

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
23. Jahrgang · Heft 4
April 2005

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener,
Essen
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek,
Würzburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c.
Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich,
Regensburg
Prof. Dr. med. Clemens Unger,
Freiburg

Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c.
Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Dr. h. c.
Paul Schölmerich, Mainz
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Bettina Polk
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlags-
gesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,
Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg
**Immunisierungsstrategien gegen Morbus Alzheimer
bleiben in der Diskussion** 105

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Jochen Rentschler und Clemens Unger, Freiburg
⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan 107
Fortschritt bei der Therapie rezidivierender oder therapierefraktärer
Non-Hodgkin-Lymphome

Übersichten

Horst Scholz, Berlin
Tägliche Einmalgabe von Aminoglykosiden 112
Wirksamkeit und Toxizität bei Erwachsenen und Kindern

Kasra Shakeri-Nejad, Mehdi Shakibaei und Ralf Stahlmann, Berlin
Chinolon-induzierte Tendopathien 122

Die Expertenkommission der Infektlige
Aktuelle Bewertung der Fluorchinolone 130

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien 137
Herztransplantation: Alendronsäure und Calcitriol verlangsamen den Knochenschwund
Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2: Telmisartan – Effekt auf das Plasmalipidprofil

Aus Forschung & Entwicklung 139
Organtransplantation: Infektionsrisiken nach Induktionstherapie mit Alemtuzumab
Immunsuppressiva: Lupus-Nephritis – neue therapeutische Ansätze

Therapiehinweise 141
Simvastatin plus Ezetimib: Kombination wirksamer als höher dosierte Monotherapie
Gastrointestinale neuroendokrine Tumoren: Symptomatische und zytoreduktive Therapie-
optionen in fortgeschrittenen Stadien
Renale Nebenwirkungen: Selektive COX-2-Hemmer bieten keine Vorteile

Impressum 144

Immunisierungsstrategien gegen Morbus Alzheimer bleiben in der Diskussion

Der Morbus Alzheimer – die häufigste Demenzform des höheren Lebensalters – ist eine progrediente degenerative Hirnerkrankung. Das wichtigste neuropathologische Merkmal der Erkrankung ist die zerebrale Ablagerung von *Beta-Amyloid*, einem abnorm gefalteten 40 bis 42 Aminosäuren langen Peptid, in Form von so genannten Beta-Amyloid-Plaques. Diese Beta-Amyloid-Ablagerungen führen zu einer erhöhten neuronalen Vulnerabilität, zur Bildung intrazellulärer neurofibrillärer Bündel und zum Zelltod. Die Reduktion von Beta-Amyloid im Gehirn ist deshalb eine sehr interessante, innovative, pathogenetisch orientierte Therapiestrategie. Zu den wichtigsten Amyloid-senkenden Therapieansätzen, die zur Zeit intensiv erforscht werden, gehören die *Hemmung der Beta-Amyloid-Produktion* durch Beta- und Gamma-Sekretasehemmer, die *Hemmung der Beta-Amyloid-Aggregation* durch Metallchelatoren und der *Abbau von Beta-Amyloid* aus dem Gehirn durch eine entsprechende Immunisierung.

Eine *Immunisierung* gegen ein Antigen kann sowohl in aktiver als auch passiver Form erfolgen. Das Grundprinzip der *aktiven Immunisierung* beruht auf der Präsentation von *Beta-Amyloid in aggregierter Form*, also in Form von Fibrillen, als Antigen in Verbindung mit einem immunogenen Adjuvans. Nach Injektion der Vakzine wird das Antigen als körperfremd erkannt und löst eine humorale und zelluläre Immunantwort aus. Bei der passiven Immunisierung dagegen erfolgt die Gabe von Antikörpern gegen Beta-Amyloid direkt durch Injektion zum Beispiel in das venöse Blutssystem.

Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse in Modellen mit transgenen Mäusen wurden erste klinische Studien mit Beta-Amyloid im Sinne einer aktiven Immunisierung durchgeführt, um die Sicherheit und Verträglichkeit dieses The-

rapieprinzips zu überprüfen. Doch die Immunisierungen mussten bereits nach der zweiten von sechs bis acht geplanten Injektionen abgebrochen werden, da bei 6% der Patienten schwere Nebenwirkungen in Form von *aseptischen Meningoenzephalitiden* aufgetreten waren. Bei 12 der 18 betroffenen Patienten klangen die Entzündungen, meist unter Glucocorticoid-Therapie, vollständig ab und hinterließen keine klinischen Folgen. Doch bei sechs Patienten blieb eine kognitive Beeinträchtigung, zwei Patienten zeigten zusätzliche anhaltende neurologische Defizite und ein Patient verstarb mehrere Monate nach Auftreten einer Enzephalitis an den Folgen einer Pneumonie. Zur Zeit wird sehr intensiv nach den Ursachen dieser Nebenwirkungen geforscht. Am wahrscheinlichsten ist, dass der Impfstoff zu starke T-Zell-aktivierende Komponenten enthielt, die zu einer Überreaktion des Immunsystems führten.

Auch wenn diese Komplikationen zunächst dazu geführt haben, dass keine weiteren Studien mit der Immunisierung durchgeführt wurden, so haben entsprechende Nachuntersuchungen der Studienteilnehmer gezeigt, dass die aktive Immunisierung gegen Beta-Amyloid weiterhin als durchaus Erfolg versprechendes Therapiekonzept erforscht werden sollte. Denn wie der Leiter der Schweizer Kohortenstudie, Prof. Dr. Christoph Hock von der Psychiatrischen Universitätsklinik in Zürich, im Rahmen des 29. Interdisziplinären Forums der Bundesärztekammer in Berlin darlegte, führte die Immunisierung gegen Beta-Amyloid zur Bildung hochspezifischer Antikörper gegen Beta-Amyloid-Plaques. Dies war verbunden mit Hinweisen für eine klinische Stabilisierung, das heißt, der Verlust von Gedächtnis- und Alltagskompetenzen war in der immunisierten Patientengruppe geringer. Darüber hinaus ergaben sich Hinweise für eine Amyloid-Clearance aus dem Gehirn. Ziel aktueller Forschungsaktivitäten sei es, so Hock, durch die Ausschaltung potenzi-

eller Nebenwirkungen die Sicherheit und Verträglichkeit der Immunisierungstherapie zu verbessern und somit einen langfristigen Therapieeffekt zu erzielen. Deshalb würden sowohl modifizierte aktive als auch passive Immunisierungsstrategien weiter entwickelt.

Aber auch andere Amyloid senkende Therapieansätze werden zur Zeit intensiv erforscht, wie die Hemmung der Beta-Amyloid-Produktion durch Hemmung von Proteasen, die das Amyloid-Molekül aus einem Vorläuferprotein herauschneiden, sowie die Stimulation einer Protease, die die Amyloid-Bildung stoppt. Ein interessanter Therapieansatz ist auch die Hemmung der Beta-Amyloid-Aggregation durch Metallchelatoren wie Clioquinol oder durch andere Substanzen, die die Beta-Faltblattstruktur des Amyloids auseinanderbrechen.

Enttäuschend waren erste Ergebnisse prospektiver klinischer Studien mit *nichtsteroidalen Antirheumatika*, die die Amyloid-Bildung über antiinflammatorische Effekte reduzieren sollen, sowie Studien mit *Estrogen-Ersatztherapien*. Ein weiterer Ansatz, der nach ersten klinischen Beobachtungen Erfolg versprechend sein könnte, sind *CSE-Hemmer* (Statine), die durch eine Abnahme des Cholesterol-Gehalts der Zellmembran die Amyloid-Bildung und -Ablagerung stören können. Alle genannten Ansätze befinden sich in späten präklinischen oder frühen klinischen Versuchsstadien. Ob mit ihnen wirklich der therapeutische Durchbruch bei dieser bisher unheilbaren Erkrankung gelingen kann, steht allerdings in den Sternen.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan

Fortschritt bei der Therapie rezidivierender oder therapieresistanter Non-Hodgkin-Lymphome

Jochen Rentschler und Clemens Unger, Freiburg

Die Einführung des monoklonalen Antikörpers Rituximab führte zu erheblichen Fortschritten in der Behandlung CD20-positiver B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (B-NHL). In zahlreichen Studien konnte die Wirksamkeit dieses Therapieprinzips sowohl in der First- als auch in der Second-Line-Therapie aggressiver und indolenter Lymphome gezeigt werden. Es ist heute bei vielen Lymphomentitäten Bestandteil der Standardtherapie.

Seit April 2004 ist das Radioimmunkonjugat Zevalin[®], bestehend aus dem murinen, monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Ibritumomab, dem Chelator Tiuxetan und dem Radionuklid ⁹⁰Yttrium, in Deutschland zugelassen. Indikation ist die Zweitlinientherapie erwachsener Patienten mit CD20-positivem, folliculärem B-NHL, refraktär oder rezidiviert nach vorheriger Rituximab-Therapie. In mehreren Studien konnten vor allem bei indolenten Lymphomen hohe Gesamtansprechraten um 70 % gezeigt werden. Eine ambulante Behandlung ist möglich. Die Verträglichkeit ist nach den bisherigen Erfahrungen relativ gut. Hauptnebenwirkung ist die Hämatotoxizität; Infektionskomplikationen machten bei einer Auswertung von 349 Patienten in 7 % der Fälle eine stationäre Behandlung erforderlich.

Neben der zugelassenen Indikation wird Zevalin[®] im Rahmen von Studien derzeit auch bei anderen CD20-positiven Lymphomen klinisch geprüft. Daneben wird der Stellenwert von Zevalin[®] bei der Primärtherapie, der Hochdosis-therapie, der Konsolidierung, der Therapie nicht chemotherapiefähiger Patienten und bei verschiedenen weiteren Indikationen untersucht.

Arzneimitteltherapie 2005;23:107–11.

Immuntherapie mit Rituximab

Die Behandlung CD20-positiver B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome hat mit

Einführung des monoklonalen, chimären Anti-CD20-Antikörpers Rituximab (Mabthera[®]) einen enormen Fortschritt erfahren. Die Wirksamkeit der Immun-

therapie mit Rituximab konnte bei indolenten und aggressiven B-NHL in der First-Line-Therapie und der rezidivierenden oder refraktären Situation gezeigt werden [1–3]. Zudem besitzt sie einen Stellenwert in der Remissionserhaltung [4]. Zugelassene Indikationen sind derzeit die Behandlung des rezidivierten oder chemotherapieresistenten folliculären Lymphoms im Stadium III bis IV, die Primärtherapie CD20-positiver großzellig-diffuser B-NHL in Verbindung mit CHOP-Chemotherapie und seit August 2004 auch die Primärtherapie CD20-positiver indolenter Lymphome in Kombination mit einer konventionellen Chemotherapie.

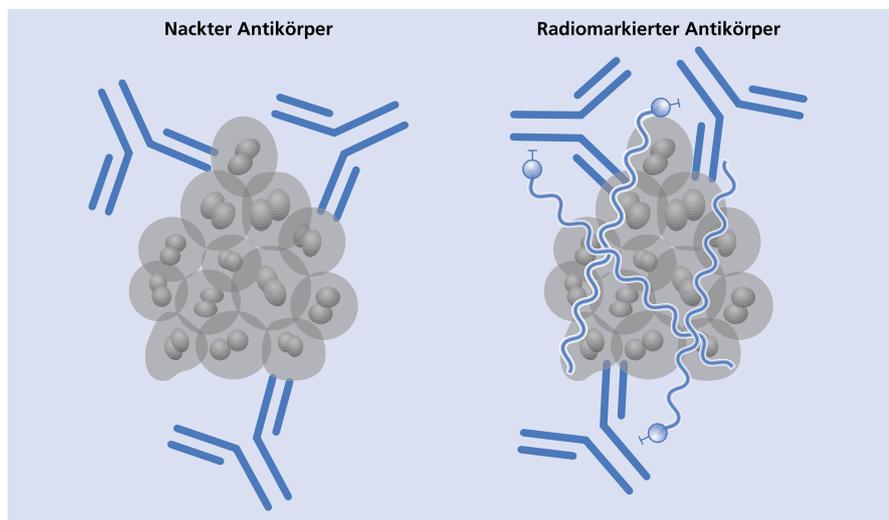


Abb. 1. Kreuzfeuer-Effekt der Radioimmuntherapie

Dr. med. Jochen Rentschler, Prof. Dr. Clemens Unger, Klinik für Tumorbiologie, Breisacher Str. 117, 79106 Freiburg

Radioimmuntherapie

Eine Möglichkeit, die Effektivität monoklonaler Antikörper weiter zu verbessern, ist die *Radioimmuntherapie* (RIT). Hierbei wird ein Radionuklid stabil an einen spezifischen Antikörper gebunden, der die Strahlungsaktivität zielgerichtet zur Tumorzelle transportiert. Durch Schädigung sowohl der Zielzelle als auch der benachbarten Zellen in Reichweite des Radionuklids entsteht eine erhöhte antitumorale Wirksamkeit. Man spricht vom so genannten „Kreuzfeuer-Effekt“ (Abb. 1).

⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan

⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®) besteht aus drei Komponenten:

- Dem monoklonalen, murinen IgG_{1κ}-Anti-CD20-Antikörper *Ibritumomab*, bei dem es sich um den „Mutter-Antikörper“ von Rituximab handelt,
- dem Radionuklid ⁹⁰Yttrium und
- dem Chelator *Tiuxetan*, der kovalent an Ibritumomab gebunden ist und eine stabile Retention von ⁹⁰Yttrium für die Therapie oder ¹¹¹Indium zur Dosimetrie ermöglicht.

⁹⁰Yttrium ist ein reiner Beta-Strahler (2,3 MeV), der 90 % seiner Strahlendosis in einem Umkreis von 5 mm abgibt und eine physikalische Halbwertszeit von 64 Stunden besitzt. Diese Eigenschaften begünstigen eine zeitlich begrenzte, zielgerichtete und

relativ homogene Bestrahlung auch von größeren, wenig vaskularisierten Tumoren oder Tumoren mit heterogener Antigenexpression. Die mittlere effektive Halbwertszeit von ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan im Serum beträgt bei Standardanwendung 28 Stunden.

Zur Radiomarkierung wird das Präparat mit ⁹⁰Yttriumchlorid und Natriumacetat inkubiert, vor Applikation muss ein Radioinkorporationstest zur Bestimmung radiochemischer Reinheit durchgeführt werden.

