbiasis wird kausal mit Metronidazol behandelt, anschließend mit Paromomycin, um Rückfälle zu verhindern.

Eine kutane Leishmaniasis kann lokal mit Paromomycin therapiert werden (Berman 2005).

3.2.4 Pharmakokinetik

Paromomycin wird im Darm kaum resorbiert.

3.2.5 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Es können leichte gastrointestinale Beschwerden auftreten.

3.2.6 Dosierung

- Amöbiasis: 3×500 mg pro Tag über zehn Tage
- Lokal bei Leishmaniasis: 15% in weichem Paraffin mit 12% Methylbenzethonium-Chlorid, $2 \times$ täglich für 10–20 Tage (evtl. auch länger).

3.2.7 Handelsnamen

Humatin[®].

3.3 Nitazoxanide

Nitazoxanide (Handelsname Alinia[®]) ist ein antiparasitäres Medikament mit breiter Wirksamkeit gegen Protozoen und Helminthen (Gilles und Hoffman 2002). Es ist ein Benzamid, das mit dem anaeroben Energiestoffwechsel interagiert. Es ist wirksam gegen *Giardia lamblia*, fraglich gegen Kryptosporidien sowie gegen *Fasciola hepatica*. Es ist in Deutschland zurzeit nicht zugelassen.

3.4 Trimethoprim/Sulfamethoxazol

TMP/SMZ wird eingesetzt gegen *Cyclospora cayetanensis* und gegen *Isospora belli* (siehe Kap. A4.2).

3.5 Albendazol

Albendazol ist ein Anthelminthikum (siehe Abschnitt 6.1), hat aber auch eine Wirksamkeit auf *Giardia lamblia* und *Encephalitozoon intestinalis*.

4 Medikamente gegen andere Protozoen

4.1 Liposomales Amphotericin B

4.1.1 Allgemeine Charakterisierung

Amphotericin B ist bekannt als **Antimykotikum** (siehe Kap. A4.3), ist aber auch wirksam gegen Leishmanien. Die Assoziation mit Lipid führt zu einer Verbesserung der Verträglichkeit (Olliaro et al. 2005).

4.1.2 Struktur und Wirkmechanismus

Amphotericin B ist ein makrozyklisches Polyen-Antibiotikum. Die Lipid-assoziierten Amphoterine werden von Makrophagen aufgenommen und bringen damit das Amphotericin B direkt an den Ort der Infektion.

4.1.3 Indikationen

Wegen seiner guten Verträglichkeit ist liposomales Amphotericin B das Mittel der Wahl bei viszeraler Leishmaniasis (Kala-Azar) sowie bei kutanen Verlaufsformen der Leishmaniasis, die systemisch behandelt werden müssen.

Bei Infektionen mit freilebenden Amöben kann ein Therapieversuch mit Amphotericin B gerechtfertigt sein.

4.1.4 Pharmakokinetik

Siehe Kapitel A4.3.

4.1.5 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Die Nebenwirkungen sind deutlich geringer als bei Amphotericin B. Kopf-, Glieder- und Muskelschmerzen, insbesondere Rückenschmerzen treten bei zu schneller Infusion des Medikamentes auf. Überempfindlichkeitsreaktionen und Nierenfunktionsstörungen sind selten und es besteht nach bisherigen Erfahrungen keine Notwendigkeit, das Medikament abzusetzen. Selten sind reversible Anstiege von Leberenzymen, sehr selten Blutbildveränderungen.

4.1.6 Dosierung

Die Gesamtdosis beträgt 20–30 mg/kg i.v., verteilt auf mindestens fünf Einzeldosen von jeweils 3–4 mg/kg über einen Zeitraum von 10–21 Tagen (z.B. 3–4 mg/kg täglich am Tag 0, 1, 2, 3, 4 und 10).

4.1.7 Handelsnamen

Liposomales Amphotericin B: AmBisome®.

4.2 Miltefosine

4.2.1 Allgemeine Charakterisierung

Miltefosine wurde als Tumor-Medikament entwickelt. Es stellte sich als wirksam auch gegen Leishmanien heraus und kann oral appliziert werden kann – ein großer Vorteil insbesondere in Entwicklungsländern (Berman 2005).

4.2.2 Struktur und Wirkmechanismus

Miltefosine ist ein Alkylphosphocholin. Der biochemische Wirkungsmechanismus ist unklar. Resistenzen wurden in Einzelfällen bereits beschrieben.

4.2.3 Indikationen

Miltefosin ist das Mittel zweiter Wahl zur Therapie einer viszeralen Leishmaniasis. Die Wirksamkeit bei kutanen und mukokutanen Verlaufsformen ist weniger gut.

4.2.4 Pharmakokinetik

Es liegen nur wenige pharmakokinetische Daten vor. Cholin und Cholin-haltige Metaboliten sind die wahrscheinlichsten Ausscheidungsprodukte.

4.2.5 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Häufigste Nebenwirkungen sind vorübergehende gastrointestinale Störungen, Erbrechen, Durchfall und Erhöhung der Leberenzyme und des Serumkreatinins.

Kontraindikationen sind Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, bereits bestehende schwere Schädigung der Leber- oder der Nierenfunktion, Sjögren-Larsson-Syndrom (eine seltene angeborene Fettstoffwechsel-Störung).

4.2.6 Dosierung

Tägliche Dosis von 1,5–2,5 mg/kg KG oral, Behandlungsdauer 28 Tage. Die Kapseln sollen zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.2.7 Handelsname

Impavido®.

5 Andere Leishmanien-Medikamente

Fluconazol (siehe Kap. A4.3) und Ketoconazol sind ebenfalls gegen Leishmanien wirksam.

5.1 Pentamidin

5.1.1 Allgemeine Charakterisierung

Die Wirkung gegen Protozoen wurde 1938 entdeckt (Pearson 1985). Es handelt sich um ein wichtiges Mittel für die Behandlung der durch *Pneumocystis jiroveci* (früher *carinii*) hervorgerufenen Pneumonie (PcP) (wegen der Möglichkeit zur Inhalation oder bei Allergie auf Sulfamethoxazol/Trimethoprim) sowie der Schlafkrankheit. Die Relevanz für die Behandlung der Leishmaniasis ist gesunken.

5.1.2 Struktur und Wirkmechanismus

Es handelt sich um ein aromatisches Diamidin, das seine Wirkung durch Wechselwirkungen mit der DNA, Inhibition der RNA und Proteinsynthese sowie Eingriff in den Folsäure-Metabolismus ausübt.

5.1.3 Indikationen

Prophylaxe und Therapie der PcP; hämolympathisches Stadium (vor zerebralen Manifestationen) der afrikanischen Trypanosomiasis (Schlafkrankheit) des westafrikanischen Typs, hervorgerufen durch *Trypanosoma brucei gambiense*; ferner bei viszeralen und kutanen Leishmaniosen (nicht erste Wahl).

5.1.4 Pharmakokinetik

Hohe Bioverfügbarkeit bei i.m. oder s.c. Applikation (besser als i.v.). Die Substanz wird über die Nieren ausgeschieden.

Dosisanpassung bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min).

5.1.5 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Schwere Nebenwirkungen wie anaphylaktischer Schock, Hypotension, Hypo- und Hyperglykämie, kardiale Arrhythmien (oft Verlängerung der QT-Zeit als Vorbote), Leukopenie und Thrombopenie machen die Verabreichung unter Beobachtung erforderlich.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Foscarnet oder Amphotericin B besteht die Gefahr von ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen.

Verabreichung an Schwangere nur bei vitaler Indikation (keine ausreichenden Erfahrungen). Es ist nicht bekannt, ob die Substanz in die Muttermilch übertritt.

5.1.6 Dosierung

- Trypanosomiasis und Leishmaniose: 4 mg/kg KG alle zwei Tage (Intervall nicht weniger als 48 Stunden).
- PcP: 300–600 mg/Tag als Inhalation; bei schwereren Fällen 4 mg/kg KG/Tag i.v. (alle zwei Tage), bei lebensbedrohlichen Fällen jeden Tag für 7–10 Tage.

5.1.7 Handelsname

Pentacarinat®.

5.2 Pyrimethamin

5.2.1 Allgemeine Charakterisierung

Pyrimethamin ist ein Folsäure-Antagonist, der zusammen mit einem Sulfonamid in tropischen Ländern zur Therapie und Prophylaxe der Malaria eingesetzt und unter dem Namen Fansidar® vertrieben wird. Weiteres Einsatzgebiet ist die Prophylaxe und Therapie der Toxoplasmose (McLeod et al. 2006) und die Prophylaxe der *Pneumocystis jiroveci* (früher *carinii*)-Pneumonie. Seit dem häufigen Auftreten von Resistenzen bei Plasmodien und wegen der Nebenwirkungen wird das Medikament zur Chemoprophylaxe der Malaria von der DTG nicht mehr empfohlen.

5.2.2 Struktur und Wirkmechanismus

Die Substanz gehört zur Gruppe der Diaminopyridine. Sie hemmt spezifisch den Folsäure-Metabolismus bei Toxoplasmen, Plasmodien und bei *Pneumocystis jiroveci*.

5.2.3 Indikationen

In Kombination mit einem Sulfonamid (z.B. Sulfadiazin) zur Behandlung der Toxoplasmose, inklusive okulärer und kongenitaler Toxoplasmose sowie der Reaktivierung einer Toxoplasmose infolge von Immunschwäche (AIDS, iatrogen bei Transplantationen). Prävention einer Toxoplasmen-Enzephalitis und PcP bei AIDS-Patienten.

5.2.4 Pharmakokinetik

Pyrimethamin wird aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften nach oraler Einnahme fast vollständig resorbiert. Die Plasmakonzentrationen sind 2–5 Stunden nach Einnahme am höchsten. Die Substanz hat eine lange Eliminationshalbwertszeit von 85 Stunden. Sie überwindet die Blut-Hirn-Schranke und ist in der Zerebrospinalflüssigkeit in ca. 20% der Plasmakonzentration nachweisbar. Pyrimethamin wird in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden.

5.2.5 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Die wichtigsten Nebenwirkungen sind durch den Folsäure-Antagonismus bedingt: So tritt sehr häufig (mehr als 1/10) eine Anämie auf, häufig ist eine Leukopenie oder Thrombopenie (mehr als 1/100). Durch Folat-Gabe wird diese Beeinträchtigung der Blutbildung verringert. Bei vorbestehendem Folsäure-Mangel und fehlender Substitution sind tödliche Verläufe berichtet worden. Häufig sind außerdem Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Hautausschlag; selten ist eine exfoliative Dermatitis.

Hinzu kommen die Komplikationen bei Auftreten einer Sulfonamid-Allergie.