Anwendung von ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan

Um eine möglichst zielgerichtete antitumorale Therapie zu erreichen, muss vor Anwendung von ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan die Zahl zirkulierender CD20-positiver B-Zellen reduziert werden. Dies wird durch eine zweimalige Vorbehandlung mit 250 mg/m² Rituximab sieben Tage und unmittelbar vor der Applikation von ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan erreicht. Die empfohlene Dosis von ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan beträgt für Patienten mit Thrombozytenzahlen ≥ 150 G/l 15 MBq/kg Körpergewicht, für Patienten mit Thrombozytenzahlen zwischen 100 und 150 G/l 11 MBq/kg. Für beide Gruppen gilt die Maximaldosis von 1200 MBq. Die Infusionsdauer beträgt 10 min (Abb. 2). In den meisten Studien wurden Patienten mit einem Knochenmarkbefall durch das maligne Lymphom > 25 % wegen der Gefahr überhöhter Knochenmarkstoxi-

zität von der Behandlung mit ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan ausgeschlossen [5–8].

Eine Strahlendosisimetrie ist mit ¹¹¹Indium-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan möglich. Auf der Grundlage der Dosimetrie-Untersuchungen bei 179 Patienten im Rahmen von vier klinischen Prüfungen wurde die geschätzte Strahlendosis für einzelne Organe nach der Verabreichung von ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan bei Aktivitäten von 15 MBq/kg und 11 MBq/kg entsprechend der Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD) berechnet. Die geschätzten absorbierten Strahlendosen für gesunde Organe lagen deutlich unterhalb der Grenzwerte. Da die individuellen Dosimetrie-Ergebnisse der Patienten keinen Vorhersagewert für die individuelle Toxizität hatten, wird eine generelle Durchführung der Dosimetrie nicht empfohlen.

⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären, CD20-positiven, folliculären B-NHL. Die Anwendung kann prinzipiell ambulant erfolgen; wegen des reinen Beta-Strahlers ⁹⁰Yttrium bestehen für die Patienten keine wesentlichen Beschränkungen [6].

Verträglichkeit

Die Angaben zur Verträglichkeit entstammen einer integrierten Analyse der Nebenwirkungsdaten aus fünf Multi-center-Studien. Es wurden 349 Patienten ausgewertet, die jeweils mit 0,3 oder 0,4 mCi/kg behandelt worden waren [8]. Die Therapie erfolgte durchweg ambulant. Die primäre Toxizität der Therapie mit ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan war eine reversible Myelosuppression. Der Abfall der Blutzellzahlen trat typischerweise in Woche 4 bis 6 ein, der Nadir wurde in Woche 7 bis 9 erreicht, ein bis vier Wochen später kam es zur Erholung des Blutbilds. Damit besteht ein deutlicher Unterschied zum Muster der Myelosuppression nach Chemotherapie. Die Neutropenie-Dauer konnte durch die Gabe von G-CSF verkürzt werden.

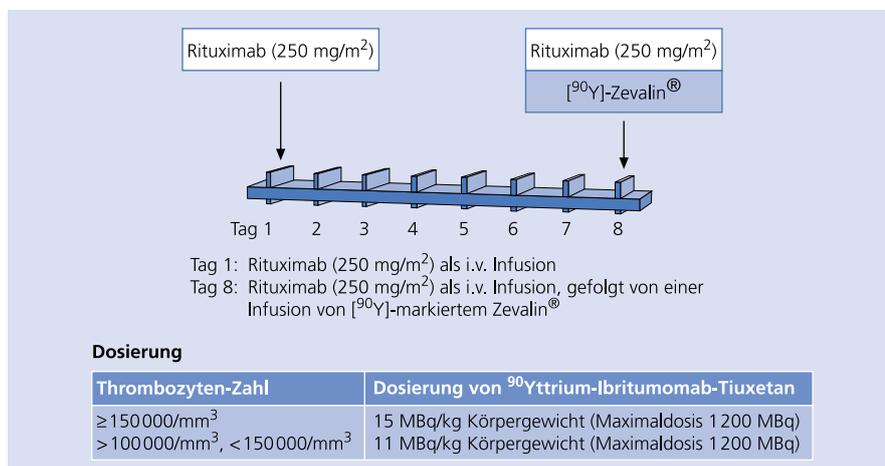


Abb. 2. Anwendung und Dosierung von Zevalin®

Tab. 1. Hämatologische Nebenwirkungen von ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan, Nadir nach 7 bis 9 Wochen, Dauer 1 bis 4 Wochen

Grad-3/4-Neutropenie	30%/30%
Grad-3/4-Thrombozytopenie	53%/10%
Grad-3/4-Anämie	13%/4%
Grad-3/4-Infektionen	5%
Grad-3/4-Blutungsepisoden	2%
Hospitalisierung	7%
HAMA/HACA	1%/<1%

Das Auftreten von Grad-4-Hämatotoxizität korrelierte mit dem Grad der Knochenmarkinfiltration durch das Lymphom. Grad-3- oder -4-Hämatotoxizität bestand länger bei Patienten mit niedrigen Thrombozytenzahlen trotz reduzierter ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan-Dosis. Bei 29 % der ausgewerteten Patienten trat eine Infektion oder Fieber in Neutropenie auf, 5 % erlitten eine Grad-3- oder -4-Infektion, wobei es sich hauptsächlich um Infektionen des Respirationstrakts und der Harnwege handelte. 7 % der Patienten benötigten eine stationäre Infektbehandlung. Eine Antikörperbildung gegen Ibritumomab-Tiuxetan [human antimurine antibody (HAMA), human antichimeric antibody (HACA)] trat bei 1 % der Patienten auf (Tab. 1).

Nicht hämatologische Therapie-Toxizitäten waren leicht ausgeprägt (überwiegend Grad 1 und 2) und beinhalteten Asthenie, Übelkeit, Schüttelfrost, Fieber, Bauchschmerzen, Schwindel, Dyspnoe, Pruritus, Ausschlag und Ekchymosen. Dieses Nebenwirkungsspektrum entspricht weitgehend dem einer Behandlung mit Rituximab [9], die ja Bestandteil der Therapie mit ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan ist (Abb. 3).

Auch im längerfristigen Verlauf konnte keine gesteigerte Inzidenz für das Auftreten sekundärer oder akuter Leukämien im Vergleich zu nicht radioimmuntherapierten Patienten beobachtet werden [10].

Zusammenfassend ist die Radioimmuntherapie mit ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan eine relativ gut verträgliche Therapie mit kalkulierbarem Nebenwirkungsspektrum, die unter der Voraussetzung einer entsprechenden ambu-

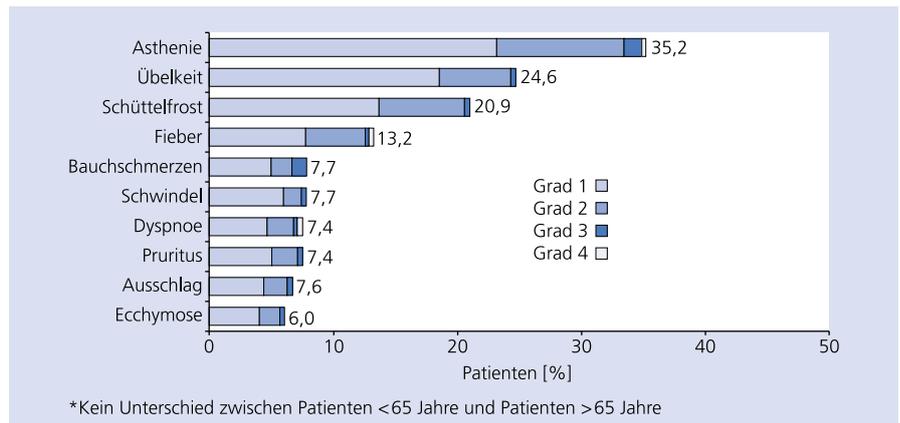


Abb. 3. Nicht-hämatologische Toxizitäten von ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan

lantem Infrastruktur in einem Großteil der Fälle keiner stationären Behandlung bedarf.

Ergebnisse bisheriger Studien

Phase-I-Studien

Es wurde eine Phase-I- und eine kombinierte Phase-I/II-Studie durchgeführt. In der ersten Studie (Phase I) wurden Patienten mit rezidivierten oder refraktären, CD20-positiven, niedrig oder intermediär malignen B-NHL eingeschlossen. Vor der Behandlung wurden periphere Blutstammzellen gesammelt; die Patienten erhielten als Vorphase kein Rituximab, sondern „kaltes“ Ibritumomab. Die Gesamtansprechrate lag bei 79 %. Es zeigte sich, dass die Vorphase die Biodistribution von ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan verbesserte [11].

Bei der zweiten Studie (Phase I/II) wurde die ohne Stammzellrückgabe applizierbare Dosis von ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan bestimmt, hier wurde in der Vorphasetherapie Rituximab eingesetzt. 50 Patienten mit CD20-positivem, rezidiviertem oder refraktärem, follikulärem Lymphom (FL), diffus

großzelligem B-NHL (DLCL), Mantelzelllymphom (MCL) oder anderem indolentem Lymphom wurden behandelt. Die maximal tolerable Dosis von ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan lag bei 0,4 mCi/kg (14,8 mBq/kg) beziehungsweise 0,3 mCi/kg (11,1 mBq/kg) bei Patienten mit einer Thrombopenie von 100 bis 149 G/l. Die optimale Rituximab-Dosis wurde bei 250 mg/m² ermittelt. Die Gesamtansprechrate lag bei 67 %, der Anteil kompletter Remissionen bei 26 %. Indolente Lymphome sprachen am besten an, bei Mantelzelllymphomen konnte keine Remission erzielt werden [5]. Unter Anwendung der später erarbeiteten International Workshop Response Criteria (IWRC) lagen die Ansprechraten sogar höher. Die Gesamtansprechrate beträgt dann 73 % (51 % komplette Remission, 22 % partielle Remission), wobei die follikulären Lymphome eine Ansprechrate von 85 %, die DLCL eine von 58 % erreichen. In der Nachbeobachtungszeit nach sieben Jahren konnte neben den hohen Ansprechraten auch eine beträchtliche Anzahl dauerhafter Remissionen gezeigt werden [10] (Tab. 2).

Tab. 2. Phase-I/II-Studie: Mediane Remissionsdauer und Zeit bis zur Progression (CR/CRu: complete remission/complete remission unconfirmed nach IWRC) [10]

Patienten	[n]	Ansprechdauer [Monate]	Zeit bis zur Progression [Monate]
Alle Patienten	51	11,7 (0,7–74,3+)	9,3 (0,9–75,5+)
Responder	37	11,7 (0,7–74,3+)	12,6 (1,8–75,5+)
CR/CRu-Patienten	26	12,4 (0,7–74,3+)	13,4 (1,8–75,5+)
CR/CRu-Patienten (0,4 mCi/kg [14,8 MBq/kg])	13	27,5 (0,7–74,3+)	28,3 (1,8–75,5+)
CR-Patienten (0,4 mCi/kg [14,8 MBq/kg])	8	44,0 (6,4–74,3+)	45,0 (7,5–75,5+)
Alle DLCL-Patienten	12	49,8 (1,3–67,6+)	4,6 (0,9–68,6+)

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Phase-II-Studien

In einer Phase-II-Studie wurde an 30 Patienten mit leichter Thrombozytopenie (100–149 G/l) die Sicherheit und Verträglichkeit einer Dosis von 11 MBq/kg bestätigt. Behandelt wurden rezidivierende oder refraktäre, follikuläre, niedrig maligne oder transformierte Lymphome. Die Ansprechraten lagen im vorbeschriebenen Bereich [12].

Phase-III-Studien

In einer anschließenden randomisierten Phase-III-Studie wurden 143 nicht mit Rituximab behandelte Patienten mit indolentem, follikulärem oder transformiertem NHL randomisiert mit ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan oder Rituximab behandelt [6]. Ziel war, die Überlegenheit des mit dem Radionuklid beladenen Antikörpers zu demonstrieren. Es zeigte sich eine Gesamtansprechrate von 80 % in der ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan-Gruppe vs. 56 % in der Rituximab-Gruppe ($p = 0,002$). Vollremissionen traten bei 30 % vs. 16 % der Patienten auf ($p = 0,04$). Die mediane Remissionsdauer lag bei 14,2 Monaten vs. 12,1 Monaten ($p = 0,6$) (Abb. 4).

In einer weiteren, nicht randomisierten Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit von ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan bei der Behandlung Rituximab-refraktärer follikulärer Lymphome untersucht [7]. 54 Patienten wurden behandelt. Die Gesamtansprechrate betrug 74 % (15 % komplette Remission, 59 % partielle Remission), die mittlere Remissionsdauer lag bei 6,4 Monaten (0,5–24,9 Monate).

Insgesamt konnten in allen Studien, abhängig von der Erkrankungsentität, fast durchgehend hohe Gesamtansprechraten nachgewiesen werden. Gleichzeitig fanden sich, insbesondere bei Patienten, die eine komplette Remission erreichten, lange Remissionszeiträume. In einer Auswertung von 211 Patienten betrug die mediane Remissionsdauer bei Patienten mit CR/CRu (complete remission/complete remission unconfirmed nach IWRC) etwa 29 Monate bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 45,6 Monaten [13]. Einzelne Pati-

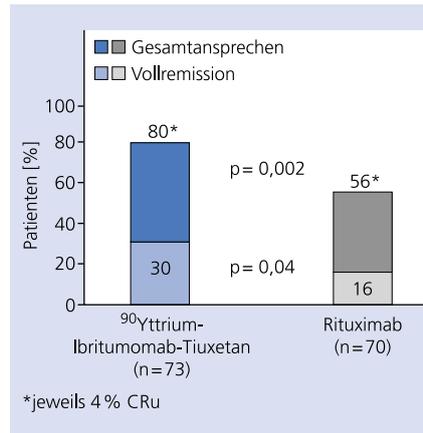


Abb. 4. Ansprechraten in der Phase-III-Studie versus Rituximab

enten mit follikulärem Lymphom und diffus großzelligem B-NHL befinden sich seit über fünf Jahren in Remission [10].

Bei einer nach ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan rezidivierten Erkrankung bestehen keine Einschränkungen für weitere Rezidivtherapien. In zwei retrospektiven Analysen konnte gezeigt werden, dass alle zur Verfügung stehenden Therapiemodalitäten – Strahlentherapie, Immuntherapie sowie Chemotherapie einschließlich autologer Stammzellgewinnung und -rückgabe – mit vergleichbarer Effektivität und Toxizität bei mit dem Radioimmunkonjugat vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten durchgeführt werden konnten [14, 15].

Ausblick

Derzeit sind mehrere Studienprotokolle aktiviert, in denen ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan in der Primärtherapie oder in der Rezidivtherapie bei weiteren Lymphomentitäten wie B-CLL, M. Waldenström, aggressiven B-NHL, MALT-Lymphomen oder Mantelzelllymphom untersucht wird. Andere Protokolle zielen auf eine Verbesserung der Ansprechraten und der Remissionszeiten durch höhere Einzeldosen, sequenzielle Anwendung der Radioimmuntherapie, Kombination mit Hochdosis-Chemotherapie oder Einsatz als Konsolidierung nach initialer Chemotherapie. Erste, teilweise ermutigende Zwischenergebnisse zu Durchführbarkeit und Anspre-

chen liegen vor, die Fallzahlen sind jedoch noch zu gering, um daraus Folgerungen ableiten zu können.

Darüber hinaus werden weitere Radioimmuntherapeutika untersucht. Beispiele sind das in den USA bereits zugelassene [¹³¹I]-Tositumomab (Bexxar®), dessen Target ebenfalls CD20 ist, oder [⁹⁰Y]-Epratuzumab, ein humanisiertes Anti-CD22-Radiopharmakon [16].

Fazit

Die Radioimmuntherapie ist ein relativ neues Behandlungsverfahren, das die Vorteile der Radio- und der Immuntherapie verbindet und eine systemische Therapie disseminierter Erkrankungen mit kalkulierbarem Nebenwirkungsspektrum erlaubt. ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan besitzt vorteilhafte physikalische und pharmakodynamische Eigenschaften, die eine ambulante Therapie ermöglichen. Standard ist zurzeit eine *einmalige Applikation*. Die bisherigen Ergebnisse sind viel versprechend. Es zeigten sich hohe Remissionsraten bei rezidivierten und vielfach vorbehandelten Lymphomen. Im Falle eines Ansprechens können teilweise viele Monate andauernde Remissionen erzielt werden.

Wie Ansprechraten und Remissionszeiträume gesteigert werden können und welche Lymphome besonders für eine Therapie mit ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan geeignet sind, ist Gegenstand derzeitiger Untersuchungen. Aufbauend auf den Ergebnissen der vorliegenden und laufenden Studien wird zu entscheiden sein, an welcher Stelle der Therapie von Lymphomen die Radioimmuntherapie zum größtmöglichen Nutzen der Patienten eingesetzt werden kann.

Literatur

1. Czuczman MS, et al. Patients with low-grade NHL treated with rituximab + CHOP experience prolonged clinical and molecular remission. *Blood* 2003;102:411a.
2. Kewalramini T, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103:3684–8.
3. Coiffier B, et al. Aggressive lymphoma: improving treatment outcome with rituximab. *Anticancer Drugs* 2002;13(Suppl 2):S43–50.

4. Ghielmini M, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416–23.
5. Witzig TE, et al. Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20+ B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:3793–803.
6. Witzig TE, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453–63.
7. Witzig TE, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3262–9.
8. Witzig TE, et al. Safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:1263–70.
9. McLaughlin P, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a 4-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825–33.
10. Gordon LI. Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+ B-cell lymphoma: long-term follow-up of a phase 1/2 study. *Blood* 2004;103:4429–31.
11. Knox SJ, et al. Yttrium-90 labeled anti-CD20 monoclonal antibody therapy of recurrent B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 1996;2:457–70.
12. Wiseman GA, et al. Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicentre trial. *Blood* 2002;99:4336–42.
13. Witzig TE, et al. Yttrium 90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin[®]) radioimmunotherapy (RIT) induces durable remissions in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL): Analysis of long-term responders. *Blood* 2003;102:407a, Abstract 1480.
14. Ansell SM, et al. Subsequent chemotherapy regimens are well tolerated after radioimmunotherapy with yttrium-90 ibritumomab tiuxetan for Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3885–90.
15. Ansell SM, et al. Subsequent antilymphoma therapies are feasible after radioimmunotherapy with ⁹⁰Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin[®]). *Blood* 2003;102:308b, Abstract 4956.
16. Ghobrial I, Witzig TE. Radioimmunotherapy: a new treatment modality for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology (Huntingt)* 2004;18:623–30.

AMT – Bücherforum

Allgemeinmedizin

Von Hans-Ulrich Comberg, Hans-Dieter Klimm. Thieme-Verlag, Stuttgart 2004. 4., überarbeitete und erweiterte Auflage. XX, 532 Seiten. Kart. € 79,95.

Schwerpunktmäßig meist Internist, aber auch ein bisschen Chirurg, ein bisschen Orthopäde, ein bisschen Pädiater, ein bisschen Neurologe, ein bisschen Psychiater und nicht selten auch ein bisschen Lebensberater: ein echter Allrounder der Medizin – der Allgemeinmediziner. Bei ihm stellt sich zunächst jedermann vor, der sich in irgendeiner Weise krank fühlt. Seine Praxis ist ein Sammelsurium verschiedenster Krankheitsbilder von der Grippe über Diabetes bis hin zu Migräne und Krebserkrankungen. Die Aufgabe des Allgemeinmediziners besteht nun darin, zu entscheiden, ob er selbst den Patienten behandeln kann oder ihn zum Spezialisten überweisen muss, und wenn ja – zu welchem? Für diese Entscheidung muss der Allgemeinmediziner ein „kleiner“ Spezialist auf jedem Gebiet der Medizin

sein und umfassendes Wissen besitzen, um die jeweilige Situation richtig einschätzen zu können. Ein Buch, das sich speziell auf diese besonderen Anforderungen konzentriert ist „Allgemeinmedizin“ aus der Reihe „essentials. Intensivkurs zur Weiterbildung“.

Inhaltlich gliedert sich das Buch in vier Teile, von denen der erste die Allgemeinmedizin an sich vorstellt. Hier kommen neben besonderen therapeutischen Möglichkeiten der Allgemeinmedizin vor allem auch die sozial- und arbeitsmedizinischen Aspekte allgemeinärztlicher Medizin zur Sprache, beispielsweise Rehabilitation Schwerkranker, Prävention, Arbeitsunfähigkeit oder auch rechtliche Bestimmungen wie die ärztliche Berufsordnung, Pflichten und Rechte des Arztes sowie auch Patientenverfügungen und Patienten-anwaltschaft.

Der zweite Teil widmet sich speziellen Beratungs- und Therapiesituationen wie der Schmerz- oder Palliativmedizin. Zu erwähnen ist hier vor allem auch das Kapitel Prävention, das Gesundheitsuntersuchungen, Krebsvorsorge und Impfpflicht ausführlich vorstellt.

Hierauf folgt ein für die Praxis unentbehrlicher Teil, in dem die häufigsten Schmerzen, Beschwerden und Leitsymptome aufgeführt werden. Hierbei wird auf die Krankheit selbst, die zugehörige Symptomatik, die Diagnostik als auch die Therapie eingegangen. Gegebenenfalls werden weitere, differenzialdiagnostisch bedeutsame Krankheitsbilder aufgeführt, die ähnliche Symptome verursachen können. Wichtige Aussagen sind grau hinterlegt und mit Ausrufezeichen markiert, so dass auch beim kurzen „Querlesen“ bereits viel Information aufgenommen werden kann. Im letzten Teil finden sich schließlich 160 besonders häufige Krankheitsbilder aus der Allgemeinarztpraxis. Auch hier wählen die Autoren eine knappe, übersichtliche Darstellung, die der Darstellung aus dem vorherigen Teil „Vom Symptom zur Diagnose“ entspricht.

Insgesamt ein sehr ansprechendes, übersichtliches Buch, das viele Informationen auf geringem Raum zusammenfasst und somit, wie es die Intention der Autoren war, ein gelungenes Repetitorium für die Vorbereitung auf den Facharzt darstellt.

Christina Breitbach, Wankheim

Tägliche Einmalgabe von Aminoglykosiden

Wirksamkeit und Toxizität bei Erwachsenen und Kindern

Horst Scholz, Berlin

Die zunehmenden Kenntnisse über die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften der Aminoglykoside führten zur Strategie der täglichen Einmalgabe. Da gegen dieses Therapieregime immer noch Vorbehalte bestehen, wurden die bisher publizierten Metaanalysen (10 bei Erwachsenen, 2 bei Kindern, 1 bei Kindern und Erwachsenen mit zystischer Fibrose) über die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Einmalgabe im Vergleich zur konventionellen täglichen Mehrfachgabe von Aminoglykosiden ausgewertet. Die Einmalgabe von Aminoglykosiden ist bei Erwachsenen und Kindern mindestens ebenso wirksam wie die Mehrfachgabe. Bei Erwachsenen ergaben vier Metaanalysen eine signifikant bessere Wirksamkeit der Einmalgabe als die der Mehrfachgabe. Die Toxizität scheint bei Erwachsenen und Kindern nach Einmalgabe nicht höher zu sein als nach Mehrfachgabe. Drei Metaanalysen ergaben eine signifikant niedrigere Nephrotoxizität nach Einmalgabe im Vergleich zur Mehrfachgabe. Auch die Ototoxizität ist bei Erwachsenen und Kindern nach Einmalgabe nicht höher als nach Mehrfachgabe. Allerdings ist die Datenlage zur Beurteilung der Ototoxizität noch nicht ausreichend. Ein Drug-Monitoring ist bei Einmalgabe nur bei Patienten mit Risikofaktoren für eine erhöhte Toxizität notwendig. Praktische und ökonomische

Aspekte sind weitere Faktoren, die beachtet werden sollten, wenn die Einmalgabe mit der Mehrfachgabe der Aminoglykoside verglichen wird. Aufgrund der mindestens gleichen Wirksamkeit und Verträglichkeit und der zusätzlichen ökonomischen Vorteile wie Einsparung von Arbeitszeit und Materialkosten sollte das Therapieregime der täglichen Einmalgabe mehr Beachtung finden.

Arzneimitteltherapie 2005;23:112–21.

Aminoglykoside haben wegen ihrer bakteriziden Wirkung, der synergistischen Aktivität mit Beta-Lactam-Antibiotika und des relativ günstigen Preises seit Jahrzehnten einen hohen Stellenwert in der Behandlung bakteriell bedingter Krankheiten. Wichtige Indikationen sind Infektionen mit gramnegativen Bakterien, insbesondere mit *Pseudomonas aeruginosa*, nosokomiale Infektionen und Infektionen immunsupprimierter Patienten.

Klinische Erfahrungen in der Anwendung der Aminoglykoside wurden vorwiegend mit der traditionellen täglichen Mehrfachgabe gesammelt, also mit der Verabreichung der errechneten Tagesdosis in zwei oder drei Einzelgaben. Erweiterte Kenntnisse über die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik der Aminoglykoside begründeten eine neue therapeutische Strategie – die Verabfolgung der Tagesdosis in einer Einzelgabe. Aus einem verlängerten Dosierungsintervall sollen ein höheres Wirkungspotenzial der Aminoglykoside und eine reduzierte Toxizität resultie-

ren. Außerdem ist die Einmalgabe pharmakoökonomisch von Bedeutung.

Bei vielen Ärzten bestehen aber immer noch Vorbehalte gegenüber der Einmalgabe. Einmal sind evidenzbasierte Daten für die Einmalgabe unvollständig oder fehlen ganz. Zum anderen wird die Einmalgabe in den Fachinformationen nicht generell empfohlen, so dass auch rechtliche Gründe für die Vorbehalte verantwortlich zu sein scheinen. Vor diesem Hintergrund werden die Vor- und Nachteile der täglichen Einmalgabe gegenüber der traditionellen Mehrfachgabe analysiert und Hinweise für die Verabreichung von Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin und Amikacin bei Kindern und Erwachsenen erarbeitet.

Grundlagen für die tägliche Einmalgabe der Aminoglykoside

Pharmakokinetische Eigenschaften

Aminoglykoside verfügen über eine weitgehend vergleichbare Pharmakokinetik. Sie verteilen sich extrazellulär. Das relative Verteilungsvolumen liegt bei 0,25 bis 0,30 l/kg Körpergewicht. Es ist höher bei Neugeborenen und bei Patienten mit Sepsis, Peritonitis, Fieber, schweren Verbrennungen, dekompensierter Herzinsuffizienz und zystischer Fibrose sowie bei parenteraler Ernährung. Die Halbwertszeit der unverändert renal eliminierten Substanzen beträgt bei nierengesunden Patienten 2 bis 3 Stunden, bei Neugeborenen wer-

Priv.-Doz. Dr. Horst Scholz, Straße 6, Nr. 23,
13125 Berlin

den 8 Stunden angegeben. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann die Halbwertszeit deutlich verlängert sein. Die Clearance ist bei Kindern höher als bei Erwachsenen, bei Neugeborenen und alten Menschen ist sie reduziert.

Konzentrationsabhängige Aktivität

Die Aminoglykoside Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin und Amikacin sind vor allem gegen Enterobacteriaceae und andere gramnegative Bakterien wirksam. Die In-vitro-Aktivität gegenüber *Pseudomonas* spp. ist bei Tobramycin am höchsten. Die Wirkung der Aminoglykoside gegenüber grampositiven Bakterien ist weniger ausgeprägt, doch werden Aminoglykoside auch bei Infektionen mit Enterokokken in Kombination mit Beta-Lactam-Antibiotika eingesetzt, um deren Wirkung zu verstärken. Im sauren anaeroben Milieu sind Aminoglykoside unwirksam.

Aminoglykoside zeigen in vitro eine ausgeprägte, schnell einsetzende Bakterizidie und eine konzentrationsabhängige Tötungskinetik. In Tierversuchen ist die Abtötungsrate der Bakterien am besten assoziiert mit dem Verhältnis von Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) zur minimalen Hemmkonzentration (MHK; AUC/MHK). Der 24-Stunden-Wert von 80 bis 100 ergibt eine maximale Effektivität gegen *Escherichia coli* mit einem MHK-Wert von 1 mg/l [61]. Ein weiterer pharmakodynamischer Parameter mit hohem Vorhersagewert ist das Verhältnis von Serumspitzenkonzentration (C_{max}) zur MHK (C_{max}/MHK).