Vorsicht bei gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen, die den Folsäure-Spiegel weiter absenken (Co-trimoxazol) oder myelosuppressiv wirken (z.B. Zytostatika wie Methotrexat).

5.2.6 Dosierung

- Erwachsene, Kinder über sechs Jahren: Täglich 1–2 Tabletten Pyrimethamin à 25 mg, plus 150 mg/kg Sulfadiazin, verteilt auf vier Einzeldosen. Am ersten Tag doppelte Dosis Pyrimethamin.
- Für Kleinkinder und Säuglinge gelten andere Schemata (z.B. bei Neugeborenen mit konnataler Toxoplasmose Verabreichung nur jeden zweiten Tag).
- Zur Prävention einer Toxoplasmen-Enzephalitis und PcP bei AIDS-Patienten hat sich die Gabe von 25 mg Pyri-

methamine-500 mg Sulfadoxine (Fansidar) plus 15 mg Folsäure 2 ×/Woche bewährt (Schurmann et al. 2002).

5.2.7 Handelsname

Daraprim®.

6 Medikamente gegen Helminthen

6.1 Mebendazol, Albendazol

6.1.1 Allgemeine Charakterisierung

In der Veterinärmedizin wurde 1964 das Benzimidazol-Derivat Tiabendazol als Breitspektrum-Anthelmintikum eingeführt. Weitere Benzimidazole wurden geprüft, von denen Mebendazol 1972 und Albendazol 1983 für die Behandlung von Infektionen mit Darmhelminthen zugelassen wurden. Beide Substanzen sind stark lipophil und werden schlecht resorbiert. Gegenüber Gewebshelminthen wirken sie daher nur bei hoher Dosierung. Albendazol wird im Rahmen der WHO-geführten „Global Alliance for the Elimination of Lymphatic Filariasis“ von der Firma GlaxoSmithKline zur Massenbehandlung der lymphatischen Filariose kostenlos zur Verfügung gestellt (Molyneux et al. 2003). Es besteht allerdings keine ausreichende Evidenz für eine synergistische Wirkung zu den mikrofilariiziden Medikamenten Ivermectin und DEC (Critchley 2005).

6.1.2 Struktur und Wirkmechanismus

Tiabendazol ist ein Thiazolyl-Benzimidazol-Derivat, Mebendazol und Albendazol sind davon abgeleitete synthetische Benzimidazole. Sie beeinflussen die Aktivität des Mikrotubulus-Systems intestinaler Zellen der Helminthen. Darüber hinaus ist eine Wirkung auf das Zytoskelett der Parasitenzellen über eine Vernetzung von Tubulin-Proteinen erwiesen. Benzimidazole binden direkt an das freie, zytoplasmatische Tubulin, sodass Mikrotubuli nicht gebildet werden können. An den intestinalen Epithelzellen der Würmer hat dies die Konsequenz, dass unter anderem die exogene Glukose-Aufnahme aus dem Darm inhibiert wird. Nach Verbrauch der eigenen Glykogen-Reserven kommt es zum Absterben der Parasiten. Über Resistenzen (durch Mutation der Tubulin-Gene) wird im veterinärmedizinischen Schrifttum berichtet, z.B. in (Anziani et al. 2004), beim Menschen zeigt sich unter Massenbehandlung eine Selektion von Genen, die mit Resistenz assoziiert sind (Schwab et al. 2005).

6.1.3 Indikationen

Behandlung von Erkrankungen durch Gewebeformen von Bandwürmern (*Zystizerkose*, *Echinokokkosen*), sofern diese noch vital sind (Abklärung durch NMR bzw. Ultraschall), und Infektionen mit Darmnematoden (außer *Strongyloidiasis*, *Trichinen*). Albendazol ist darüber hinaus zur Behandlung von Erkrankungen durch Larven tierischer Nematoden (z.B. *Toxokariasis* = *Larva migrans visceralis*, *Larva migrans cutanea*) geeignet.

Bei *Enterobius* (*Oxyuren*) sind nur die Adulten, nicht aber die sich entwickelnden Larven gegen die Medikamente empfindlich. Wegen der häufigen Auto- und Umgebungsinfektionen muss die Therapie deshalb mindestens einmal im Abstand von 2–3 Wochen wiederholt werden.

Albendazol wird in Kombination mit Diethylcarbamazin oder Ivermectin zur Massenbehandlung von Filariosen eingesetzt (die Evidenz einer synergistischen Wirkung ist hierbei umstritten, nicht aber die Verbesserung der Compliance der Bevölkerung, hervorgerufen durch die spürbare Wirkung auf Darmnematoden).

6.1.4 Pharmakokinetik

Mebendazol wird nur in geringem Umfang aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Zur Behandlung von Infektionen mit Gewebshelminthen ist somit eine höhere Dosierung als bei Darmhelminthen notwendig. Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen zwei und acht Stunden, wobei aufgrund der hepatischen Verstoffwechslung die Elimination bei eingeschränkter Leberfunktion vermindert sein kann und individuelle Dosisanpassungen erforderlich werden. Mebendazol sollte nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Albendazol ist ebenfalls stark lipophil und wird daher nach oraler Gabe schlecht resorbiert (< 5%). Die Resorption wird durch Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit verbessert. Albendazol unterliegt nach peroraler Aufnahme einem ausgeprägten „First pass“-Effekt in der Leber. Es wird rasch zu dem Hauptmetaboliten Albendazol-Sulfoxid, der für die anthelminthische Wirkung verantwortlich ist, verstoffwechselt.

6.1.5 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Bei der Behandlung intestinaler Nematoden-Infektionen sind keine wesentlichen Nebenwirkungen zu erwarten. Höhere Dosierungen zur Behandlung der zystischen oder alveolären *Echinokokkose* können jedoch zu gering bis mäßig erhöhten Leberenzymwerten und Blutbildveränderungen (reversibel: Leukopenie, selten Panzytopenie) führen. In seltenen Fällen kann es auch zu Überempfindlichkeitsreaktio-

nen, Fieberschüben, reversiblen Leberfunktionsstörungen, Magen-Darm-Beschwerden und Haarausfall kommen.

Beide Substanzen sind in der Schwangerschaft und bei schweren Leberschäden kontraindiziert. Wegen fehlender therapeutischer Erfahrungen besteht Anwendungsbeschränkung bei Kindern unter zwei Jahren für Mebendazol, unter sechs Jahren für Albendazol.

6.1.6 Dosierung

In Tabelle A4-53 sind Indikationen und Dosierung der Benzimidazole zusammengefasst.

6.2 Triclabendazol

6.2.1 Allgemeine Charakterisierung

Obwohl Triclabendazol ein Anthelminthikum aus der Benzimidazol-Gruppe darstellt, ist sein Wirkprofil von dem der

oben angegebenen Substanzen verschieden: Triclabendazol wirkt mit hoher Aktivität gegen immature und mature Stadien von *Fasciola hepatica*, *F. gigantica* und *Paragonimus*; es zeigt jedoch gegen Nematoden keine Wirksamkeit (Millan et al. 2000).

Die Substanz findet sich in der Liste der „essential drugs“ der WHO (www.who.int/medicines/ oder www.essentialdrugs.org/edrug/).

6.2.2 Struktur und Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Triclabendazol unterscheidet sich von dem der anderen Benzimidazole. Das Zielorgan von Triclabendazol ist das Tegumentum der adulten und juvenilen Leberegel. Wahrscheinlich wird die Polymerisation von Tubulin-Monomeren zu Mikrotubuli gehemmt, was die Reparatur des Teguments verhindert und somit dort toxische Wirkung entfaltet. Mikroskopisch wird eine Vakuolisierung, Disruption bis hin zum völligen Verlust der Tegumentum-Zellen beobachtet.

Tab. A4-53 Benzoimidazole – Indikationen und Dosierung.

Indikation	Präparat	Dosierung	Bemerkungen
Darmlumen-Infektion mit Nematoden	Mebendazol	Erwachsene: 2 × 1 Tbl. à 100 mg an 3 aufeinanderfolgenden Tagen (Gesamtdosis 6 Tbl.)	
	Albendazol	1 × 1 Tbl. à 400 mg als Einmaldosis	Wiederholungsbehandlung je nach Erreger
unkomplizierte Strongyloidiasis	Albendazol	10 mg/kg KG/Tag (in der Regel 2 × 1 Tbl. à 400 mg) für 3 Tage	
Trichinose	Albendazol	10 mg/kg KG/Tag (in der Regel 2 × 1 Tbl. à 400 mg) für 6 Tage	in der Regel nur ein Behandlungszyklus
	Mebendazol	3 × 1 Tbl. à 500 mg für 2 Wochen	
zystische Echinokokkose	Albendazol	10 mg/kg KG/Tag (bei Erwachsenen in der Regel 2 × 1 Tbl. à 400 mg) für 28 Tage	3 Behandlungszyklen jeweils unterbrochen von einer 14-tägigen Wash out-Phase
	Mebendazol	50 mg/kg KG/Tag (bei Erwachsenen in der Regel 3 × 2–3 Tbl. à 500 mg) kontinuierlich für 3 Monate	
alveoläre Echinokokkose	Albendazol	10 mg/kg KG/Tag (in der Regel 2 × 1 Tbl. à 400 mg) für 28 Tage Behandlungsdauer mindestens zwei Jahre nach radikaler Operation, bei Inoperabilität oder Rezidiv lebenslang (Chosidow 2006)	wiederholte Behandlungszyklen, jeweils unterbrochen von einer 14-tägigen Wash out-Phase
	Mebendazol	50 mg/kg KG/Tag kontinuierlich Behandlungsdauer wie bei Albendazol	
Neurozystizerkose	Albendazol	15 mg/kg KG/Tag für 8 Tage (Talaie et al. 2004)	
Fasciolose, Paragonimus-Infektion	Triclabendazol	1–2 × 10 mg/kg	

6.2.3 Indikationen

Therapie von Infektionen mit *Fasciola hepatica* und *F. gigantica* (auch bei erfolgloser vorangegangener Therapie mit Praziquantel) sowie *Paragonimus westermanni*.

6.2.4 Pharmakokinetik

Die Bioverfügbarkeit nimmt bei postprandialer Gabe um den Faktor 2–3 zu.

Triclabendazol unterliegt nach enteraler Absorption einem starken „First pass“-Metabolismus in der Leber. Durch Oxidation entstehen die aktiven Metaboliten Triclabendazol-Sulfoxid und Triclabendazol-Sulfon.

Im Gegensatz zu anderen Benzimidazolen binden die Triclabendazol-Metaboliten sehr stark an Plasma-Albumin und werden nur langsam von der Leber freigesetzt. Die starke Bindung an Albumin ist verantwortlich für die protrahierten, hohen Plasmakonzentrationen, die lange Halbwertszeit und die dadurch bedingten hohen AUC-Werte.