Für die Wirkung der Aminoglykoside beim Menschen können beide Vorhersagewerte, C_{max}/MHK und AUC_{24}/MHK , angewendet werden. Es wurde nachgewiesen, dass die Heilungsrate bei Patienten mit Pneumonie, hervorgerufen durch gramnegative Bakterien, bei Serumspitzenkonzentrationen von ≥ 7 mg/l für Gentamicin und Tobramycin bzw. ≥ 28 mg/l für Amikacin höher war als bei Patienten mit niedrigerem Serumspiegel. Außerdem waren hohe Spitzenkonzentrationen mit einer niedrigeren Letalität bei gramnegativer Bakteriämie assoziiert

[43, 44]. Weitere Studien zeigten, dass die Relation von hohem Spitzenkonzentration zum MHK-Wert der ursächlichen Bakterienspezies entscheidend für den Erfolg einer Aminoglykosid-Therapie war [45]. Diese konzentrationsabhängige Bakterizidie ist jedoch nicht absolut. Beträgt das Verhältnis von Spitzenkonzentration zu MHK 10 bis 12, so steigt die bakterielle Abtötungsrate bei einer weiteren Zunahme des Spitzenkonzentration nicht mehr nennenswert.

Heute werden für eine erfolgreiche Aminoglykosid-Therapie, insbesondere für die Behandlung von P.-aeruginosa-Infektionen, eine C_{max}/MHK -Relation von 8–10:1 bzw. eine AUC_{24}/MHK -Relation von 80–100:1 gefordert. Diese hohen Werte werden aber in der Praxis mit der traditionellen Mehrfachgabe häufig nicht erzielt, unter anderem wegen des höheren relativen Verteilungsvolumens bei verschiedenen Krankheiten (s. o.) und wegen der unterschiedlichen Clearance der Aminoglykoside.

Postantibiotischer Effekt

Eine weitere Grundlage für das Konzept der täglichen Einmalgabe ist der postantibiotische Effekt. Wenn die Konzentration des Aminoglykosids unterhalb des MHK-Werts des ursächlichen Bakteriums abfällt, bleibt die bakterizide Wirkung und somit die Inhibierung der Bakterienvermehrung für eine gewisse Zeit erhalten. Aminoglykoside zeigen einen postantibiotischen Effekt gegenüber grampositiven und gramnegativen Bakterien. Gegen *P. aeruginosa* beträgt er in vitro 1 bis 3 Stunden, gegen Enterobacteriaceae werden 0,9 bis 2 Stunden angegeben [22]. In Tierversuchen dauert der postantibiotische Effekt gegen beide Spezies bis zu 7,5 Stunden [8, 60]. Außerdem dauert der postantibiotische Effekt länger, wenn hohe Konzentrationen erreicht werden [4]. Diese Forschungsergebnisse unterstützen somit das Konzept der Einmalgabe der Aminoglykoside.

Neben der Höhe des Serumspiegels der Aminoglykoside ist die Dauer des postantibiotischen Effekts abhängig vom kombinierten Antibiotikum-Partner und vom Immunstatus des Patienten.

Adaptive Resistenz

Eine weitere pharmakodynamische Eigenschaft ist das Phänomen der adaptiven Resistenz. Sie ist in vitro und in Tierversuchen beobachtet worden [16, 17, 29]. Nach initialer Einwirkung eines Aminoglykosids kommt es zur reduzierten Aufnahme desselben durch die Bakterien. Die adaptive Resistenz scheint nach einem ausreichend langen Antibiotika-freien Intervall reversibel zu sein. Ein längeres Dosierungsintervall wie bei der Einmalgabe könnte demnach der abnehmenden bakteriziden Wirkung von Aminoglykosiden entgegen wirken. Allerdings ist die Bedeutung der adaptiven Resistenz beim Menschen noch nicht geklärt.

Nephrotoxizität

Nach der glomerulären Filtration verbleibt ein Teil des verabreichten Aminoglykosids in den Epithelzellen der proximalen Tubuli. Es kommt zu einer Anreicherung in den Lysosomen, die oberhalb einer bestimmten Schwellenkonzentration rupturieren und das hochkonzentrierte Aminoglykosid nebst Enzymen in das Zytoplasma freisetzen und so verschiedene strukturelle und funktionelle Zelldefekte verursachen. Klinisch äußert sich dieser Prozess als nicht oligurische Nierenfunktionsstörung, die meist nach Absetzen der Aminoglykosid-Therapie nach drei bis sechs Wochen reversibel ist.

In Tierversuchen wurde eine Korrelation zwischen Nierenfunktionsstörung und Akkumulation von Aminoglykosiden in der Nierenrinde bewiesen. Mit steigender Konzentration des untersuchten Aminoglykosids nahm das Ausmaß der renalen Schädigung zu. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Akkumulation und die Gewebekonzentration (und somit auch die Toxizität) geringer waren, wenn Aminoglykoside in wenigen, relativ hohen Dosen verabreicht wurden, als wenn die gleiche Gesamtdosis in mehrere kleine Einzelgaben aufgeteilt oder kontinuierlich verabfolgt wurde [11, 24]. Und schließlich wurde nachgewiesen, dass eine höhere Dosierung zwar mit einer höheren luminalen Konzentration, aber nicht mit einer hö-

heren Aufnahme in der Nierenrinde einhergeht [42]. In Experimenten mit Ratten war beispielsweise ein 5facher Anstieg der Serumkonzentration nur mit etwa einer 2fach höheren Konzentration im Nierengewebe verbunden [30]. Die Aufnahme der Aminoglykoside in den Tubuluszellen ist also offenbar sättigungsabhängig.

In Analogie zu den Ergebnissen der Tierversuche konnte auch beim Menschen gezeigt werden, dass die Konzentration der Aminoglykoside von der Art der Applikation abhängt. So war beispielsweise bei wegen eines Tumors einseitig nephrektomierten Patienten mit normaler Nierenfunktion die renale Akkumulation mit der Einmalgabe signifikant niedriger als mit der kontinuierlichen Infusion von Gentamicin und Netilmicin [58] bzw. von Amikacin und Tobramycin [18].

Außerdem wurde eine Korrelation der Nephrotoxizität mit dem AUC-Wert festgestellt. Nierenfunktionsstörungen waren bei einer 2-mal täglichen Gabe der Aminoglykoside nachweisbar, wenn der AUC-Wert 100 mg/h/l überstieg. Nach Einmalgabe wurde überhaupt keine Nephrotoxizität festgestellt. Berechnungen zufolge dürfte diese erst bei einem AUC-Wert von über 700 mg/h/l auftreten [54].

Und schließlich scheint die Nephrotoxizität von der Tageszeit, in der die Aminoglykoside verabfolgt werden, abzuhängen [7, 39, 53]. Sowohl in Tierversuchen als auch in klinischen Studien war das nephrotoxische Potenzial der Aminoglykoside, wenn diese während der Ruheperiode verabfolgt wurden, größer als bei Gabe im wachen (aktiven) Zustand. Ob daraus abgeleitet werden kann, dass die Aminoglykoside als Einmalgabe und möglichst am frühen Nachmittag verabfolgt werden sollen, müssen weitere Untersuchungen ergeben.

Das nephrotoxische Potenzial der einzelnen Aminoglykoside wurde in Tierversuchen und in klinischen Studien untersucht. In Tierversuchen wurde eine Abnahme der Toxizität in der Reihenfolge Gentamicin – Amikacin – Tobramycin – Netilmicin ermittelt. Am

Menschen waren diese Unterschiede in klinischen Vergleichsstudien jedoch nicht oder nur marginal nachweisbar. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass der Unterschied in der Toxizität der einzelnen Aminoglykoside beim Menschen unter therapeutischen Bedingungen gering ist.

Ototoxizität

Die Ototoxizität kann sich als cochleare oder als vestibuläre Toxizität äußern. Der Entstehungsmechanismus ist nicht sicher geklärt. Ob ähnlich wie bei der Nephrotoxizität die Akkumulation der Aminoglykoside für die Ototoxizität verantwortlich ist, ist nicht bewiesen. Eine eindeutige Korrelation zwischen Serumkonzentration der Aminoglykoside und Ototoxizität ist weder bei Erwachsenen noch bei Neugeborenen nachgewiesen [3, 28, 31, 34].

Aminoglykoside schädigen die Haarzellen in der Cochlea und im Labyrinth. Im Unterschied zu den nephrotoxischen Störungen sind ototoxische Schäden häufig irreversibel. Das gilt besonders für Hörstörungen. Da die Aminoglykoside nur langsam in die Perilymphe penetrieren und auch nur langsam wieder freigesetzt werden, können ototoxische Schäden auch noch nach Absetzen des Aminoglykosids auftreten.

Klinische Studien zur täglichen Einmalgabe der Aminoglykoside

Wirksamkeit

Inwieweit die in zahlreichen In-vitro-Studien und Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind, kann letztendlich nur durch randomisierte klinische Studien ermittelt werden. Bei Erwachsenen gibt es zum Vergleich zwischen Einmalgabe und Mehrfachgabe eine kaum noch zu übersehende Zahl von klinischen Studien und mehrere Metaanalysen (**Tab. 1**). Meistens wurden Netilmicin, Gentamicin und Amikacin sowie vereinzelt Tobramycin und Sisomicin getestet. Bei P.-aeruginosa-Infektionen, wie beispielsweise bei Atemwegsinfektionen

von Patienten mit zystischer Fibrose, wurde vorwiegend Tobramycin geprüft. Bis auf wenige Ausnahmen [1] wurden die Aminoglykoside in Kombination mit einem anderen Antibiotikum verabfolgt. Indikationen waren vorwiegend Infektionen durch gramnegative Bakterien oder Verdacht auf solche Infektionen wie beispielsweise Sepsis, intraabdominale Infektionen, urogenitale Infektionen einschließlich Harnwegsinfektionen und Fieber bei neutropenischen Patienten. Die Dosis für Netilmicin, Gentamicin und Tobramycin betrug 4 bis 6,6 mg/kg/Tag, für Tobramycin bei Patienten mit zystischer Fibrose 10 bis 15 mg/kg/Tag und für Amikacin 14 bis 20 mg/kg/Tag. Bei traditioneller Mehrfachgabe wurde die Tagesdosis in zwei bis drei Einzeldosen aufgeteilt [23]. Die durchschnittliche Therapiedauer war sechs bis elf Tage [23, 46] und bei zystischer Fibrose zehn bis zwölf Tage.

Die Ergebnisse der Metaanalysen für die klinische Heilung und die bakteriologische Sanierung sind der **Table 2** zu entnehmen. Abhängig von der Studienelektion und der Wahl der statistischen Methoden ergaben die Metaanalysen für die klinische und bakteriologische Effektivität Gleichwertigkeit oder Überlegenheit für die Einmalgabe. *Die klinische Effektivität war in vier Metaanalysen nach Einmalgabe signifikant besser als nach Mehrfachgabe. In nahezu allen anderen Metaanalysen zeigte die Einmalgabe eine Tendenz zur höheren Wirksamkeit. Die bakteriologische Sanierungsrate konnte nur in vier Metaanalysen ausgewertet werden und war in diesen mindestens ebenso gut nach Einmalgabe wie nach Mehrfachgabe.*

Auf Grund der teilweise großen Heterogenität vieler Studien sind jedoch die Ergebnisse der Metaanalysen kritisch zu bewerten. Bereits durch Eliminierung nur einer Studie kann ein statistisch anderes Ergebnis gewonnen werden als in einer anderen Metaanalyse, die im Wesentlichen dieselbe Periode analysiert. Außerdem sind die Ergebnisse der Signifikanzberechnungen der Metaanalysen von den statistischen Methoden abhängig [25].

Tab. 1. Metaanalysen zur Einmalgabe im Vergleich zur Mehrfachgabe der Aminoglykoside beim Menschen

Autor	Ausgewertete Periode	Randomisierte Studien [n]	Patienten [Alter]	Patienten [n]
Galloe 1995	Etwa 1974–1992	16	Erwachsene	> 1200
Barza 1996	Januar 1966 bis Januar 1995	21	Erwachsene und Kinder	3091
Ferriols-Lisart 1996	Januar 1988 bis Oktober 1995	18	Erwachsene	2317
Munckhof 1996	Januar 1966 bis November 1994	19	Erwachsene (und Kinder) ¹	2881
Freeman 1996	1966–1995	15	Erwachsene	2933
Hatala 1996	1966 bis April 1995	13	Erwachsene	1625
Ali 1997	1966 bis Januar 1996	26	Erwachsene und Kinder > 1 Jahr ²	–
Bailey 1997	Januar 1966 bis Dezember 1994	22	Erwachsene ³	2849
Hatala 1997 (Neutropenie)	1966 bis April 1995	4	Erwachsene	811
Kahle-Pradhan 1998	Januar 1965 bis Mai 1996	14	Erwachsene ⁴	2498
Knoderer 2003	Etwa 1991–2001	14 ⁵	Kinder ab 1 Monat ⁶	ca. 700
Tan 2003 (zystische Fibrose)	1966 bis Juni 2001	3	Kinder ab 1 Jahr und Erwachsene	175
Contopoulos-Ioannidis 2004	1966–2003	24 ⁷	Kinder (und Jugendliche)	–

¹ 3 Studien mit neutropenischen Patienten mit 1065 febrilen Episoden

² 3 Studien mit neutropenischen Patienten

³ 4 Studien mit neutropenischen Patienten

⁴ 5 Studien mit neutropenischen Patienten. Studien mit ausschließlich Harnwegsinfektionen oder einem Anteil dieser von > 50 % wurden ausgeschlossen.

⁵ Randomisierte und nicht randomisierte Studien

⁶ Eingeschlossen waren auch Patienten mit Neutropenie und zystischer Fibrose

⁷ Neugeborene von Intensivstationen (6 Studien), zystische Fibrose 3, onkologische Patienten 5, Harnwegsinfektionen 4, diverse Infektionen 5, Kinder von Intensivstationen 1

Nach der Metaanalyse von Kale-Pradhan [35] sind noch mehr als zehn zum Teil Placebo-kontrollierte, doppelblind konzipierte, randomisierte Studien veröffentlicht worden [57]. Diese Studien bestätigen die Ergebnisse der Metaanalysen und belegen, dass die Einmalgabe der Aminoglykoside auch in der Therapie bisher weniger untersuchter Krankheiten, wie beispielsweise der postpartalen Endometritis [40] oder zur perioperativen Prophylaxe in der Kolonchirurgie [64], indiziert sein kann.

Auch bei immunkompromittierten Erwachsenen war die Einmalgabe der Aminoglykoside ebenso wirksam wie die Mehrfachgabe. Bei Kindern und Erwachsenen mit zystischer Fibrose ließ sich hinsichtlich Effektivität zwischen Einmalgabe und Mehrfachgabe kein Unterschied feststellen. Diese Ergebnisse müssen jedoch wegen der geringen Fallzahlen noch mit Vorsicht interpretiert werden.