6.2.5 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Kopfschmerzen, Nausea, Fieber, Pruritus, epigastrische Schmerzen. Die relativ häufigen Gallenkoliken (49%) können die Folge des Austreibens abgestorbener Würmer sein und treten 3–4 Tage nach Therapie auf; sie lassen eine Überwachung im Krankenhaus ratsam erscheinen.

Triclabendazol ist in Ratten weder teratogen noch embryotoxisch. Zur Sicherheit listet der Hersteller aber dennoch die Verabreichung in der Schwangerschaft und Stillzeit als kontraindiziert.

6.2.6 Dosierung

1–2 × 10 mg/kg (wenn 2 ×, dann im Abstand von zwölf Stunden) zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit (Talaie et al. 2004).

6.3 Diethylcarbamazin (DEC)

6.3.1 Allgemeine Charakterisierung

Die Wirkung von Diethylcarbamazin auf den Haupterreger der lymphatischen Filariose, *Wuchereria bancrofti*, wurde 1947 entdeckt. Auch mehr als 50 Jahre danach bleibt die Substanz das Mittel der ersten Wahl für die Massen-Chemotherapie der lymphatischen Filariose (Adiss und Dreyer 2000) sowie für die Therapie der Loiasis. Ein partieller

(30%), makrofilarizider Effekt auf *W. bancrofti* wurde nachgewiesen. In China wurde die lymphatische Filariose durch staatlich organisierte Beimengung von DEC zu Koch- und Speisesalz weitgehend eliminiert. Nach neueren Studien hat Doxycyclin (siehe Abschnitt 6.5) bei lymphatischer Filariose jedoch einen stärkeren makrofilariziden Effekt (> 80%).

6.3.2 Struktur und Wirkmechanismus

Es handelt sich hierbei um eine synthetische organische Substanz (C₁₀H₂₁N₃O), unähnlich anderen antiparasitären Mitteln, und ohne toxische Schwermetalle. Die Wirkungsweise ist nach wie vor unklar; wichtig ist die Beteiligung des Immunsystems des Wirtes, da eine starke In vivo-Aktivität einer nur geringen Aktivität in vitro gegenübersteht. Im Tiermodell wird die Wirkung von DEC in Abwesenheit von Stickstoffmonoxid (NO) aufgehoben und durch Hemmer des Prostaglandin-Stoffwechsels (Cox-A Inhibitoren) sowie Glukokortikoide stark reduziert. Im AIDS-Stadium ist keine verminderte Wirkung nachgewiesen (McGarry et al. 2005).

6.3.3 Indikationen

DEC wird zur Behandlung der lymphatischen Filariosen durch *W. bancrofti* und *Brugia malayi/timori* sowie der Loiasis verwendet.

6.3.4 Pharmakokinetik

Nach oraler Applikation wird DEC rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und erreicht Spitzenkonzentrationen nach 1–2 Stunden. Die Halbwertszeit beträgt 10–12 Stunden; die Substanz wird über die Nieren ausgeschieden.

6.3.5 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Nausea, gastrointestinale Störungen, Fieber, Myalgien (selten bei Einmalgabe). Häufig sind Schmerzen bei Männern im Skrotalbereich bei Therapie von *W. bancrofti*-Infektionen; dies wird mit dem Absterben von ca. 50% der Würmer durch die Therapie erklärt, die sich bevorzugt in den supra- und paratestikulären Lymphbahnen aufhalten. Das Absterben der Würmer kann auch zu einer Lymphadenitis und retrograden Lymphangitis führen. Bei Loiasis mit hohen Mikrofilarienlasten kann durch massenhaftes Absterben in den Gehirnkapillaren eine Enzephalitis ausgelöst werden.

Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Onchozerkose ist die Gabe von DEC wegen der Induktion von Augenschäden durch vor Ort abgetötete Mikrofilarien kontraindiziert.

6.3.6 Dosierung

Bei lymphatischen Filariosen steht dem Massen-Chemotherapieschema mit einmaliger Gabe von 6mg/kg das individuelle Schema mit 6 mg/kg für zwölf Tage (oder einschleichend bis zu einer Gesamtdosis von 72 mg/kg) gegenüber. Ob das längere Schema wirklich eine bessere Wirkung zeigt, ist nicht bewiesen.

Bei Loiasis sollte die Therapie einschleichend erfolgen. Folgendes Therapieschema hat sich bewährt:

- 0,5 mg/kg am 1. Tag
- 1,0 mg/kg am 2. Tag
- 2 × 1,0 mg/kg am 3. Tag
- 2 × 2,0 mg/kg am 4. Tag
- 3 × 2,0 (-3,0) mg/kg für 17 Tage.

Bei hoher Mikrofilariämie (> 5000 Mf/ml) wird wegen der Gefahr der Enzephalitis 3 × 1–2 mg Betamethason, beginnend 2–3 Tage vor Beginn bis Tag acht der Therapie mit DEC, empfohlen; angesichts der Wirkungsverluste im Tiermodell muss jedoch davon ausgegangen werden, dass damit auch die Effektivität reduziert wird.

6.4 Ivermectin

6.4.1 Allgemeine Charakterisierung

Ivermectin zählt zu den Avermectinen, natürlich vorkommenden Substanzen mit antiparasitärer Wirksamkeit, die von *Streptomyces avermitilis* gebildet werden. Die Substanz hat seit Langem einen festen Platz in der Veterinärmedizin. Es wirkt auf die wichtigsten humanen Filarien-Spezies mikrofilarizid und wird im Rahmen der WHO-Programme zur Bekämpfung von Onchozerkose und lymphatischer Filariose in Afrika beim Menschen mit Erfolg angewendet (Molyneux et al. 2003). Für diese Programme wird Ivermectin von der Firma MSD kostenlos zur Verfügung gestellt.

Darüber hinaus wird die Substanz in der Humanmedizin bei Strongyloidiasis und Scabies mit Erfolg eingesetzt (Chosidow 2006).

6.4.2 Struktur und Wirkmechanismus

Es handelt sich um ein makrozyklisches Lakton. Die Wirkung von Ivermectin beruht auf einer Stimulierung der Rezeptoren des Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (GABA). Hierdurch werden die inhibitorischen Signale von GABA an die Motoneurone verstärkt. Die massive Freisetzung an den Nerven peripherer Muskeln von Nematoden,

Arthropoden, Läusen und Milben führt zur Paralyse der Parasiten. Neue Erkenntnisse zeigen, dass Ivermectin unabhängig von seiner Wirkung auf die GABA-Rezeptoren die Chlorid-sensitiven Membrankanäle öffnet und damit den Einstrom von Chlorid verstärkt. Dies führt zur Hyperpolarisation und ebenfalls zur Paralyse der Muskulatur. Erst nach Ivermectin-Behandlung werden Mikrofilarien durch Zellen des Immunsystems (Antikörper-abhängige Anlagerung von Neutrophilen, Eosinophilen, Makrophagen) angegriffen, wobei die Immobilität der Würmer die Suszeptibilität gegenüber diesen Zellen erhöht. Da die B Zell-Memory-Funktion bei HIV-Infektion nicht vermindert ist, ist die Wirkung von Ivermectin auch im AIDS-Stadium erwartungsgemäß nicht verringert.

Nach regelmäßiger Deparasitierung mit Ivermectin ist bei Schafen und Ziegen eine im Laufe von Jahren langsam zunehmende Resistenz parasitierender Helminthen zu beobachten; dies hat dazu geführt, dass die Substanz in manchen Bereichen für die Viehzucht unbrauchbar geworden ist. Es ist besorgniserregend, dass anscheinend auch bei der Onchozerkose unerwartete Wirkungsverluste nach mehrjähriger Verabreichung aufgetreten sind, was als ein Hinweis auf eine Resistenzentwicklung auch bei Helminthen des Menschen gewertet wird (Awadzi et al. 2004).

6.4.3 Indikationen

Filariosen: Zur Behandlung der Mikrofilarien bei Onchozerkose; dies führt zu einer Verbesserung von Dermatitis sowie okulärer Manifestationen (anders als beim DEC werden die MF nicht im Auge abgetötet, sondern immobilisiert, sodass sie mit dem Lymphfluss von dort wegtransportiert und erst im Lymphknoten unter Beteiligung des Immunsystems abgetötet werden, was iatrogene Augenschädigungen verhindert). Bei lymphatischen Filariosen wird Ivermectin in Afrika in Gebieten mit Ko-Endemizität von Onchozerkose an Stelle von DEC verwendet (wegen der DEC-induzierten Augenschäden bei Onchozerkose). Da die Wirkung auf Mikrofilarien beschränkt ist, wird bei Massen-Chemotherapie zwar eine Reduktion der Übertragung erreicht, die Pathologie (Lymphödem, Hydrozele) jedoch nicht verbessert, da sie hauptsächlich durch adulte Würmer hervorgerufen wird (mit Ausnahme der Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Mikrofilarien, wie z.B. bei der tropischen pulmonalen Eosinophilie, bei denen kausal eingegriffen werden kann). Ivermectin wird auch zur Behandlung von Infektionen mit *Loa loa* und *Mansonella sp.* eingesetzt.

Andere: Die Wirkung gegen *Strongyloides stercoralis* ist besser als die von Albendazol; allerdings ist das Medikament für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen.

6.4.4 Pharmakokinetik

Ivermectin wird rasch resorbiert. Innerhalb von 3–5 Stunden wird die maximale Plasmakonzentration erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 16–45 Stunden. Ivermectin wird in der Leber metabolisiert. Die Blut-Hirn-Schranke wird nicht passiert.

6.4.5 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Nebenwirkungen bei der Behandlung der Onchozerkose werden durch das Abtöten der Mikrofilarien induziert und sind entsprechend bei hoher Dichte häufiger und schwerer. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Gesichtsoedeme, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Juckreiz sowie Hypotonus bis hin zum Kollaps. Diese Symptome treten innerhalb der ersten drei Tage nach Behandlungsbeginn auf und können durch Glukokortikoide gelindert werden. Bei einmaliger oraler Applikation zur Therapie der Scabies wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Bei Erkrankungen des ZNS mit Störungen der Blut-Hirn-Schranke ist Ivermectin kontraindiziert. Ivermectin kann als Einmaldosis auch während der Schwangerschaft gegeben werden. Bei Kindern unter zwei Jahren wird Ivermectin nicht eingesetzt.

6.4.6 Dosierung

Bei Onchozerkose wird eine einmalige Dosis von 150 µg/kg KG oral verabreicht. Die einmalige Gabe in halbjährigen Abständen sorgt für eine kurzfristige starke Reduktion der Mikrofilarien in der Haut und Verbesserung der Dermatitis. Da die adulten Würmer (Lebenszeit > 10 Jahre) nicht abgetötet werden, muss Ivermectin **über Jahre verabreicht** werden. Das Medikament ist in Deutschland nicht zugelassen, kann jedoch über internationale Apotheken bezogen werden. Bei lymphatischer Filariose wird eine Einmaldosis von 200 µg/kg gegeben, ebenso bei Strongyloidose. Bei Scabies ist eine zweimalige orale Dosis von 12 mg (ca. 200 µg/kg KG) im Abstand von zwei Wochen ohne zusätzliche Lokaltherapie zu über 99% kurativ.