Die Letalität wurde in zwei Studien mit immunkompetenten und immunkompromittierten Patienten untersucht [32, 33]. Signifikante Unterschiede zwischen Einmalgabe und Mehrfachgabe wurden nicht festgestellt (Risk-Ratio 0,91 und 0,93).

Kinder

Die klinische und bakteriologische Effektivität bei täglicher Einmalgabe von Aminoglykosiden wurde in zwei Metaanalysen [15, 36] untersucht und in einer nichtsystematischen Literaturübersicht [37] dargestellt. In der Metaanalyse von Knoderer et al. [36] (**Tab. 1**) wurden neun Studien (ca. 450 Patienten) analysiert, in denen auch Kinder mit Neutropenie und zystischer Fibrose eingeschlossen waren. In acht Studien wurden Aminoglykoside mit anderen Antibiotika kombiniert verabfolgt. Eine Monotherapie erfolgte bei Patienten mit unkomplizierter Harnwegsinfektion [12]. Die klinische Wirksamkeit der Einmalgabe im Vergleich zur Mehrfachgabe wurde in fünf Studien untersucht. Eine Heilung wurde bei 141 von 151 (93 %) Kindern nach Einmalgabe und bei 145 von 153 (95 %) Kindern nach Mehrfachgabe erreicht. Vier Studien waren keine Vergleichsstudien, sondern Studien mit alleiniger Einmalgabe. Die Versagerate war bei Kindern mit Neutropenie und Fieber zwischen beiden Therapieregimen ähnlich [38, 51]. Über Sterbefälle wurde nicht berichtet.

Nur in zwei Studien wurden sowohl die klinische als auch die mikrobiolo-

gische Effektivität der Aminoglykoside analysiert. Die bakteriologischen Eradikationsraten betragen bei Kindern mit Harnwegsinfektion 97 % (58/60) nach Einmalgabe und 98 % (58/59) nach Mehrfachgabe [12] bzw. bei Kindern mit verschiedenen Infektionen einschließlich Harnwegsinfektionen 100 % (10/10) nach Einmalgabe und 92 % (12/13) nach Mehrfachgabe [21].

In der zweiten Metaanalyse von Contopoulos-Ioannidis et al. [15] (**Tab. 1**) wurden ausschließlich randomisierte Studien eingeschlossen, in welcher die Einmalgabe mit der Mehrfachgabe von Aminoglykosiden verglichen worden war. Für die Auswertung der Wirksamkeit wurden vier Studien ausgeschlossen, weil das mit dem Aminoglykosid kombinierte Antibiotikum in beiden Armen unterschiedlich war. Die klinische oder mikrobiologische Versagerate betrug bei Einmalgabe 4,6 % (23 von 501 Fällen) gegenüber 6,9 % (34 von 494) bei Mehrfachgabe. Die Risk-Ratio war 0,71 ($p = 0,13$). Für Amikacin wurde ein signifikanter Vorteil der Einmalgabe gegenüber der Mehrfachgabe ermittelt. Die klinische Versagerate war 6,7 % (22 von 330) bei Einmalgabe und 10,4 % (34 von 327) bei Mehrfach-

Tab. 2. Ergebnisse der Metaanalysen zur Wirksamkeit und Toxizität nach Einmalgabe im Vergleich zur Mehrfachgabe von Aminoglykosiden beim Menschen

Autor	Klinische Wirksamkeit	Bakteriologische Wirksamkeit	Nephrotoxizität	Cochleare Toxizität	Vestibuläre Toxizität
Galloe 1995	+2,7 % zugunsten Einmalgabe (NS)	ND	NS	NS	ND
Barza 1996	Geringere Versagerrate nach Einmalgabe (NS)	ND	5,5 % nach Einmalgabe, 7,7 % nach Mehrfachgabe (p = 0,05), niedrigerer Trend bei Kindern nach Einmalgabe	NS	NS
Ferriols-Lisart 1996	Signifikant besser nach Einmalgabe (OR 1,47)	ND	Signifikant niedriger nach Einmalgabe (OR 0,60)	NS	ND
Munckhof 1996	Signifikant besser nach Einmalgabe (+3,5 %)	85 % (Einmalgabe) vs. 81,5 % (Mehrfachgabe), NS	4,7 % für Einmalgabe, 5,9 % nach Mehrfachgabe (NS)	NS	NS
Freeman 1996	Grenzbefund zugunsten der Einmalgabe ¹	ND	3 Tests ergaben signifikant besseres Ergebnis nach Einmalgabe	ND	ND
Hatala 1996	ND (wegen Heterogenität)	NS (RR 1,02)	Niedriger nach Einmalgabe (RR 0,87, NS)	Niedriger nach Einmalgabe (RR 0,67, NS)	ND
Ali 1997	Signifikant besser nach Einmalgabe (+3,06 %) ²	+1,25 % zugunsten der Einmalgabe (NS)	-0,18 % zugunsten der Einmalgabe (NS)	NS	NS
Bailey 1997	Signifikant geringere Versagerrate nach Einmalgabe (-3,4 %) ³	Geringere Versagerrate nach Einmalgabe (-1,7 %, NS)	-6 % zugunsten der Einmalgabe (NS)	NS	ND
Hatala 1997 (Neutropenie)	NS (RR 0,97) ⁴	NS (RR 1,0)	Niedriger nach Einmalgabe (RR 0,78, NS)	ND ⁵	ND
Kahle-Pradhan 1998	NS (OR 1,268) ⁶	OR 1,390 ⁶	OR 0,765 ⁶	OR 1,117 ⁶	OR 1,155 ⁶
Knoderer 2003 (Kinder)	Gleiche Effektivität	ND	4 von 530 Kindern nach Einmalgabe (0,75 %), 0 von 140 Kindern nach Mehrfachgabe (0 %)	4,1 % (Einmalgabe) vs. 2,4 % (Mehrfachgabe)	ND
Tan 2003 (zystische Fibrose)	NS	ND	NS	NS	ND
Contopoulos-Ioannidis 2004 ⁷	Versagerrate: NS (RR 0,67); 6,7 % (Einmalgabe) vs. 10,4 % (Mehrfachgabe)	Versagerrate: NS (RR 0,51); 1,8 % (Einmalgabe) vs. 4,0 % (Mehrfachgabe)	Primäre Nephrotoxizität: 1,6 vs. 1,6 % (NS). Sekundäre Nephrotoxizität: 4,4 % (Einmalgabe) vs. 15,9 % (Mehrfachgabe), RR 0,33 (signifikant)	2,3 % (Einmalgabe) vs. 2,0 % (Mehrfachgabe) (NS)	Klinische Tests: keine Toxizität

NS: nicht signifikant. ND: nicht untersucht. OR: Odds-Ratio. RR: Risk-Ratio.

¹ 2 statistische Tests ergaben signifikant besseres Ergebnis nach Einmalgabe, 1 statistischer Test ergab keine Signifikanz.

² +0,62 % bei alleiniger Aminoglykosid-Therapie (NS), + 4,58 % bei Kombination von Aminoglykosid mit effektivem Antibiotikum

³ -4,1 % nach Einmalgabe bei Patienten mit schweren Infektionen (p = 0,032), 16 Studien

⁴ Letalität: NS (RR 0,93)

⁵ In 1 von 4 Studien wurde die Ototoxizität untersucht, jedoch nur bei einem kleineren Teil der Patienten (RR 1,69).

⁶ Die getrennte Analyse einer Subgruppe von neutropenischen Patienten ergab keine signifikanten Unterschiede in der klinischen und bakteriologischen Wirksamkeit sowie in der Nephrotoxizität zwischen den beiden Dosierungsschemata. Die Ototoxizität konnte bei neutropenischen Patienten wegen unzureichender Daten nicht evaluiert werden.

⁷ Die Analyse der Subgruppen (Neugeborene, Kinder mit zystischer Fibrose, onkologische Patienten und Patienten mit Harnwegsinfektion) ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Einmalgabe und Mehrfachgabe hinsichtlich klinischer oder mikrobiologischer Versagerrate, primärer Nephrotoxizität und Ototoxizität auf der Basis von Hörtests.

gabe, die bakteriologische Versagerrate war 1,8 % (5 von 283) vs. 4,0 % (11 von 275).

Die Einmalgabe der Aminoglykoside zeigte somit einen Trend zur besseren Effektivität, signifikante Unterschiede zwischen Einmalgabe und Mehrfachgabe ließen sich jedoch weder für die klinische noch für die bakteriologische Wirksamkeit nachweisen. Auch in der Subgruppen-Analyse für Neugeborene

und Kinder mit onkologischen Leiden, zystischer Fibrose und Harnwegsinfektion wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Einmalgabe und Mehrfachgabe gefunden.

Auf Grund der beiden Metaanalysen kann festgestellt werden, dass bei Kindern mit der Einmalgabe von Aminoglykosiden mindestens eine gleich gute Effektivität wie mit der traditionellen Mehrfachgabe erreicht werden kann.

Nebenwirkungen bei Einmalgabe

Alle Aminoglykoside sind potentiell nephro- und ototoxisch. Außerdem können sie die neuromuskuläre Übertragung stören und sind deshalb bei Myasthenia gravis kontraindiziert. Da in der Vergangenheit vor allem das toxische Risiko der Aminoglykoside die Umsetzung des Konzepts der Einmalgabe gehemmt

hat, galt es auch Nephro- und Ototoxizität der Aminoglykoside nach Einmalgabe eingehend zu untersuchen.

Nephrotoxizität

Die Nephrotoxizität wurde in den klinischen Studien unterschiedlich definiert. Im Allgemeinen wurde ein Anstieg des Serumcreatinins um 25 bis 50 % gegenüber dem Ausgangswert oder eine Erhöhung von 0,3 bis 0,5 mg/dl (30 bis 45 µmol/l) als Nephrotoxizität ge- deutet.

Die Nephrotoxizität der Aminoglykoside nach Einmalgabe und Mehrfachgabe wurde in mindestens 13 Metaanalysen untersucht (Tab. 1). Drei Metaanalysen ergaben eine signifikant niedrigere Nephrotoxizität nach Einmalgabe im Vergleich zur Mehrfachgabe. In den anderen Metaanalysen wurde meist ein gering besseres Ergebnis nach Einmalgabe errechnet, das aber nicht signifikant war.

Risikofaktoren waren vor allem lange Behandlungsdauer, Nierenfunktionsstörung bei Therapiebeginn, hohes Lebensalter, gleichzeitige Gabe anderer nephrotoxischer Medikamente (z. B. Schleifendiuretika, Ciclosporin, Cisplatin, Vancomycin) und hohe Talspiegel, nicht aber hohe Serumspitzenspiegel.

Kinder und Erwachsene mit zystischer Fibrose werden wegen der Besiedelung der Atemwege mit *P. aeruginosa* häufig mit Tobramycin (und anderen Aminoglykosiden) in hoher Dosierung behandelt. Daher ist die Analyse der Toxizität besonders interessant. In der einzigen Metaanalyse, Stand Juni 2001, erfüllten drei von zehn randomisierten Studien für den Vergleich von Einmalgabe und Mehrfachgabe (3-mal täglich) bei Patienten mit zystischer Fibrose die Kriterien der Autoren [55]. Insgesamt konnte die Aminoglykosid-Therapie von 175 Kindern und Erwachsenen ausgewertet werden. Alle Patienten wurden mit Tobramycin, 10 bis 15 mg/kg/Tag i. v. über 12 bis 14 Tage, behandelt. Eine Nierenfunktionsstörung wurde bei keinem Patienten nachgewiesen.

Nach den verfügbaren Daten scheint die Einmalgabe im Vergleich zur Mehrfachgabe bei der hoch dosierten Tobra-

mycin-Therapie von Patienten mit zystischer Fibrose nicht mit einer höheren Nephrotoxizität assoziiert zu sein.

Kinder

Bei Kindern wurde die Nephrotoxizität in der Metaanalyse von Knoderer et al. [36] anhand von elf Studien ausgewertet, die nicht alle randomisiert durchgeführt worden sind. Die Nephrotoxizität wurde meistens als Anstieg des Serumcreatinins oder als Abnahme der Creatinin-Clearance definiert. Auswertbar waren 75 % der Kinder (530 von 707) mit Einmalgabe und 79 % der Kinder (140 von 177) mit traditioneller Mehrfachgabe. Eine Nephrotoxizität war nach Einmalgabe bei vier (0,75 %) Kindern und nach Mehrfachgabe bei keinem Kind nachweisbar. In Studien, die die Einmalgabe mit der traditionellen Mehrfachgabe verglichen, wurde in keiner Gruppe über eine Nephrotoxizität berichtet. Die niedrige Rate renaler Funktionsstörungen während oder nach einer Aminoglykosid-Therapie ist vermutlich auf eine erhöhte Clearance der Aminoglykoside bei Kindern zurückzuführen. Die Theorie, dass die Einmalgabe weniger nephrotoxisch ist infolge niedrigerer Talspiegel, konnte mit dieser Metaanalyse für Kinder nicht bestätigt werden.

In der Metaanalyse von Contopoulos-Ioannidis et al. [15] wurden ausschließlich randomisierte Studien ausgewertet. Die primäre Nephrotoxizität (Anstieg des Serumcreatinins oder Abfall der Creatinin-Clearance) war in beiden Armen mit jeweils 1,6 % gleich: 15 von 955 Fällen nach Einmalgabe vs. 15 von 923 Fällen. Die sekundäre Nephrotoxizität (Ausscheidung von Proteinen, Enzymen oder Phospholipiden im Urin) war nach Einmalgabe signifikant ($p = 0,03$) niedriger als nach Mehrfachgabe: 3 von 69 (4,4 %) vs. 11 von 69 (15,9 %). Die Subgruppen-Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede.

In beiden Metaanalysen wurde im Vergleich zu Erwachsenen eine auffallend niedrige Rate nephrotoxischer Nebenwirkungen festgestellt.

Ototoxizität

Hörstörungen werden klinisch nach einer Therapie mit Aminoglykosiden selten bemerkt. Zuverlässiger lässt sich eine toxische Schädigung der Cochlea durch Audiometrie nachweisen (Hörverlust von 15 dB), besonders wenn auch die hohen Frequenzen von 10 bis 18 MHz getestet werden. Eine Untersuchung des Frequenzbereichs von 0,25 bis 8 MHz ist nicht ausreichend.