6.5 Doxycyclin

6.5.1 Allgemeine Charakterisierung

Siehe Kapitel A4.2.

6.5.2 Struktur und Wirkmechanismus

Siehe Kapitel A4.2.

Doxycyclin wirkt gegen Bakterien der Ordnung Rickettiales und deshalb auch gegen Endobakterien der Gattung *Wolbachia* aus dieser Ordnung, die in *Onchocerca volvulus*, *Wuchereria bancrofti* und *Brugia malayi* vorkommen (Hoerauf et al. 2003). Depletion der Endobakterien durch Doxycyclin-Therapie führt zu Sterilität der weiblichen Würmer und bei höherer Dosierung von Doxycyclin zur Makrofilariizidie.

6.5.3 Indikationen

Langzeit-Sterilisation der weiblichen Würmer (und neuerdings auch Makrofilariizidie) bei Onchozerkose; makrofilariizide Therapie bei lymphatischer Filariose (Taylor et al. 2005).

6.5.4 Pharmakokinetik

Siehe Kapitel A4.2.

6.5.5 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Allgemeine Nebenwirkungen siehe Kapitel A4.2; die im Vergleich zur antibakteriellen Therapie längere Verabreichungsdauer führte in Placebo-kontrollierten Studien nicht zu einer höheren Nebenwirkungsrate.

6.5.6 Dosierung

- Onchozerkose: 100 mg/Tag für sechs Wochen
- lymphatische Filariose: Evidenzbasiert ist eine Dosierung von 200 mg/Tag für sechs Wochen, wahrscheinlich ist aber eine Dosis von 100 mg/Tag ausreichend; die Therapiedauer scheint entscheidend zu sein.

6.6 Praziquantel

6.6.1 Allgemeine Charakterisierung

Die Entwicklung des 1972 eingeführten Antihelminthikums Praziquantel stellt einen der **Meilensteine der Arzneimittelentwicklung** aus europäischen Laboratorien für die Anwendung in tropischen Regionen dar. Haupteinsatzgebiet ist seit über 20 Jahren die Behandlung der Schistosomiasis sowie anderer Trematoden-Infektionen. Darüber

hinaus besteht Wirksamkeit gegen Bandwürmer (intestinale und Gewebstadien) mit Ausnahme des Metazestoden-Stadiums von *Echinococcus*.

6.6.2 Struktur und Wirkmechanismus

Praziquantel ist ein Pyrazino-Isochinolin-Derivat (Abb. A4-11). Der genaue Wirkmechanismus gegenüber den Schistosomen-Arten ist weiterhin unklar. Molekulare Targets könnten spannungsgesteuerte Ca^{2+} -Kanäle sein, deren Tertiärstruktur sich von denen der Säugetiere und des Menschen unterscheidet. Es kommt zu einer spastischen Paralyse der Muskulatur, die Würmer verlieren hierdurch ihren Halt in den Mesenterialvenen. Daneben zeigt sich eine Veränderung des Wurmtegmentes mit Vakuolisierung und Blasenbildung an der Oberfläche. Infolge von Antigenfreisetzung werden die Schistosomen empfindlicher für den Angriff des Immunsystems. Da auch hier, wie bei den Filarien, die Antikörper-abhängige Zytotoxizität die Hauptrolle zu spielen scheint, ist die Wirkung bei HIV-Patienten im AIDS-Stadium nicht beeinträchtigt (Doenhoff und Pica-Mattocchia 2006). Wichtig für die Behandlung ist die Tatsache, dass Praziquantel unwirksam gegen noch nicht voll entwickelte Schistosomen ist. Dieses Stadium dauert bis mindestens sechs Wochen nach Infektion an (Doenhoff und Pica-Mattocchia 2006).

Epidemiologische Untersuchungen geben Anlass zur Vermutung, dass sich nach langjährigem Gebrauch eine Resistenz einstellt. Dies wurde erstmals für einen Schistosomiasis-Fokus mit hoher Übertragungsrate im Norden des Senegal dokumentiert. Über die möglichen Resistenzmechanismen ist wenig bekannt, es werden Mutationen der molekularen Targets (s.o.) angenommen. Suboptimale epidemiologische Erfolgsraten können aber auch in Gebieten mit sehr hoher Übertragung und damit einem hohen Anteil an unreifen Würmern durch stadienabhängige verminderte Wirksamkeit bedingt sein. Allerdings kann man bei klinisch teilweise resistenten Isolaten tatsächlich nachweisen, dass Praziquantel nur in höheren Dosen wirksam ist (Cioli et al. 2004).

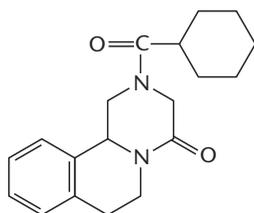


Abb. A4-11 Struktur von Praziquantel.

6.6.3 Indikationen

Praziquantel ist das Mittel der Wahl gegen Trematoden-Infektionen mit Ausnahme der Fasciolosis. Es ist weiterhin wirksam bei Zestoden-Infektionen und bei der Neurozystizerkose. Praziquantel ist allerdings nicht zuverlässig wirksam gegen die noch nicht völlig entwickelten adulten Schistosomen (s.o.).

6.6.4 Pharmakokinetik

Praziquantel wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 1–2 Stunden erreicht. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt 1,5 Stunden, die Eiweißbindung über 80%. Bei der ersten Leberpassage wird Praziquantel zu einer Reihe von inaktiven Produkten metabolisiert. Patienten, die eine eingeschränkte Leberfunktion aufweisen, z.B. infolge einer schweren Schistosomiasis, metabolisieren Praziquantel langsamer (Doenhoff und Pica-Mattocchia 2006). Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt vorwiegend über die Niere.

6.6.5 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Die Substanz ist gut verträglich. Die Nebenwirkungen sind mild. Meist stehen abdominale Beschwerden (bedingt durch das Absterben der Würmer) und Kopfschmerzen, gelegentlich Schwindel im Vordergrund. Das Präparat ist auch in der Schwangerschaft einsetzbar (strenge Nutzen-Risiko-Abwägung im ersten Trimenon). Erhöhte Plasmakonzentrationen können erreicht werden, wenn Praziquantel gleichzeitig mit anderen Medikamenten verabreicht wird, die das Cytochrom P450-Enzymsystem inhibieren. Rifampicin (P450-Induktor) darf nicht gleichzeitig gegeben werden, da keine ausreichenden Praziquantel-Wirksamkeitspiegel erreicht werden.

6.6.6 Dosierung

Trematoden-Infektionen

- Schistosomiasis (*S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. intercalatum*, *S. japonicum*, *S. mekongi*): Tagesdosis 60 mg/kg KG, verteilt auf 2–3 Einnahmen (Behandlungsdauer: 3 Tage, dies ist eine Abweichung von den Empfehlungen im *Waschzettel*, die den Leitlinien der DTG entspricht – Näheres dort). Bei einer sehr frühen Diagnose (< 6 Wochen Inkubationszeit, Adultenreife noch nicht abgeschlossen, s.o.) Therapiewiederholung nach drei Wochen.

- *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis spp.*: Tagesdosis 75 mg/kg KG, verteilt auf drei Einnahmen (Behandlungsdauer: 1–3 Tage).
- *Paragonimus westermani* und andere Unterarten: Tagesdosis 75 mg/kg KG, verteilt auf drei Einnahmen (Behandlungsdauer: 2–3 Tage).

Zestoden-Infektionen

- Neurozystizerkose (Metazestoden-Stadium von *Taenia solium*): Tagesdosis 60 mg/kg KG, verteilt auf 2–3 Einnahmen, Behandlungsdauer 15 Tage.
- Intestinaler Bandwurmbefall (z.B. *Taenia solium*, *T. saginata*, *Diphyllobothrium latum*): Einmaldosis 10 mg/kg KG, bei *Hymenolepis nana* Einmaldosis von 25 mg/kg KG.

6.7 Niclosamid

6.7.1 Allgemeine Charakterisierung

Seit Langem benutztes und nebenwirkungsarmes Mittel gegen Bandwürmer (Zestoden); es hat jedoch – wegen mangelnder Resorption – keine Wirkung bei extraintestinalen Zestoden-Larven (Finnen) des Schweinebandwurms (Zystizerkose) bzw. Echinokokken.

6.7.2 Struktur und Wirkmechanismus

Niclosamid hemmt die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien der Parasiten. Nach Absterben des Wurmes verliert dieser seinen Halt im Darm und geht im ganzen oder in Teilen ab.

LITERATUR ZU A4.1

Shafer, R.W. 2002. Genotypic Testing for Human Immunodeficiency Virus Type 1 Drug Resistance. *Clin Microbiol Rev* 15: 247–277.

LITERATUR ZU A4.2

Anonymous. 2002a. Ertapenem (Invanz) – a new parenteral carbapenem. *Med. Lett. Drugs Ther.* 44: 25–26.

Anonymous. 2002b. Staphylococcus aureus resistant to vancomycin – United States, 2002. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 51: 565–567.

Anonymous. 2002c. Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus – Pennsylvania, 2002. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 51: 902.

Anonymous. 2003. Doripenem: S 4661. *Drugs R.D.* 4: 363–365.

6.7.3 Indikationen

Taeniasaginata (Rinderbandwurm), *Taeniasolium* (Schweinebandwurm), *Diphyllobothrium latum* (Fischbandwurm), Mittel 2. Wahl (nach Praziquantel) bei *Hymenolepis nana* (Zwergbandwurm).

6.7.4 Pharmakokinetik

Das Mittel wird schlecht resorbiert. Nach oraler Gabe werden 2–25% der Dosis im Urin nachgewiesen.

6.7.5 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen

Häufige Nebenwirkungen sind Störungen des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Brechreiz). Selten sind Überempfindlichkeitsreaktionen (Exanthem, Pruritus).

6.7.6 Dosierung

- Kinder über sechs Jahren und Erwachsene: tägl. 4 Kautabletten (KT)
- Kinder 2–6 Jahre: 2 KT
- Kinder unter zwei Jahren: 1 KT
- Einnahme der Tagesdosis auf einmal, nach dem Frühstück.

Bei Infektionen mit *T. saginata*, *T. solium* und *D. latum* beträgt die Therapiedauer ein Tag, bei *H. nana* wird vom 2.–7. Tag jeweils zusätzlich die halbe Dosis gegeben, da nur gegen adulte Würmer eine Wirksamkeit besteht, Autoinfektionen häufig sind und die über die Eier schlüpfenden Larven (Zystizerkoide in der Darmwand) nicht abgetötet werden. Eventuell ist hier eine Wiederholung des Therapiezyklus nach drei Wochen nötig.

Anonymous. 2006. Zum Auftreten und zur Verbreitung glykopeptideresistenter Enterokokken. *Epidemiol. Bulletin* 17: 149–155.

Ahmadsyah, I., Salim, A. 1985. Treatment of tetanus: an open study to compare the efficacy of procaine penicillin and metronidazole. *Br. Med. J. (Clin Res. Ed)* 291: 648–650.

Alan, J.D., Moellering, R.C. Jr. 1985. Antimicrobial combinations in the therapy of infections due to gram-negative bacilli. *Am. J. Med.* 78 (suppl.): 65.

Arbeit, R.D., Maki, D., Tally, F.P., Campanaro, E., Eisenstein, B.I. 2004. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis.* 38: 1673–1681.

Arthur, M., Reynolds, P.E., Depardieu, F., Evers, S., Dutka-Malen, S., Quintiliani, R. Jr., Courvalin, P. 1996. Mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *J. Infect.* 32: 11–16.

- Asbel, L.E., Levison, M.E. 2000. Cephalosporins, carbapenems, and monobactams. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 14: 435–47, ix.
- Babinchak, T., Ellis-Grosse, E., Dartois, N., Rose, G.M., Loh, E. 2005. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis.* 41 Suppl 5: S354–S367.
- Balfour, J.A., Bryson, H.M., Brogden, R.N. 1996. Imipenem/cilastatin: an update of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the treatment of serious infections. *Drugs* 51: 99–136.
- Ball, P., Geddes, A., Rolinson, G. 1997. Amoxicillin clavulanate: an assessment after 15 years of clinical application. *J. Chemother.* 9: 167–198.
- Barry, A.L., Fuchs, P.C., Brown, S.D. 1998. In vitro activities of the ketolide HMR 3647 against recent gram-positive clinical isolates and *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 2138–2140.
- Barza, M., Ioannidis, J.P., Cappelleri, J.C., Lau, J. 1996. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 312: 338–345.
- Bear, D.M., Turck, M., Petersdorf, R.G. 1970. Ampicillin. *Med. Clin. North Am.* 54: 1145–1159.
- Bennett, P.M., Chopra, I. 1993. Molecular basis of β -lactamase induction in bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 153–158.
- Berger-Bächi, B. 1997. Resistance to β -lactam antibiotics. Resistance not mediated by β -lactamase. In: Crossley K., Archer, G.L. (eds.): *The Staphylococci in Human Disease*. Churchill Livingstone, New York. 158–174.
- Berning, S.E. 2001. The role of fluoroquinolones in tuberculosis today. *Drugs* 61: 9–18.
- Blot, S. 2005. MRSA pneumonia: better outcome through continuous infusion of vancomycin? *Crit Care Med.* 33: 2127–2128.
- Boffi, E.A., Vuagnat, A., Stern, R., Assal, M., Denormandie, P., Hoffmeyer, P., Bernard, L. 2004. High versus standard dose vancomycin for osteomyelitis. *Scand. J. Infect Dis.* 36: 712–717.
- Bogdanovich, T., Ednie, L.M., Shapiro, S., Appelbaum, P.C. 2005. Antistaphylococcal activity of ceftobiprole, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 4210–4219.
- Boguniewicz, M., Leung, D.Y. 1995. Hypersensitivity reactions to antibiotics commonly used in children. *Ped. Infect. Dis. J.* 14: 221–231.
- Bozeman, L., Burman, W., Metchock, B., Welch, L., Weiner, M. 2005. Fluoroquinolone Susceptibility among *Mycobacterium tuberculosis* Isolates from the United States and Canada. *Clin. Infect. Dis.* 40: 386–391.
- Bressler, A.M., Zimmer, S.M., Gilmore, J.L., Somani, J. 2004. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect. Dis.* 4: 528–531.
- Bryson, H.M., Brogden, R.N. 1994. Piperacillin/tazobactam. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 47: 506–535.
- Burghardt, H., Schimz, K.-L., Müller, M. 1998. On the target of a novel class of antibiotics, oxazolidinones, active against multidrug-resistant Gram-positive bacteria. *FEBS Lett.* 425: 40–44.
- Burkhardt, J.E., Walterspiel, J.N., Schaad, U.B. 1997. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin. Infect. Dis.* 25: 1196–1204.
- Bush, L.M., Calmon, J., Johnson, C.C. 1995. Newer penicillins and β -lactamase inhibitors. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 9: 653–686.
- Byl, B., Jacobs, F., Wallemacq, P., Rossi, C., de Francquen, P., Cappello, M., Leal, T., Thys, J.P. 2003. Vancomycin penetration of uninfected pleural fluid exudate after continuous or intermittent infusion. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47: 2015–2017.
- Carbon, C. 1990. Impact of the antibiotic dosage schedule on efficacy in experimental endocarditis. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 74: 163–172.
- Carpenter, C.F., Chambers, H.F. 2004. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. *Clin. Infect. Dis.* 38: 994–1000.
- Chambers, H.F. 1997a. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin. Microbiol. Rev.* 10: 781–791.
- Chambers, H.F. 1997b. Parenteral Antibiotics for the treatment of bacteremia and other serious staphylococcal infections. In: Crossley, K.B., Archer, G.L. (eds.): *The Staphylococci in Human Disease*. Churchill Livingstone, New York. 583–601.
- Chambers, H.F. 1999. Penicillin-binding protein-mediated resistance in pneumococci and staphylococci. *J. Infect Dis.* 179 Suppl 2: S353–S359.
- Chapman, T.M., Perry, C.M. 2003. Cefepime: a review of its use in the management of hospitalized patients with pneumonia. *Am. J. Respir. Med.* 2: 75–107.
- Chow, J.W., Fine, M.J., Shlaes, D.M., Quinn, J.P., Hooper, D.C., Johnson, M.P., Ramphal, R., Wagener, M.M., Miyashiro, D.K., Yu, V.L. 1991. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann. Int. Med.* 115: 585–590.
- Clay, K.D., Hanson, J.S., Pope, S.D., Rissmiller, R.W., Purdum, P.P. III, Banks, P.M. 2006. Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. *Ann. Intern. Med.* 144: 415–420.
- Cometta, A., Glauser, M.P. 1996. Empiric antibiotic monotherapy with carbapenems in febrile neutropenia: a review. *J. Chemother.* 8: 375–381.
- Craig, W.A., Ebert, S.C. 1990. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 74: 63–70.
- Cunha, B.A. 1995. Vancomycin. *Med. Clin. North Am.* 79: 817–831.
- Cunha, B.A., Gill, M.A. 1995. Cefepime. *Med. Clin. North Am.* 79: 721–732.
- Dajani, A., Taubert, K., Ferrieri, P., Peter, G., Shulman, S. 1995. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. The American Heart Association. *Pediatrics* 96: 758–764.
- Dalhoff, A., Krasemann, C., Wegener, S., Tillotson, G. 2001. Penicillin-resistant streptococcus pneumoniae: review of moxifloxacin activity. *Clin. Infect. Dis.* 32 Suppl 1: S22–S29.
- Dattwyler, R.J., Halperin, J.J., Pass, H., Luft, B.J. 1987. Ceftriaxone as effective therapy in refractory Lyme disease. *J. Infect. Dis.* 155: 1322–1325.
- Davey, P.G., Williams, A.H. 1991. A review of the safety profile of teicoplanin. *J. Antimicrob. Chemother.* 27 Suppl B: 69–73.