Eine Beeinträchtigung der Vestibularfunktion fällt klinisch durch Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Ataxie und Nystagmus auf. Eine sensitivere Methode zum Nachweis einer Labyrinth-schädigung ist die Elektronystagmographie.

Im Vergleich zur Nephrotoxizität sind cochleare und vestibuläre Funktionsstörungen schwieriger nachweisbar (schwerkranke Patienten, methodischer Aufwand) und daher in den klinischen Studien nicht oder unzureichend untersucht worden. Die *cochleare Toxizität* wurde bei Erwachsenen in neun von elf Metaanalysen ausgewertet. *Ein signifikanter Unterschied zwischen Einmalgabe und Mehrfachgabe ließ sich nicht feststellen. Allerdings wurde von fast allen Autoren die geringe Patientenzahl, die fehlende oder nicht befriedigende Definition der Ototoxizität und die nicht optimale Methodik bemängelt. Dennoch scheint bei Erwachsenen die cochleare Toxizität nach Einmalgabe nicht größer als nach Mehrfachgabe zu sein.*

So wurden beispielsweise für klinische Hörstörungen (1007 auswertbare Patienten) eine Rate von 0,4 % nach Einmalgabe und 0 % nach Mehrfachgabe und für audiometrisch gemessene Hörstörungen (597 Patienten, Audiometrie vor und nach der Therapie) eine Rate von 6,2 % bzw. 5,5 % ermittelt [46]. Eine Hochton-Audiometrie wurde jedoch nur bei 78 Patienten durchgeführt. Sie ergab bei 19 Patienten ein pathologisches Ergebnis gegenüber von nur fünf Patienten bei Anwendung der klassischen Audiometrie.

Die *vestibuläre Toxizität* konnte bei Erwachsenen nur in vier Metaanalysen ausgewertet werden [1, 6, 35, 46]. *Ein signifikanter Unterschied zwischen Einmalgabe und Mehrfachgabe ließ sich*

nicht nachweisen. In der Metaanalyse von Munkhof et al. [46] wurden die Rate der klinischen vestibulären Toxizität (1277 Patienten) nach Einmalgabe und Mehrfachgabe mit jeweils 0,2 % und die Rate der mit Elektronystagmographie ermittelten vestibulären Störungen (89 Patienten) für Netilmicin mit jeweils 0 %, für Amikacin mit jeweils 4,3 % und für Gentamicin mit 0 % nach Einmalgabe und 11,1 % nach Mehrfachgabe angegeben. Alle Unterschiede waren nicht signifikant.

Die Risikofaktoren für die Ototoxizität der Aminoglykoside sind nicht eindeutig definiert. Hohes Lebensalter, lange Behandlungsdauer, Leber- und Nierenfunktionsstörungen können aber wahrscheinlich als wichtige Belastungsfaktoren gelten. Eine sichere Korrelation zwischen Ototoxizität und Höhe der Spitzen- oder Talspiegel lässt sich anhand der Literaturdaten weder für Erwachsene noch für Neugeborene [34] ableiten. Hohe Spitzenspiegel (> 10 mg/l für Tobramycin und Gentamicin, > 30 mg/l für Amikacin) scheinen aber eher kein Risikofaktor zu sein [3, 28, 31].

In der Metaanalyse der Studien, in denen Kinder und Erwachsene mit zystischer Fibrose eingeschlossen waren, die mit 10 bis 15 mg Tobramycin/kg/Tag hoch dosiert behandelt wurden, wurde eine Ototoxizität unter 175 Patienten bei je einem Patient nach Einmalgabe und Mehrfachgabe nachgewiesen [55]. In einer neueren australischen Doppelblindstudie, bei der 51 Patienten mit Tobramycin, 1 x 9 mg/Tag vs. 3 x 3 mg/Tag, plus Ceftazidim behandelt wurden, wurde weder kurzfristig (Tag 10 der Therapie) noch langfristig (mindestens 12 Monate Nachbeobachtung) bei Prüfung der Cochleafunktion (250–12000 Hz) ein Unterschied zwischen Einmalgabe und Mehrfachgabe festgestellt. Tinnitus trat bei je einem Patienten nach Einmalgabe und Mehrfachgabe auf. Als Ursache wurde eine zu schnelle Infusion von Tobramycin vermutet [41].

Kinder

In der Metaanalyse von Knoderer et al. [36] standen für die Auswertung

der Ototoxizität acht Studien zur Verfügung. Die Cochleafunktion wurde mittels Audiometrie zu Beginn der Behandlung und zu unterschiedlichen Zeiten nach der Therapie (bis zwei Monate nach Entlassung) gemessen. Die Audiometrie wurde jedoch nur bei 57 % der Kinder (171 von 300) mit Einmalgabe und bei 56 % der Patienten (83 von 147) mit traditioneller Mehrfachgabe durchgeführt. Eine Ototoxizität wurde insgesamt bei 4,1 % und 2,4 % der Kinder nach Einmalgabe bzw. traditioneller Mehrfachgabe festgestellt. Wegen der kleinen Patientenzahlen (besonders nach Mehrfachgabe) sind diese Ergebnisse schwer zu interpretieren.

In den von Contopoulos-Ioannidis et al. [15] ausgewerteten Studien wurde in 13 von 24 Studien die Cochleafunktion mittels Tonaudiometrie, akustisch evozierten Hirnstammpotenzialen oder otoakustischen Emissionen untersucht. Die Vestibularfunktion wurde meist klinisch geprüft. Die Hörtests fielen nach Einmalgabe bei 2,3 % der Kinder (10 von 436) und nach Mehrfachgabe bei 2,0 % der Patienten (8 von 406) pathologisch aus. Die Risk-Ratio war 1,06 ($p = 0,92$). Die Subgruppen-Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede. Eine Störung der Vestibularfunktion konnte klinisch bei 209 Kindern (Einmalgabe) bzw. bei 206 Patienten (Mehrfachgabe) nicht dokumentiert werden.

Die Ototoxizität der Aminoglykoside scheint bei Kindern nach Einmalgabe nicht größer zu sein als nach Mehrfachgabe. Weitere Studien mit einer längeren Nachbeobachtung sind aber notwendig, um eine zuverlässige Aussage machen zu können.

Das Therapieregime der Einmalgabe

Dosierung

Die Einmalgabe wird heute in vielen Kliniken praktiziert. Weitgehende Einigkeit besteht darüber, dass die Aminoglykoside am besten über 15 bis 30 Minuten infundiert werden sollten. Kein Konsens besteht dagegen über die Dosierung der Aminoglykoside. Um das

Tab. 3. Dosierung von Gentamicin und Tobramycin bei Einmalgabe [nach 57]

Alter	Tagesdosis [mg/kg KG]
Neugeborene	3–3,5
4 Wochen bis 9 Jahre	7,5
10–29 Jahre	6
30–60 Jahre	5
> 60 Jahre	4

angestrebte Ziel von 12 mg/l für den Serumspitzenspiegel bzw. von 80 mg/h/l für AUC zu erreichen, wird für die Einmalgabe von Gentamicin und Tobramycin die in **Tabelle 3** angegebene Tagesdosis empfohlen. Für Amikacin wird eine Tagesdosis von mindestens 20 mg/kg Körpergewicht angeraten [57].

Bei Neugeborenen ist unterdessen die Pharmakokinetik der Aminoglykoside nach Einmalgabe gut untersucht [siehe bei 57]. Unter Berücksichtigung der reduzierten Nierenclearance, des erhöhten Verteilungsvolumens und der verlängerten Halbwertszeit sollte die Dosis für Neu- und Frühgeborene entsprechend dem Reifegrad variiert werden, um C_{max} -Werte von 8 bis 10 mg/l zu erzielen [14, 59]. Die Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie gibt für diese Altersgruppe für Gentamicin und Tobramycin folgende Dosierung an: initial 5 mg/kg KG, nach 12 Stunden 1 x 3,5 mg/kg KG täglich für Kinder mit < 30 Schwangerschaftswochen. Für Kinder mit > 30 Schwangerschaftswochen werden 1 x 3,5 mg/kg KG bei verkürztem Dosierungsintervall genannt, d. h., bei Einmalgabe wäre die Dosis entsprechend zu erhöhen [19].

Bei deutlichem Unter- oder Übergewicht und bei einer Nierenfunktionsstörung sollte die Tagesdosis angepasst werden. Bei Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung wird am besten das Dosierungsintervall verlängert. Das Intervall darf allerdings nicht zu lang werden, weil dann die unwirksame Periode zu groß werden könnte. Die Alternative wäre eine Reduktion der Einzeldosis oder eine Kombination beider Möglichkeiten.

Weiterhin wird bei allen Patienten mit erhöhtem Verteilungsvolumen (s. Abschnitt: Pharmakokinetische Eigen-

schaften) eine höhere Dosierung angeraten. Zu dieser Gruppe zählen insbesondere Patienten mit zystischer Fibrose, da bei ihnen neben dem Verteilungsvolumen auch die Clearance erhöht ist.

Drug-Monitoring

Das Monitoring der Serumkonzentrationen von Aminoglykosiden hat das Ziel, sowohl exzessive Spitzenkonzentrationen als auch subtherapeutische Konzentrationen zu vermeiden und damit toxischen Wirkungen vorzubeugen bzw. die angestrebte klinische Wirkung zu sichern. Wegen der hohen individuellen Variabilität des Verteilungsvolumens, die auch bei Einmalgabe zu beobachten ist, sollten Serumkonzentrationen am besten bei allen mit Aminoglykosiden behandelten Patienten bestimmt werden. Diese Forderung ist jedoch in der Praxis kaum zu realisieren.

Allgemein gefordert wird die Serumspiegelkontrolle bei Patienten mit Risikofaktoren für eine erhöhte Toxizität. Hierzu zählen unter anderem:

- Nierenfunktionsstörungen
- Früh- und Neugeborene und alte Patienten
- Erwartete Therapiedauer von mehr als 7 bis 10 Tagen und/oder Gabe einer hohen Tagesdosis (zystische Fibrose)
- Gleichzeitige Verabreichung anderer nephro- oder ototoxischer Medikamente oder eine Aminoglykosid-Therapie innerhalb der letzten sechs Wochen vor Beginn der erneuten Gabe des Aminoglykosids
- Krankheiten mit beträchtlich verändertem Verteilungsvolumen (zystische Fibrose, ausgedehnte Verbrennungen etc.)

Bei Patienten ohne Risikofaktoren kann bei Einmalgabe auf ein Drug-Monitoring verzichtet werden. Bei traditioneller Mehrfachgabe sollte dagegen möglichst bei allen Patienten der Serumspitzenpiegel 30 bis 60 Minuten nach Ende der 3. Gabe bestimmt werden, um subtherapeutischen Konzentrationen entgegensteuern zu können.

Die Prinzipien des Drug-Monitorings bei Einmalgabe sind dieselben wie bei Mehrfachgabe. Es gibt jedoch keinen Konsens, wie und wann Serumkonzentrationen gemessen werden sollten. Die hierzulande übliche Bestimmung der Talspiegel vor Gabe der (2. oder) 3. Dosis ist nicht immer ausreichend. Ein Talspiegel von ca. 2 mg/l besagt, dass die Clearance reduziert ist. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion werden Talspiegel um 0,5 mg/l erwartet. Daher sollten auch als therapeutische Zielbereiche Talspiegel unter 1,0 mg/l für Gentamicin, Tobramycin und Netilmicin bzw. unter 5 mg/l für Amikacin angestrebt werden.

Aussagekräftiger ist ein Drug-Monitoring, das erlaubt, die Serumkonzentrationskurve mittels Nomogramm oder Computerprogramm zu berechnen. Dafür haben sich für die Einmalgabe drei Methoden in verschiedenen Varianten durchgesetzt [57]. Die erste Methode ist einfach und kostengünstig. Sie erfordert die Entnahme einer Serumprobe zwischen 6 und 14 h nach der Infusion [47, 48, 95]. Der Nachteil dieser Methode besteht darin, dass keine Spitzenspiegel ermittelt und damit keine subtherapeutischen Konzentrationen erfasst werden, d. h., für Patienten mit einem erhöhten Verteilungsvolumen ist diese Methode nur bedingt geeignet [62].

Die zweite Methode beruht auf zwei Blutentnahmen, 0,5 bis 1 und 6 bis 14 h nach der Infusion. Mit den beiden Serumwerten lässt sich der AUC-Wert berechnen. Als Zielbereich gelten 80 mg/h/l und ein virtueller Spitzenspiegel von 12 mg/l für eine Dosierung von 5 bis 7 mg/kg/Tag als Einmalgabe [5, 9]. Vergleichsweise werden hierzulande bei Einmalgabe (extrapolierte) Spitzenspiegel von 15 bis 20 mg/l für Gentamicin und Tobramycin, mindestens 20 mg/l für Netilmicin und ca. 60 mg/l für Amikacin angestrebt.

Die dritte Methode ist die Bayes-Simulation, die auf mehreren Serumproben basiert und mit der das Therapieregime individuell gestaltet werden kann. Der Nutzeffekt dieser Methode ist noch nicht bewiesen [20, 27].

Pharmakoökonomie

Die Einmalgabe der Aminoglykoside bietet den Vorteil, Patienten auch ambulant mit Aminoglykosiden zu behandeln (Harnwegsinfektion, zystische Fibrose etc.) und in der Klinik ökonomischer zu arbeiten. Die Arbeitskosten sowie die Kosten für Materialien und Drug-Monitoring sind bei Einmalgabe niedriger als bei der traditionellen Mehrfachgabe. Mehrere Autoren haben bei Kindern und Erwachsenen eine Kostenreduktion um 30 bis 50 % zugunsten der Einmalgabe errechnet [10, 13, 49]. Eine zusammenfassende Darstellung der pharmakoökonomischen Vorteile der Einmalgabe der Aminoglykoside kann in einer Übersicht nachgelesen werden [50].

Außerdem wird bei der traditionellen Mehrfachgabe von vielen Autoren ein routinemäßiges Drug-Monitoring gefordert, um subtherapeutische Serumspiegel zu vermeiden. Dagegen ist bei Einmalgabe ein routinemäßiges Drug-Monitoring nicht notwendig (s. o.). So lagen beispielsweise in einer Studie mit Neugeborenen bei Einmalgabe 93 % der Gentamicin-Werte im Zielbereich von 5 bis 10 bzw. <2 mg/l im Vergleich zu 57 % bei Mehrfachgabe [56], und bei Erwachsenen mit zystischer Fibrose musste die Tobramycin-Dosis bei keinem von 30 Patienten mit Einmalgabe angepasst werden, dagegen war eine Korrektur 7-mal bei 19 Patienten mit Applikation von drei Einzeldosen/Tag notwendig [63].

Indikationen

Als Monotherapie ist die Einmalgabe der Aminoglykoside bei Kindern mit unkomplizierter Harnwegsinfektion [12] und möglicherweise auch bei Patienten mit pulmonaler Exazerbation der zystischen Fibrose [41] indiziert.

In Kombination mit einem Beta-Lactam-Antibiotikum oder einem anderen effektiven Antibiotikum kann die Einmalgabe für Kinder einschließlich Früh- und Neugeborenen und für Erwachsene mit mittelschweren und schweren Infektionen durch gramnegative Bakterien

einschließlich *P. aeruginosa* angeraten werden. Auch Kinder und Erwachsene mit Neutropenie und Fieber infolge einer bakteriellen Infektion oder mit pulmonaler Exazerbation bei zystischer Fibrose sind eine Indikation für die Einmalgabe der Aminoglykoside.

Wegen fehlender oder unzureichender Studien kann die Einmalgabe für Patienten mit Endokarditis nicht empfohlen werden. Ob die Einmalgabe bei Patienten mit schweren Verbrennungen und anderen Krankheiten mit deutlich veränderter Pharmakokinetik der Aminoglykoside sinnvoll ist, ist Gegenstand der Diskussion. In den meisten Studien waren solche Patienten ausgeschlossen. Dennoch dürfte die Einmalgabe auch bei einem großen Teil dieser Patienten, vor allem denen mit einem erhöhten Verteilungsvolumen, sinnvoll sein, weil gerade bei ihnen bei Aufteilung der Tagesdosis in zwei bis drei Einzelgaben häufig subtherapeutische Serumspiegel der Aminoglykoside nachweisbar sind.

Schlussfolgerungen

Die Grundlage für die Umstellung der Aminoglykosid-Therapie von der mehrfach täglichen Gabe (Mehrfachgabe) auf eine einmal tägliche Gabe (Einmalgabe) waren In-vitro-Untersuchungen und tierexperimentelle Studien. Nachfolgend konnten zahlreiche klinische Studien die Vorteilhaftigkeit dieses Konzepts auch für die Anwendung am Menschen bestätigen.

Die Einmalgabe von Aminoglykosiden reduziert das Risiko für subtherapeutische Konzentrationen.

Nach den Ergebnissen der Metaanalysen ist die Einmalgabe bei *Erwachsenen* mindestens ebenso wirksam wie die traditionelle Mehrfachgabe und die Toxizität ist nicht höher als nach Mehrfachgabe. Bei Patienten mit Endokarditis wird derzeit von der Einmalgabe immer noch abgeraten.

Auch bei *Kindern* ist die Einmalgabe von Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin und Amikacin zusammen mit einem Beta-Lactam-Antibiotikum oder einem gegen *Pseudomonas* wirksamen Antibiotikum bei schweren Infektionen ein-

schließlich Sepsis durch gramnegative Bakterien sowie bei Kindern mit Neutropenie und Fieber geeignet. Die Nephrotoxizität scheint nach Einmalgabe nicht größer als nach Mehrfachgabe zu sein. Die Ototoxizität der Aminoglykoside nach Einmalgabe kann noch nicht endgültig beurteilt werden. Die cochleare Toxizität scheint aber nach Einmalgabe nicht höher als nach Mehrfachgabe zu sein.

Bei Vorliegen von Risikofaktoren (lange Behandlungsdauer, Nierenfunktionsstörung, etc.) ist ein Drug-Monitoring anzuraten. Bei Patienten ohne Risikofaktoren kann nach Einmalgabe auf ein Drug-Monitoring verzichtet werden. Bei traditioneller Mehrfachgabe ist wegen der individuell unterschiedlichen Serumkonzentrationen gegebenenfalls die Bestimmung des Serumspiegels 30 bis 60 Minuten nach Ende der 3. Gabe sinnvoll, um subtherapeutischen Konzentrationen entgegensteuern zu können.

Aufgrund der Ergebnisse der klinischen Studien über Wirksamkeit und Verträglichkeit und der zusätzlichen ökonomischen Vorteile, wie beispielsweise Einsparung von Arbeitszeit und Materialkosten, sollte das Therapieregime der täglichen Einmalgabe mehr Beachtung finden.

Literatur

1. Ali MZ, Goetz MB. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997;24:796–809.
2. Bailey TC, Little JR, Littenberg B, Reichley RM, et al. A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997;24:786–95.
3. Bamonte F, Dionisotti S, Gamba M, Ongini E, et al. Relation of dosing regimen to aminoglycoside ototoxicity: evaluation of auditory damage in the guinea pig. *Chemotherapy* 1990;36:41–50.
4. Barclay ML, Begg EJ, Hickling KG. What is the evidence for once-daily aminoglycoside therapy. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:32–48.
5. Barclay ML, Begg EJ, Duffull SB, Buttimore RC. Experience of once-daily aminoglycoside dosing using a target area under the time concentration curve. *Aust N Z J Med* 1995;25:230–5.
6. Barza M, Ionnidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminogly-

- cosides: a meta-analysis. *Br Med J* 1996;312:338–44.
7. Beauchamp D, Labrecque G. Aminoglycoside nephrotoxicity: do time and frequency of administration matter? *Curr Opin Crit Care* 2001;7:401–8.
8. Begg EJ, Peddie BA, Chambers ST, Boswell DR. Comparison of Gentamicin dosing regimens using an in vitro model. *J Antimicrob Chemother* 1992;29:427–33.
9. Begg EJ, Barclay ML, Duffull SB. A suggested approach to once-daily aminoglycoside dosing. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:605–9.
10. Belliveau PP, Nivolau DP, Nightingale CH, Quintiliani R. Once-daily gentamicin: experience in one hundred and eighteen patients with postpartum endometritis. *J Infect Dis Pharmacother* 1995;1:11–8.
11. Bennett WM, Plamp CE, Gilbert DN, Parker RA, et al. The influence of dosage regimen on experimental gentamicin nephrotoxicity: dissociation of peak serum levels from renal failure. *J Infect Dis* 1979;140:576–80.
12. Carapetis JR, Jaquier AL, Buttery JP, Starr M, et al. Randomized, controlled trial comparing once daily and three times daily gentamicin in children with urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:240–6.
13. Charnas R, Luthi AR, Ruch W. Once daily ceftriaxone plus amikacin vs. three times daily ceftazidime plus amikacin for treatment of febrile neutropenic children with cancer. Writing committee for the collaboration on antimicrobial treatment of febrile neutropenia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:346–53.
14. Chattopadhyay B. Newborns and gentamicin: how much and how often. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:13–6.
15. Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, Ioannidis JP. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2004;114:111–8.
16. Daikos GL, Jackson GG, Lolans VT, Livermore DM. Adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics from first-exposure down-regulation. *J Infect Dis* 1990;162:414–20.
17. Daikos GL, Lolans VT, Jackson GG. First-exposure adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics in vivo with meaning for optimal clinical use. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:117–23.
18. De Broe ME, et al. Influence of dosage schedule on renal cortical accumulation of amikacin and tobramycin in man. *J Antimicrob Chemother* 1991;27(Suppl C):41–7.
19. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie. Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. München: Futuramed-Verlag, 2003:893–905.
20. Duffull SB, Kirkpatrick CMJ, Begg EJ. Comparison of two bayesian approaches to dose-individualization for once-daily aminoglycoside regimens. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:125–5.
21. Elhanan K, Siplovich L, Raz R. Gentamicin once-daily versus thrice-daily in children. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:327–32.
22. Fantin B, Ebert S, Leggett J. Factors affecting duration of in-vivo postantibiotic effect for

- aminoglycosides against gram-negative bacilli. *J Antimicrob Chemother* 1991;27:829–36.
23. Ferriols-Lisart R, Alos-Alminana M. Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53:1141–50.
 24. Frame PT, Phair JP, Watanakunakorn C, Bannister TW. Pharmacologic factors associated with gentamicin nephrotoxicity in rabbits. *J Infect Dis* 1977;135:952–6.
 25. Freeman CD, Strayer AH. Mega-analysis of meta-analysis: an examination of meta-analysis with an emphasis on once-daily aminoglycoside comparative trials. *Pharmacotherapy* 1996;16:1093–1102.
 26. Galloe AM, Graudal N, Christensen HR, Kampmann JP. Aminoglycosides: single or multiple daily dosing? A meta-analysis on efficacy and safety. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;48:39–43.
 27. Garrelts JC. Exploration of once-daily dosing of aminoglycosides through bayesian simulation. *Pharmacotherapy* 1996;16:286–94.
 28. Gatell JM, Ferran F, Araujo V, Bonet M, et al. Univariate and multivariate analyses of risk factors predisposing to auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1383–7.
 29. Gerber AU, Vastola AP, Brandel J, Craig WA. Selection of aminoglycoside-resistant variants of *Pseudomonas aeruginosa* in an in vivo model. *J Infect Dis* 1982;146:691–7.
 30. Giuliano RA, Verpooten GA, Verbist L, Wedeen RP, et al. In vivo uptake kinetics of aminoglycosides in the kidney cortex of rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;236:470–5.
 31. Govaerts PJ, Claes J, Van De Heyning PH, Jorens PG, et al. Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Toxicol Lett* 1990;52:227–51.
 32. Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;124:717–25.
 33. Hatala R, Dinh TT, Cook DJ. Single daily dosing of aminoglycosides in immunocompromised adults: a systematic review. *Clin Infect Dis* 1997;24:810–5.
 34. Hoog de M, Zanten van BA, Hop WC, Overbosch E, et al. Newborn hearing screening: tobramycin and vancomycin are not risk factors for hearing loss. *J Pediatr* 2003;142:41–6.
 35. Kale-Pradhan PB, et al. Once-daily aminoglycosides: A meta-analysis of non-neutropenic and neutropenic adults. *J Pharmacy Technol* 1998;14:22–9.
 36. Knoderer CA, Everett JA, Buss WF. Clinical issues surrounding once-daily aminoglycoside dosing in children. *Pharmacotherapy* 2003;23:44–56.
 37. Kraus DM, Pai MP, Rodvold KA. Efficacy and tolerability of extended-interval aminoglycoside administration in pediatric patients. *Pediatr Drugs* 2002;4:469–84.
 38. Krivoy N, Postovsky S, Elhasid R, Weyl Ben Arush M. Pharmacokinetic analysis of amikacin twice and single daily dosage in immunocompromised pediatric children. *Infection* 1998;26:396–8.
 39. LeBrun M, Grenier L, Gourde P, Bergeron M, et al. Effectiveness and toxicity of gentamicin in an experimental model of pyelonephritis: effect of the time of administration. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1020–6.
 40. Livingston JC, Llata E, Rinehart E, et al. Gentamicin and clindamycin therapy in postpartum endometritis: The efficacy of daily dosing versus dosing every 8 hours. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:149–52.
 41. Master V, Roberts GW, Coulthard KP, et al. Efficacy of once-daily tobramycin monotherapy for acute pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmomol* 2001;31:367–76.
 42. Mattie H, Craig WA, Pechère JC. Determinants of efficacy and toxicity of aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother* 1989;24:281–93.
 43. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. *Am J Med* 1984;77:657–62.
 44. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative bacteraemia. *J Infect Dis* 1984;149:443–8.
 45. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987;155:93–9.
 46. Munchhof WJ, Grayson ML, Turnidge JD. A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:645–63.
 47. Nicolau D, Quintiliani R, Nightingale CH. Once-daily aminoglycosides. *Conn Med* 1992;56:561–3.
 48. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, et al. Experience with once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:650–5.
 49. Nicolau DP, Wu AHB, Finocchiaro S, Udeh E, et al. Once-daily aminoglycoside dosing: impact on requests and costs for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 1996;18:263–6.
 50. Parker SE, Davey PG. Once-daily aminoglycoside administration in gram-negative sepsis. Economic and practical aspects. *Pharmacoeconomics* 1995;7:393–402.
 51. Postovsky S, Weyl Ben Arush M, Kassis E, Elhasid R, et al. Pharmacokinetic analysis of gentamicin thrice and single daily dosage in pediatric cancer patients. *Pediatr Hematol Oncol* 1997;14:547–54.
 52. Prins JM, Koopmans RP, Buller HR, Kuijper EJ, et al. Easier monitoring of aminoglycosides therapy with once-daily dosing schedules. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:531–5.
 53. Prins JM, Weverling GJ, van Ketel RJ, Speelman P. Circadian variations in serum levels and the renal toxicity of aminoglycosides in patients. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:106–11.
 54. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing ML, et al. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1549–55.
 55. Tan K, Bunn H. Once daily versus multiple daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. Issue 1. Update Software. Oxford: The Cochrane Library, 2003.
 56. Thureen PJ, Reiter PD, Gresores A, Stolpman NM, et al. Once- versus twice-daily gentamicin dosing in neonates 34 weeks' gestation: cost-effectiveness analyses. *Pediatrics* 1999;103:594–8.
 57. Turnidge J. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Dis Clin N Am* 2003;17:503–28.
 58. Verpooten GA, Giuliano RA, Verbist L, Eestermans G, et al. Once-daily dosing decreases renal accumulation of gentamicin and netilmicin. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45:22–7.
 59. Vervelde MLL, Rademaker CM, Krediet TG, Fleer A, et al. Population pharmacokinetics of gentamicin in preterm neonates: evaluation of a once-daily dosage regimen. *Ther Drug Monit* 1999;21:514–9.
 60. Vogelmann B, Gudmundsson S, Turnidge J, Leggett J, et al. In vivo post-antibiotic effect in a thigh infection in neutropenic mice. *J Infect Dis* 1988;157:287–98.
 61. Vogelmann B, Gudmundsson S, Leggett J, Turnidge J, et al. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *J Infect Dis* 1988;158:831–47.
 62. Wallace AW, Jones M, Bertino JS. Evaluation of four once-daily aminoglycoside dosing nomograms. *Pharmacother* 2002; 22: 1077–83.
 63. Whitehead A, Conway SP, Etherington C, Caldwell NA, et al. Once-daily tobramycin in the treatment of adult patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002;19:303–9.
 64. Zelenitsky SA, Silverman RE, Duckworth H, Harding GKM. A prospective, randomized, double-blind study of single high dose versus multiple standard dose gentamicin both in combination with metronidazole for colorectal surgical prophylaxis. *J Hosp Infect* 2000;46:135–40.