- Devereaux, B.M., Crawford, D.H., Purcell, P., Powell, L.W., Roeser, H.P. 1995. Flucloxacillin associated cholestatic hepatitis. An Australian and Swedish epidemic? *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 49: 81–85.
- Donowitz, G.R., Mandell, G.L. 1988. Beta-lactam antibiotics. *N. Engl. J. Med.* 313: 490–500.
- Dresser, L.D., Rybak, M.J. 1998. The pharmacologic and bacteriologic properties of oxazolidinones, a new class of synthetic antimicrobials. *Pharmacotherapy* 18: 456–462.
- Ellis-Grosse, E.J., Babinchak, T., Dartois, N., Rose, G., Loh, E. 2005. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis.* 41 Suppl 5: S341–S353.
- Ettestad, P.J., Campbell, G.L., Welbel, S.F., Genese, C.A., Spitalny, K.C., Marchetti, C.M., Dennis, D.T. 1995. Biliary complications in the treatment of unsubstantiated Lyme disease. *J. Infect. Dis.* 171: 356–361.
- Eykyn, S.J. 1990. Staphylococcal bacteremia and endocarditis and fusidic acid. *J. Antimicrob. Chemother.* 25 (suppl.B): 33–38.
- Fairley, C.K., Boyd, I., Purcell, P., McNeil, J. 1992. Flucloxacillin jaundice. *Lancet* 339: 679.
- Falagas, M.E., Gorbach, S.L. 1995. Clindamycin and metronidazole. *Med. Clin. North Am.* 79: 845–867.
- Falagas, M.E., Kasiakou, S.K. 2006. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 10: R27.
- Farr, B.M. 1995. Rifamycins. In: Mandell, G.L., Douglas, R.G., Bennett, J.E. (eds.): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, New York. 317–329.
- Fass, R.J., Helse, V.L. 1986. In vitro activity of LY146032 against staphylococci, streptococci, and enterococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 30: 781–784.
- Fass, R.J., Copelan, E.A., Brandt, J.T., Moeschberger, M.L., Ashton, J.J. 1987. Platelet-mediated bleeding caused by broad-spectrum penicillins. *J. Infect Dis.* 155: 1242–1248.
- Ford, C.W., Hamel, J.C., Stapert, D., Moerman, J.K., Hutchinson, D.K., Barbachyn, M.R., Zurenko, G.E. 1997. Oxazolidinones: new antibacterial agents. *Trends Microbiol.* 5: 196–200.
- Fortun, J., Perez-Molina, J.A., Anon, M.T., Martinez-Beltran, J., Loza, E., Guerrero, A. 1995. Right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in drug abusers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 525–528.
- Fournier, B., Hooper, D.C. 1998. Effects of mutations in GrlA of topoisomerase IV from *Staphylococcus aureus* on quinolone and coumarin activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 2109–2112.
- Fowler, V.G. Jr., Sanders, L.L., Sexton, D.J., Kong, L.K., Marr, K.A., Gopal, A.K., Gottlieb, G., McClelland, R.S., Corey, G.R. 1998. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: Experience with 244 patients. *Clin. Infect. Dis.* 27: 478–486.
- Friedland, I.R., McCracken, G.H. Jr. 1994. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N. Engl. J. Med.* 331: 377–382.
- Frost, J.A., Kelleher, A., Rowe, B. 1996. Increasing ciprofloxacin resistance in salmonellas in England and Wales 1991–1994. *J. Antimicrob. Chemother.* 37: 85–91.
- Fu, K.P., Neu, H.C. 1978. Piperacillin, a new penicillin active against many bacteria resistant to other penicillins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13: 358.
- Garau, J., Wilson, W., Wood, M., Carlet, J. 1997. Fourth generation cephalosporins: A review of in vitro activity, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical utility. *Clin Microbiol Infect* 3 (Suppl 1): S87–S101.
- García-Garrote, F., Cercenado, E., Alcalá, L., Bouza, E. 1998. In vitro activity of the new glycopeptide LY333328 against multiply resistant gram-positive clinical isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 2452–2455.
- Garnacho-Montero, J., García-Garmendia, J.L., Barrero-Almodovar, A., Jimenez-Jimenez, F.J., Perez-Paredes, C., Ortiz-Leyba, C. 2003. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med.* 31: 2742–2751.
- Gilbert, D.N., Moellering, R.C. Jr., Sande, M.A. 1998. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. Antimicrobial Therapy Inc., Vienna, VA.
- Grim, S.A., Rapp, R.P., Martin, C.A., Evans, M.E. 2005. Trimethoprim-sulfamethoxazole as a viable treatment option for infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pharmacotherapy* 25: 253–264.
- Guay, D.R. 2004. Oritavancin and tigecycline: investigational antimicrobials for multidrug-resistant bacteria. *Pharmacotherapy* 24: 58–68.
- Hamilton-Miller, J.M. 2003. Chemical and microbiologic aspects of penems, a distinct class of beta-lactams: focus on faropenem. *Pharmacotherapy* 23: 1497–1507.
- Hanaki, H., Labischinski, H., Inaba, Y., Kondo, N., Murakami, H., Hiramatsu, K. 1998. Increase in glutamine-non-amidated mucopeptides in the peptidoglycan of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strain Mu50. *J. Antimicrob. Chemother.* 42: 315–320.
- Harland, S., Tebbs, S.E., Elliott, T.S. 1998. Evaluation of the in-vitro activity of the glycopeptide antibiotic LY333328 in comparison with vancomycin and teicoplanin. *J. Antimicrob. Chemother.* 41: 273–276.
- Hatala, R., Dinh, T., Cook, D.J. 1996. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann. Int. Med.* 124: 717–725.
- Herikstad, H., Hayes, P., Mokhtar, M., Fracaro, M.L., Threlfall, E.J., Angulo, F.J. 1997. Emerging quinolone-resistant *Salmonella* in the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 3: 371–372.
- Higgins, P.G., Wisplinghoff, H., Stefanik, D., Seifert, H. 2004. In vitro activities of the beta-lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam alone or in combination with beta-lactams against epidemiologically characterized multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48: 1586–1592.
- Hiramatsu, K., Aritaka, N., Hanaki, H., Kawasaki, S., Hosoda, Y., Hori, S., Fukuchi, Y., Kobayashi, I. 1997. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 350: 1670–1673.
- Hooper, D.C. 2005. Quinolones. In: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (eds.): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia. 451–473.
- Hughes, W.T., Armstrong, D., Bodey, G.P., Bow, E.J., Brown, A.E., Calandra, T., Feld, R., Pizzo, P.A., Rolston, K.V., Shenep, J.L. et al. 2002. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents

- in neutropenic patients with cancer. *Clin. Infect. Dis.* 34: 730–751.
- Hyle, E.P., Lipworth, A.D., Zaoutis, T.E., Nachamkin, I., Bilker, W. B., Lautenbach, E. 2005. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: variability by site of infection. *Arch. Intern. Med.* 165: 1375–1380.
- Idsoe, O., Guthe, T., Willcox, r.r., de Weck, A.L. 1968. Nature and extent of penicillin side reactions with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull. World Health Organ.* 38: 159–188.
- Johnson, D.H., Cunha, B.A. 1995. Aztreonam. *Med. Clin. North Am.* 79: 733–743.
- Jones, R.N. 1995. Ceftibuten: a review of antimicrobial activity, spectrum and other microbiologic features. *Pediatr. Infect. Dis.* 14 (suppl 7): S77–S83.
- Jones, R.N., Barrett, M.S., Erwin, M.E. 1997. In vitro activity and spectrum of LY333328, a novel glycopeptide derivative. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41: 488–493.
- Kaatz, G.W., Seo, S.M., Aeschlimann, J.R., Houlihan, H.H., Mercier, R.C., Rybak, M.J. 1998. Efficacy of LY333328 against experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 981–983.
- Karchmer, A.W. 1995. Cephalosporins. In: Mandell, G.L., Douglas, R.G., Bennett, J.E. (eds.): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, New York. 247–264.
- Kaye, K.S., Kaye, D. 2005. Polymyxins (Polymyxin B and Colistin). In: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (eds.): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia. 435–436.
- Keating, G.M., Perry, C.M. 2005. Ertapenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 65: 2151–2178.
- Klein, J.O. 2005. Otitis externa, otitis media, and mastoiditis. In: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (eds.): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia. 766–772.
- Klein, N.C., Cunha, B.A. 1995a. Third-generation cephalosporins. *Med. Clin. North Am.* 79: 705–719.
- Klein, N.C., Cunha, B.A. 1995b. Tetracyclines. *Med. Clin. North Am.* 79: 789–801.
- Klugman, K.P., Lonks, J.R. 2005. Hidden epidemic of macrolide-resistant pneumococci. *Emerg. Infect. Dis.* 11: 802–807.
- Knapp, C.C., Washington, J.A. II. 1996. Antistaphylococcal activity of a cyclic peptide, LY146032, and vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 30: 938–939.
- Kobayashi, R., Konomi, M., Hasegawa, K., Morozumi, M., Sunakawa, K., Ubukata, K. 2005. In vitro activity of tebipenem, a new oral carbapenem antibiotic, against penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 889–894.
- Kollef, M.H., Sherman, G., Ward, S., Fraser, V.J. 1999. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 115: 462–474.
- Korzeniowski, O.M. 1995. Antibacterial agents in pregnancy. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 9: 639–651 (Abstr.)
- Lewis, J.S., Owens, A., Cadena, J., Sabol, K., Patterson, J.E., Jorgensen, J.H. 2005. Emergence of daptomycin resistance in *Enterococcus faecium* during daptomycin therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 1664–1665.
- Livermore, D.M. 1995. beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 8: 557–584.
- Livermore, D.M. 2005a. Overview of Carbapenem Resistance. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington DC.
- Livermore, D.M. 2005b. Tigecycline: what is it, and where should it be used? *J. Antimicrob. Chemother.* 56: 611–614.
- Livermore, D.M., Carter, M.W., Bagel, S., Wiedemann, B., Baquero, F., Loza, E., Endtz, H.P., van Den, B.N., Fernandes, C.J., Fernandes, L. et al. 2001. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 1860–1867.
- Loo, V.G., Poirier, L., Miller, M.A., Oughton, M., Libman, M.D., Michaud, S., Bourgault, A.M., Nguyen, T., Frenette, C., Kelly, M. et al. 2005. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N. Engl. J. Med.* 353: 2442–2449.
- Lortholary, O., Tod, M., Cohen, Y., Petitjean, O. 1995. Aminoglycosides. *Med. Clin. North Am.* 79: 761–787.
- Malabarba, A., Goldstein, B.P. 2005. Origin, structure, and activity in vitro and in vivo of dalbavancin. *J. Antimicrob. Chemother.* 55 Suppl 2: ii15–ii20.
- Marshall, W.F., Blair, J.E. 1999. The cephalosporins. *Mayo Clin. Proc.* 74: 187–195.
- Martin, S.J., Meyer, J.M., Chuck, S.K., Jung, R., Messick, C.R., Pendland, S.L. 1998. Levofloxacin and sparfloxacin: new quinolone antibiotics. *Ann. Pharmacother.* 32: 320–336.
- Marty, F.M., Yeh, W.W., Wennersten, C.B., Venkataraman, L., Albano, E., Alyea, E.P., Gold, H.S., Baden, L.R., Pillai, S.K. 2006. Emergence of a Clinical Daptomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolate during Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Osteomyelitis. *J. Clin. Microbiol.* 44: 595–597.
- McCormack, J.P., Jewesson, P.J. 1992. A critical reevaluation of the „therapeutic range“ of aminoglycosides. *Clin. Infect. Dis.* 14: 339 (Abstr.)
- McCracken, G.H. Jr. 1994. Considerations in selecting an antibiotic for treatment of acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 13: 1054–1057.
- Moellering, R.C. Jr. 1994. Monitoring serum vancomycin levels: climbing the mountain because it is there? *Clin. Infect. Dis.* 18: 546.
- Moellering, R.C. Jr. 1998. Importance of beta-lactamase inhibitors in overcoming bacterial resistance. *Infect. Dis. Clin. Pract* 4 (suppl. 1): S1.
- Morris, A.B., Brown, R.B., Sands, M. 1993. Use of rifampin in nonstaphylococcal, nonmycobacterial disease. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 1–7.
- Nathwani, D., Wood, M.J. 1993. Penicillins. A current review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 45: 866–894.
- Nelson, J.D. 1983. Cefuroxime: A cephalosporin with unique applicability to pediatric practice. *Pediatr. Infect. Dis.* 2: 394–396.
- Neu, H.C. 1979a. Diagnosis and treatment: drugs five years later. *Amoxicillin*. *Ann. Int. Med.* 90: 356.
- Neu, H.C. 1979b. Cefoxitin: An overview of clinical studies in the United States. *Rev. Infect. Dis.* 1: 233–239.
- Neu, H.C. 1987. Chloramphenicol and tetracyclines. *Med. Clin. North Am.* 71: 1155–1168.

- Norrby, S.R. 1995. Carbapenems. *Med. Clin. North Am.* 79: 745–759.
- Ottolini, M.G., Ascher, D.P., Cieslak, T.J., Modica-Lucero, S. 1991. Pneumococcal bacteremia during oral treatment with cefixime for otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 10: 467–468.
- Pancoast, S.J. 1988. Aminoglycoside antibiotics in clinical use. *Med. Clin. North Am.* 72: 581–612.
- Pankuch, G.A., Visalli, M.A., Jacobs, M.R., Appelbaum, P.C. 1998. Susceptibilities of penicillin- and erythromycin-susceptible and -resistant pneumococci to HMR 3647 (RU 66647), a new ketolide, compared with susceptibilities to 17 other agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 624–630.
- Patel, S.S., Balfour, J.A., Bryson, H.M. 1997. Fosfomycin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs* 53: 637–656.
- Paterson, D.L., Bonomo, R.A. 2005. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin. Microbiol. Rev.* 18: 657–686.
- Peters, G., Schumacher-Perdreau, F., Pulverer, G. 1980. Vergleich der Aktivität von Fosfomycin, Oxacillin und Penicillin G gegen Staphylokokken und Mikrokokken. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 105: 1541–1543.
- Rand, K.H., Houck, H.J. 2004a. Synergy of daptomycin with oxacillin and other beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48: 2871–2875.
- Rand, K.H., Houck, H.J. 2004b. Daptomycin synergy with rifampicin and ampicillin against vancomycin-resistant enterococci. *J. Antimicrob. Chemother.* 53: 530–532.
- Reese, R.E. 1987. Trimethoprim-sulfamethoxazole and other sulfonamides. *Med. Clin. North Am.* 71: 1177–1194.
- Reese, R.E., Betts, R.F. 2003. Antibiotic use. In: Betts, R.F., Chapman, S.W., Penn, R.L. (eds.): *A Practical Approach to Infectious Diseases*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 988–998.
- Reinert, R.R., Bryskier, A., Luttkien, R. 1998. In vitro activities of the new ketolide antibiotics HMR 3004 and HMR 3647 against *Streptococcus pneumoniae* in Germany. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 1509–1511.
- Rofls, R.T. 1995. Treatment of syphilis, 1993. *Clin. Infect. Dis.* 20 (Suppl 1): S23–S28.
- Rosato, A., Vicarini, H., Bonnefoy, A., Chantot, J.F., Leclercq, R. 1998. A new ketolide, HMR 3004, active against streptococci inducibly resistant to erythromycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 1392–1396.
- Rubin, R.H., Swartz, M.N. 1980. Trimethoprim-sulfamethoxazole. *N. Engl. J. Med.* 303: 426–432.
- Rubinstein, E., Vaughan, D. 2005. Tigecycline: a novel glycolylcyclic. *Drugs* 65: 1317–1336.
- Rybak, M.J., Hershberger, E., Moldovan, T. 1998. Comparative in vitro activity of daptomycin versus vancomycin, linezolid, and synergid against methicillin-resistant and susceptible staphylococci and vancomycin-intermediate susceptible staphylococcus aureus (VISA). 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy C-146 (Abstr.)
- Sakoulas, G., Eliopoulos, G.M., Alder, J., Eliopoulos, C.T. 2003. Efficacy of daptomycin in experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47: 1714–1718.
- Sanders, W.E. Jr., Sanders, C.C. 1996. Piperacillin/tazobactam: A critical review of evolving clinical literature. *Clin. Infect. Dis.* 22: 107–123.
- Schaad, U.B., Suter, S., Gianella-Borradori, A., Pfenninger, J., Auckenthaler, R., Bernath, O., Cheseaux, J.J., Wedgwood, J. 1990. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *N. Engl. J. Med.* 322: 141–147.
- Schrenzel, J., Harbarth, S., Schockmel, G., Genne, D., Bregenzer, T., Flueckiger, U., Petignat, C., Jacobs, F., Francioli, P., Zimmerli, W. et al. 2004. A randomized clinical trial to compare fleroxacin-rifampicin with flucloxacillin or vancomycin for the treatment of staphylococcal infection. *Clin Infect Dis.* 39: 1285–1292.
- Segreti, J.A., Crank, C.W., Finney, M.S. 2006. Daptomycin for the treatment of gram-positive bacteremia and infective endocarditis: a retrospective case series of 31 patients. *Pharmacotherapy* 26: 347–352.
- Sensakovic, J.W., Smith, L.G. 1995. Beta-lactamase inhibitor combinations. *Med. Clin. North Am.* 79: 695–704.
- Shanson, D.C. 1990. Clinical relevance of resistance to fusidic acid in *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 25 (suppl.B): 15–21.
- Shea, K.W., Cunha, B.A. 1995. Teicoplanin. *Med. Clin. North Am.* 79: 833–844.
- Shu, X.O., Gao, Y.T., Linet, M.S., Brinton, L.A., Gao, R.N., Jin, F., Fraumeni, J.F. Jr. 1987. Chloramphenicol use and childhood leukaemia in Shanghai. *Lancet* 2: 934–937.
- Siberry, G.K., Tekle, T., Carroll, K., Dick, J. 2003. Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance in vitro. *Clin. Infect. Dis.* 37: 1257–1260.
- Siro, D. 1995. Extended-spectrum plasmid-mediated beta-lactamases. *J. Antimicrob. Chemother.* 36 Suppl A: 19–34.
- Solomkin, J.S., Mazuski, J.E., Baron, E.J., Sawyer, R.G., Nathens, A.B., DiPiro, J.T., Buchman, T., Dellinger, E.P., Jernigan, J., Gorbach, S. et al. 2003. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin. Infect. Dis.* 37: 997–1005.
- Stass, H., Dalhoff, A., Kubitz, D., Schühly, U. 1998. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxy quinolone, administered to healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 2060–2065.
- Stevens, D.L., Bryant, A.E., Hackett, S.P. 1995. Antibiotic effects on bacterial viability, toxin production, and host response. *Clin. Infect. Dis.* 30 (suppl.2): S154–S157.
- Suh, B., Lorber, B. 1995. Quinolones. *Med. Clin. North Am.* 79: 869–894.
- Sunderkotter, C., Herrmann, M., Jappe, U. 2006. Antimicrobial therapy in dermatology. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 4: 10–27.
- Thornsberry, C. 1995. Trends in antimicrobial resistance among today's bacterial pathogens. *Pharmacotherapy* 15: 35–85.
- Tofte, R.W., Solliday, J.A., Crossley, K.B. 1984. Susceptibilities of enterococci to twelve antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25: 532–533.
- Trautmann, M., Ruhnke, M., Kresken, M., Brauers, J., Springsklee, M., Marre, R. 1997. Quinupristin/Dalfopristin (RP59500, SynercidR). *Chemotherapie Journal* 6: 31–42.
- Trautmann, M., Wiedeck, H., Ruhnke, M., Oethinger, M., Marre, R. 1994. Teicoplanin: 10 years of clinical experience. *Infection* 22: 430–436.

- Trcka, J., Schäd, S.G., Pfeuffer, P., Raith, P., Bröcker, E.-B., Trautmann, A. 2004. Penicillintherapie trotz Penicillinallergie? Plädoyer für eine allergologische Diagnostik bei Verdacht auf Penicillinallergie. *Deutsches Ärzteblatt* 101: A2888–A2892.
- Urban, A.W., Craig, W.A. 1997. Daily dosage of aminoglycosides. *Curr. Clin. Top. Infect. Dis.* 17: 236–255.
- von Eiff, C., Friedrich, A.W., Becker, K., Peters, G. 2005. Comparative in vitro activity of ceftobiprole against staphylococci displaying normal and small-colony variant phenotypes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 4372–4374.
- Wain, J., Hoa, N.T., Chinh, N.T., Vinh, H., Everett, M.J., Diep, T.S., Day, N.P., Solomon, T., White, N.J. 1999. Quinolone-resistant *Salmonella typhi* in Viet Nam: molecular basis of resistance and clinical response to treatment. *Clin. Infect. Dis.* 25: 1404–1410.
- Weinstein, L. 1968. Common sense (clinical judgment) in the diagnosis and antibiotic therapy of etiologically undefined infections. *Pediatr. Clin. North Am.* 15: 141–156.
- Weiss, M.E. 1994. Evaluation and treatment of patients with prior reactions to β -lactam antibiotics. *Curr. Clin. Top. Infect. Dis.* 13: 131–145.
- White, N.J. 2003. Melioidosis. *Lancet* 361: 1715–1722.
- Willems, R.J., Top, J., Smith, D.J., Roper, D.I., North, S.E., Woodford, N. 2003. Mutations in the DNA mismatch repair proteins MutS and MutL of oxazolidinone-resistant or –susceptible *Enterococcus faecium*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47: 3061–3066.
- Willmott, C.J.R., Maxwell, A. 1993. A single point mutation in the DNA gyrase A protein greatly reduces binding of fluoroquinolones to the gyrase-DNA complex. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 126–127.
- Wiseman, L.R., Wagstaff, A.J., Brogden, R.N., Bryson, H.M. 1995. Meropenem. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 50: 73–101.
- Witte, W. 2004. Glycopeptide resistant *Staphylococcus*. *J. Vet. Med. B Infect Dis. Vet. Public Health* 51: 370–373.
- Wright, A.J., Wilkowske, C.J. 1991. The penicillins. *Mayo Clin. Proc.* 66: 1047–1063.
- Yu, V.L., Greenberg, R.N., Zadeikis, N., Stout, J.E., Khashab, M.M., Olson, W.H., Tennenberg, A.M. 2004. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. *Chest* 125: 2135–2139.
- Zhiyong, Z., Xiaoju, L., Yanbin, L., Yao, Y., Rujia, Y., Xueqin, F., Wenxiang, H., Sufang, C., Zebo, Y., Xingping, Z. et al. 2005. Piperacillin-sulbactam versus piperacillin-tazobactam: a multicentre, randomised, single-blind, controlled clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents* 26: 22–27.
- Zimmerli, W., Trampuz, A., Ochsner, P.E. 2004. Prosthetic-joint infections. *N. Engl. J. Med.* 351: 1645–1654.
- Zimmerli, W., Widmer, A.F., Blatter, M., et al. 1998. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections. *JAMA* 279: 1537–1541.
- Zuckerman, J.M. 2004. Macrolides and ketolides: azithromycin, clarithromycin, telithromycin. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 18: 621–49, xi.
- Bicanic, T., T. S. Harrison. 2004. Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull* 72: 99–118.
- Bohme, A., M. Ruhnke, et al. 2003. Treatment of fungal infections in hematology and oncology-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 82 Suppl 2: S133–140.
- Boogaerts, M. A., J. Maertens, et al. 2001. Pharmacokinetics and safety of a 7-day administration of intravenous itraconazole followed by a 14-day administration of itraconazole oral solution in patients with hematologic malignancy. *Antimicrob Agents Chemother* 45 (3): 981–985.
- Boogaerts, M., D. J. Winston, et al. 2001. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 135 (6): 412–422.
- Boogaerts, M., J. Maertens. 2001. Clinical experience with itraconazole in systemic fungal infections. *Drugs* 61 Suppl 1: 39–47.
- Bowden, R., P. Chandrasekar, et al. 2002. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 35 (4): 359–366.
- Casadevall, A. 2006. The Third Age of Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis* 42 (10): 1414–1416.
- Chandrasekar, P. H., J. D. Sobel. 2006. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis* 42 (8): 1171–1178.
- Cornely, O. A., A. Bohme, et al. 2003. Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and solid tumors-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 82 Suppl 2: S186–200.
- Cornely, O. A., J. Maertens, et al. 2007. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 356 (4): 348–359.
- Elliott, T.S., J. Foweraker et al. (2004). Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 54(6): 971–81.
- Forrest, G. (2006). Role of antifungal susceptibility testing in patient management. *Curr Opin Infect Dis* 19 (6): 538–543.
- Glasmacher, A., O. Cornely, et al. 2006. An open-label randomized trial comparing itraconazole oral solution with fluconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with haematological malignancy and profound neutropenia. *J Antimicrob Chemother* 57 (2): 317–325.
- Glasmacher, A., O. Cornely, et al. 2006. An open-label randomized trial comparing itraconazole oral solution with fluconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with haematological malignancy and profound neutropenia 10.1093/jac/dki440. *J. Antimicrob. Chemother.* 57 (2): 317–325.
- Greenberg, R. N., K. Mullane, et al. 2006. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 50 (1): 126–133.
- Guarro, J., J. Gene, et al. 1999. Developments in fungal taxonomy. *Clin Microbiol Rev* 12 (3): 454–500.

LITERATUR ZU A4.3

- Ascioglu, S., J. H. Rex, et al. 2002. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 34 (1): 7–14.

- Herbrecht, R. 2004. Posaconazole: a potent, extended-spectrum triazole anti-fungal for the treatment of serious fungal infections. *Int J Clin Pract* 58 (6): 612–624.
- Herbrecht, R., A. Auvrignon, et al. 2001. Efficacy of amphotericin B lipid complex in the treatment of invasive fungal infections in immunosuppressed paediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20 (2): 77–82.
- Herbrecht, R., D. W. Denning, et al. 2002. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347 (6): 408–415.
- Herbrecht, R., S. Natarajan-Ame, et al. 2003. The lipid formulations of amphotericin B. *Expert Opin Pharmacother* 4 (8): 1277–1287.
- Herbrecht, R., V. Letscher, et al. 1999. Safety and efficacy of amphotericin B colloidal dispersion. An overview. *Chemotherapy* 45 Suppl 1: 67–76.
- Herbrecht, R., V. Letscher-Bru, et al. 2001. Treatment of 21 cases of invasive mucormycosis with amphotericin B colloidal dispersion. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20 (7): 460–466.
- Kullberg, B. J., J. D. Sobel, et al. 2005. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 366 (9495): 1435–1442.
- Maertens, J., A. Glasmacher, et al. 2006. Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer* 107 (12): 2888–2897.
- Odds, F. C., A. J. P. Brown, et al. 2003. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends in Microbiology* 11 (6): 272–279.
- Ostrosky-Zeichner, L., D. Kontoyiannis, et al. 2006. International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 25 (1): 69.
- Ostrosky-Zeichner, L., K. A. Marr, et al. 2003. Amphotericin B: time for a new „gold standard“. *Clin Infect Dis* 37 (3): 415–425.
- Pappas, P. G. 2004. Immunotherapy for invasive fungal infections: from bench to bedside. *Drug Resist Updat* 7 (1): 3–10.
- Penack, O., S. Schwartz, et al. 2006. Low-dose liposomal amphotericin B in the prevention of invasive fungal infections in patients with prolonged neutropenia: results from a randomized, single-center trial. *Ann Oncol* 17 (8): 1306–1312.
- Pfaller, M. A., D. J. Diekema, et al. 2002. Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. *J Clin Microbiol* 40 (3): 852–856.
- Pfaller, M. A., S. A. Messer, et al. 2004. In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and fluconazole against 4,169 clinical isolates of *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans* collected during 2001 and 2002 in the ARTEMIS global antifungal surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 48 (3): 201–205.
- Raad, I., R. Y. Hachem, et al. 2006. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis* 42 (10): 1398–403.
- Segal, B. H., N. G. Almyroudis, et al. 2007. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* 44 (3): 402–409.
- Sims, C. R., L. Ostrosky-Zeichner, et al. 2005. Invasive candidiasis in immunocompromised hospitalized patients. *Arch Med Res* 36 (6): 660–671.
- Spellberg, B. J., S. G. Filler, et al. 2006. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 42 (2): 244–251.
- Tortorano, A. M., C. Kibbler, et al. 2006. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 27 (5): 359–366.
- Ullmann, A. J., J. H. Lipton, et al. 2007. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 356 (4): 335–347.
- Vermes, A., H. J. Guchelaar, et al. 2000. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 46 (2): 171–179.
- Walsh, T. J., H. Tepler, et al. 2004. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 351 (14): 1391–4102.
- Walsh, T. J., I. Lutsar, et al. 2002. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 21 (3): 240–248.
- Walsh, T. J., I. Raad, et al. 2007. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 44 (1): 2–12.
- Walsh, T. J., J. W. Hiemenz, et al. 1998. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 26 (6): 1383–1396.
- Walsh, T. J., R. W. Finberg, et al. 1999. Liposomal Amphotericin B for Empirical Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia. *N Engl J Med* 340 (10): 764–771.
- Yanada, M., H. Kiyoi, et al. 2006. Micafungin, a novel antifungal agent, as empirical therapy in acute leukemia patients with febrile neutropenia. *Intern Med* 45 (5): 259–264.

LITERATUR ZU A4.4

- Adiss, D.G., Dreyer, G. Treatment of Lymphatic Filariasis. In: Nutman, T. B. (eds.): *Lymphatic Filariasis*. London, Imperial College Press, 2000.
- Anziani, O. S., Suarez, V, Guglielmo, A. A., Warnke, O., Grande, H., Coles, G. C. 2004. Resistance to benzimidazole and macrocyclic lactone anthelmintics in cattle nematodes in Argentina. *Vet. Parasitol.* 122: 303–306.
- Ashley, E. A., White, N.J. 2005. Artemisinin-based combinations. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 18: 531–536.
- Awadzi, K., Boakye, D. A., Edwards, G., et al. 2004. An investigation of persistent microfilaridermias despite multiple treatments with ivermectin, in two onchocerciasis-endemic foci in Ghana. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 98: 231–249.
- Baird, J. K. 2005. Effectiveness of antimalarial drugs. *N. Engl. J. Med.* 352: 1565–1577.
- Berman, J. 2005. Miltefosine to treat leishmaniasis. *Expert. Opin. Pharmacother.* 6: 1381–1388.
- Blessmann, J., Tannich, E. 2002. Treatment of asymptomatic intestinal *Entamoeba histolytica* infection. *N. Engl. J. Med.* 347: 1384.

- Boggild, A. K., Parise, M. E., Lewis, L. S., Kain, K. C. 2007. Atovaquone-proguanil: report from the CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis (II). *Am J Trop Med Hyg.* 76: 208–223.
- Chosidow, O. 2006. Clinical practices. Scabies. *N. Engl. J. Med.* 354: 1718–1727.
- Cioli, D., Botros, S. S., Wheatcroft-Francklow, K., et al. 2004. Determination of ED50 values for praziquantel in praziquantel-resistant and -susceptible *Schistosoma mansoni* isolates. *Int. J. Parasitol.* 34: 979–987.
- Critchley, J. 2005. Albendazole for lymphatic filariasis. *Cochrane Database Syst. Rev.*: CD003753
- Doenhoff, M. J., Pica-Mattocchia, L. 2006. Praziquantel for the treatment of schistosomiasis: its use for control in areas with endemic disease and prospects for drug resistance. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 4: 199–210.
- Dondorp, A., Nosten, F., Stepniewska, K., Day, N., White, N. 2005. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet* 366: 717–725.
- Gilles, H. M., Hoffman, P. S. 2002. Treatment of intestinal parasitic infections: a review of nitazoxanide. *Trends Parasitol.* 18: 95–97.
- Hill, D. R., Baird, J. K., Parise, M. E., Lewis, L. S., Ryan, E. T., Magill, A. J. 2006. Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. *Am J Trop Med Hyg.* 75: 402–415.
- Hoerauf, A., Mand, S., Büttner, D. W. 2003. Doxycyclin zur Chemotherapie der Filariosen – Elimination von Wolbachien, essentiellen bakteriellen Endosymbionten in den Würmern. *Dt. Ärzteblatt* 100: 2383–2386.
- Lesi, A., Meremikwu, M. 2004. High first dose quinine regimen for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst. Rev.*: CD003341.
- McGarry, H. F., Plant, L. D., Taylor, M. J. 2005. Diethylcarbamazine activity against *Brugia malayi* microfilariae is dependent on inducible nitric-oxide synthase and the cyclooxygenase pathway. *Filaria J* 4: 4.
- McLeod, R., Boyer, K., Karrison, T., et al. 2006. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981–2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin. Infect. Dis.* 42: 1383–1394.
- Millan, J. C., Mull, R., Freise, S., Richter, J. 2000. The efficacy and tolerability of triclabendazole in Cuban patients with latent and chronic *Fasciola hepatica* infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 63: 264–269.
- Molyneux, D. H., Bradley, M., Hoerauf, A., Kyelem, D., Taylor, M. J. 2003. Mass drug treatment for lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Trends Parasitol.* 19: 516–522.
- Olliaro, P. L., Guerin, P. J., Gerstl, S., Haaskjold, A. A., Rottingen, J. A., Sundar, S. 2005. Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980–2004. *Lancet Infect. Dis.* 5: 763–774.
- Omari, A. A., Gamble, C., Garner, P. 2006. Artemether-lumefantrine (four-dose regimen) for treating uncomplicated falciparum malaria. *Cochrane Database Syst. Rev.*: CD005965.
- Osei-Akoto, A., Orton, L., Owusu-Ofori, S. P. 2005. Atovaquone-proguanil for treating uncomplicated malaria. *Cochrane Database Syst. Rev.*: CD004529.
- Schurmann, D., Bergmann, F., Albrecht, H., et al. 2002. Effectiveness of twice-weekly pyrimethamine-sulfadoxine as primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in patients with advanced HIV infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 21: 353–361.
- Schwab, A. E., Boakye, D. A., Kyelem, D., Prichard, R. K. 2005. Detection of benzimidazole resistance-associated mutations in the filarial nematode *Wuchereria bancrofti* and evidence for selection by albendazole and ivermectin combination treatment. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 73: 234–238.
- Talaie, H., Emami, H., Yadegarinia, D., et al. 2004. Randomized trial of a single, double and triple dose of 10 mg/kg of a human formulation of triclabendazole in patients with fascioliasis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 31: 777–782.
- Taylor, M. J., Makunde, W. H., McGarry, H. F., Turner, J. D., Mand, S., Hoerauf, A. 2005. Macrofilaricidal activity following doxycycline treatment of *Wuchereria bancrofti*: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 365: 2116–2121.