Chinolon-induzierte Tendopathien

Kasra Shakeri-Nejad, Mehdi Shakibaei und Ralf Stahlmann, Berlin

Chinolone zählen auf Grund ihres breiten Wirkungsspektrums, ihrer oralen Bioverfügbarkeit und der guten Verträglichkeit zu den am häufigsten eingesetzten antibakteriellen Substanzen. Eine ungewöhnliche Nebenwirkung der Chinolone sind ihre toxischen Wirkungen auf den juvenilen Gelenkknorpel und Sehnen. Arthropathien bei Jungtieren stellen die bekannteste Manifestationsform dieser unerwünschten Effekte dar; sie wurden bisher mit allen Chinolonen bei mehreren Spezies beobachtet. Aufgrund dieses chondrotoxischen Potenzials sind Chinolone im Kindesalter, während der Wachstumsphase im Jugendalter sowie während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert, wobei die klinische Relevanz dieser tierexperimentellen Befunde noch weitestgehend ungeklärt ist [46].

Eine weitere Form der unerwünschten Chinolon-Wirkung auf das Bindegewebe sind die Tendopathien. Bereits vor mehr als zwei Jahrzehnten beschrieben Bailey et al. erstmalig Patienten, die nach Nierentransplantation unter der Therapie mit Norfloxacin eine Tendinitis entwickelten [2]. 1991 wurden die ersten Fälle von Fluorchinolon-assoziierten Rupturen von Sehnen berichtet, an nähernd 1 000 Fälle von Fluorchinolon-induzierter Tendinitis wurden bis 1997 an die French Drug Surveillance Agency übermittelt. Seither ist über zahlreiche Patienten in Form von einzelnen Fallberichten berichtet worden, darüber hinaus liegen einige wenige größere Studien vor. Hier soll zunächst eine aktuelle Kasuistik wiedergegeben werden, an die sich eine kurze Darstellung der anatomischen und physiologischen Grundlagen der Sehne anschließt, um schließlich eine ausführliche Zusammenfassung der bisher bekannten klinischen Daten zu diesem Thema zu präsentieren.

Arzneimitteltherapie 2005;23:122–9.

Kasuistik

Burkhardt und Kollegen berichteten über eine 65-jährige Patientin mit einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung und anamnestisch seit mehr als 30 Jahren im Herbst und Winter rezidivierend auftretenden Exazerbationen, die mit Antibiotika und systemischen Glucocorticoiden behandelt wurden. Ihre Dauermedikation bestand aus Fluticason, Salmeterol, Montelukast, Theophyllin und Prednisolon in einer Dosierung von 10 mg/Tag. Bei ihrer ersten ambulanten Vorstellung klagte die Patientin über schwere Dyspnoe und Husten mit eitrigem Auswurf. Lungenfunktionstests zeigten eine ausgeprägte Obstruktion der kleinen Atemwege und eine Überblähung der Lungen. Eine Pneumonie konnte mit Hilfe einer Röntgenaufnahme des Thorax ausgeschlossen

werden. Auf der Basis dieser Befunde wurde die Diagnose einer durch eine akute Atemwegsinfektion provozierten Exazerbation der bekannten COPD gestellt und eine antibiotische Therapie mit Levofloxacin 500 mg/Tag p. o. eingeleitet. Drei Tage später stellte sich die Patientin wegen umschriebener Schmerzen im Insertionsbereich der rechten Achillessehne vor, die sich bei lokalem Druck und bei Dorsalextension des Fußes verstärkten. Die sonographische Untersuchung wies auf eine akute Tendinitis der Achillessehne hin. Die antibiotische Behandlung wurde daraufhin auf Amoxicillin und Clavulansäure umgestellt. Zehn Tage später bildeten sich die Sehnenbeschwerden vollständig zurück und die Atemwegsinfektion zeigte eine deutliche Besserung. Zwei Jahre nach diesem Ereignis wurde die Patientin

wegen einer infektiös bedingten Exazerbation ihrer Lungenerkrankung mit 400 mg Moxifloxacin täglich oral antibiotisch behandelt. Erneut stellten sich nach zwei Tagen Zeichen einer Tendinitis, diesmal im Insertionsbereich des rechten M. brachioradialis ein, die sich trotz Abbruch der Chinolon-Therapie, Ruhigstellung des rechten Arms und

Prof. Dr. Ralf Stahlmann, Dr. Kasra Shakeri-Nejad, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Abteilung Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Garystraße 5, 14195 Berlin

Prof. Dr. Mehdi Shakibaei, Institut für Anatomie, Abteilung Muskuloskelettales System, Ludwig-Maximilians-Universität München, Pettenkoferstr. 11, 80336 München und Abteilung Zell- und Neurobiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Garystraße 5, 14195 Berlin

lokaler antiphlogistischer Therapie erst nach fünf Wochen zurückbildeten [5]. Dieser Fallbericht ist in mehrfacher Hinsicht bemerkenswert. Zunächst scheint bei der Patientin eine *besondere Disposition* vorzuliegen, welche sie für diese Art der unerwünschten Wirkung besonders empfindlich macht. Darauf wird weiter unten detaillierter eingegangen. Des Weiteren zeigt der Bericht, dass nicht nur die *Achillessehnen*, sondern auch *andere Sehnen* betroffen sein können. Von Interesse ist auch die Tatsache, dass *zwei verschiedene Chinolone* eine ähnliche Symptomatik jeweils innerhalb weniger Tage ausgelöst haben.

Anatomische und physiologische Besonderheiten der Sehnen

Bei der Beurteilung der pathologischen Veränderungen ist es zunächst sinnvoll, die Besonderheiten und in vieler Hinsicht extremen Eigenschaften, durch die sich das Sehngewebe auszeichnet, zu betrachten.

Sehnen dienen der Übertragung der Muskelkraft auf Knochen und ermöglichen damit die Bewegungen der Gelenke (**Abb. 1**). Sie bestehen zu einem großen Teil aus *Kollagen* (hauptsächlich Typ-I-Kollagen) und *Elastin*, die gemeinsam mit der Grundsubstanz und anorganischen Komponenten die extrazelluläre Matrix bilden. Dabei stellt das Kollagen 65 bis 80 % und das Elastin 1 bis 2 % der Trockenmasse der Sehnen. Die Grundsubstanz, welche die Kollagen-Fasern umgibt, besteht aus Proteoglykanen, Glykosaminoglyka-

nen, strukturellen Glykoproteinen und einer Vielzahl kleinerer Moleküle. Die wasserbindende Kapazität dieses hydrophilen Gels trägt wesentlich zur Optimierung der biomechanischen Eigenschaften (Elastizität) der Sehne bei. Ferner spielt die Grundsubstanz eine bedeutende Rolle bei der Stabilisation der Kollagenstrukturen, der Aufrechterhaltung der ionischen Homöostase sowie der Kollagen-Fibrillenbildung. Zu den anorganischen Komponenten, die etwa 0,2 % der Trockenmasse ausmachen, gehören Calcium, Magnesium, Mangan, Kobalt, Kupfer, Zink, Nickel, Lithium, Fluor, Phosphor und Silizium. Sie sind für die Entwicklung und den Stoffwechsel der Sehnen von grundlegender Bedeutung.

Die Matrixbestandteile werden von *Fibroblasten* und *Fibrozyten*, den *Tendoblasten* und *Tendozyten* gebildet, die zwischen den Kollagen-Fasern angeordnet sind und eine strenge hierarchische Organisationsstruktur aufweisen. Sie machen etwa 90 bis 95 % der zellulären Elemente der Sehne aus.

Die von Tendozyten gebildeten löslichen *Tropokollagen*-Moleküle vernetzen sich durch Ausbildung von Querbrücken zu unlöslichen *Kollagen*-Molekülen, welche anschließend zu *Mikrofibrillen* und schließlich zu elektronenmikroskopisch erkennbaren *Kollagen-Fibrillen* aggregieren (\varnothing 30–130 nm). Ein Bündel Kollagen-Fibrillen bildet die Kollagen-Faser als kleinste lichtmikroskopisch sichtbare Grundeinheit der Sehne (\varnothing 5–300 μ m). Hierbei zeigen die Kollagen-Fibrillen eine komplexe dreidimensionale Ultrastruktur mit longitudinaler,

transversaler, horizontaler und spiralförmiger Anordnung (**Abb. 1**).

Eine zarte Bindegewebsschicht umgibt diese Kollagen-Faser und bindet mehrere Kollagen-Fasern aneinander. Ein Bündel von Kollagen-Fasern bildet ein *primäres Faserbündel (Subfaszikel)*, welches sich in einer Gruppe von 3 bis 12 Subfaszikeln zu einem *sekundären Faserbündel (Faszikel)* zusammenschließt. Eine Gruppe sekundärer Faserbündel formiert sich schließlich zu einem *tertiären Faserbündel* mit einem Durchmesser von 1 bis 3 mm. Mehrere Faserbündel schließen sich spiralförmig zu einer *Sehne* zusammen. Die komplexe Makro- und Mikrostruktur der Sehnen ermöglicht es, die während der verschiedenen Phasen des Bewegungsablaufs auftretenden Zug-, Scher- und Rotationskräfte sowie die von außen einwirkenden Stöße zu kompensieren [17].

Die Hüllen aus mehr oder weniger lockerem Bindegewebe halten die verschiedenen Formen der Fibrillenbündel und die Gesamtsehne zusammen und stabilisieren sie, bauen die Sehne in Abhängigkeit von den jeweiligen Erfordernissen in die Umgebung ein, ermöglichen so die Versorgung mit Nerven und Blutgefäßen, den Abfluss der Lymphe und lassen eine Verschieblichkeit zu [1, 4, 50].

Die Hüllen innerhalb und direkt auf den Faszikeln (Endo- und Peritenon) bestehen aus locker gepackten, unregelmäßig, scherengitterartig oder sogar zirkulär verlaufenden dünnen Fibrillen. Auch die chemische Zusammensetzung unterscheidet sich von dem eigentlichen Sehngewebe aus parallel verlaufenden dicken Kollagen-Typ-I-Fibrillen. Nach immunmorphologischen Erkenntnissen enthalten die Hüllen auch Kollagen-Fibrillen vom Typ III und Typ VI sowie Proteoglykane. Genauere biochemische Untersuchungen fehlen wegen der Schwierigkeiten bei der Isolierung des Materials [36, 57].

Das *Epitenon*, die Hülle um die Gesamtsehne, unterscheidet sich nur quantitativ vom Endo- und Peritenon im Inneren der Sehne. Es ist meist dicker und enthält mehr gebündelte, aber immer noch

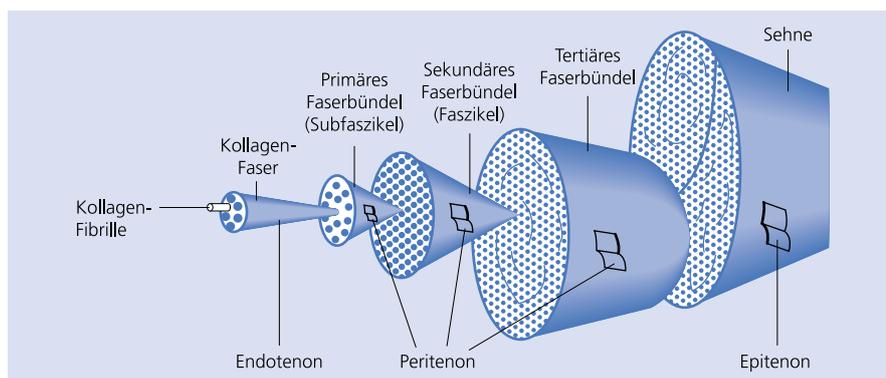


Abb. 1. Sehnenstruktur [mod. nach 17]

dünne Fibrillen. Elastische Strukturen kommen ebenfalls vor. Die chemische Zusammensetzung ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Das Vorkommen von Kollagen Typ III kann biochemisch nachgewiesen werden. Der Verlauf der Fibrillen wechselt von regellos über zirkulär bis gitterförmig und longitudinal. Auch die Dicke dieser Schicht und ihre Textur variiert bei den verschiedenen Sehnen und auch in Abhängigkeit von der Spezies [14, 30, 31, 49].

Der Durchmesser der Kollagen-Fibrillen, der beim Erwachsenen je nach Sehnentyp und -belastung zwischen 30 und 130 nm schwankt, ist altersabhängig. Während viele Gewebe und Organe zur Geburt ihre endgültigen Fibrillendicken aufweisen, ist dieser Zustand bei der Sehne des Menschen erst sechs bis zwölf Monate nach der Geburt erreicht, also etwa zum Funktionsbeginn der Sehne [26, 33, 34]. Da die endgültigen Werte sich bereits kurz vor Funktionsbeginn ausgebildet haben, kann die Belastung nicht der regulierende Faktor sein. Bei graphischer Darstellung der durchschnittlichen Fibrillendurchmesser in Abhängigkeit vom Alter zeigen sich typische Verläufe. Anfangs steigt die Kurve bis etwa sechs bis zwölf Monate nach der Geburt an (Bildungsperiode) und verläuft dann horizontal (Funktionsperiode), um ab einem Alter von 55 Jahren wieder abzufallen (Altersperiode).

Die *Vaskularisation* der Sehnen ist im Unterschied zu praktisch allen anderen Geweben des Organismus und auch der benachbarten Muskeln und Knochen nur gering ausgebildet. Eine allgemeingültige Beschreibung des Gefäßverlaufs in allen Sehnen ist fast unmöglich. Zu groß sind die Unterschiede in Form, Größe, Länge, Dicke und im Verhalten der äußeren Hüllen bei den verschiedenen Sehnen und Spezies [22]. Dennoch lassen sich einige Grundeigenschaften der Blutversorgung von Sehnen erkennen. In der Sehne selbst hängen die Versorgungsverhältnisse von der Existenz einer synovialen Sehnenscheide oder aber nur eines einfachen Paratenon ohne Verschiebeschichten ab. Die Verschiebeschichten mit synovialer Auskleidung verhindern weitgehend ein Ein-

Tab. 1. Klassifikation der Tendopathien [mod. nach 56]

Klasse 0	Normale Sehne, charakteristische fibröse Struktur, klare Abgrenzbarkeit vom umliegenden Gewebe
Klasse I	Verdickung der Sehne
Klasse II	Verdickung der Sehne, longitudinale und zentrale strukturelle Signalveränderungen; Erhöhtes Risiko für Rupturen bei deutlichen horizontalen Signalveränderungen, insbesondere, wenn diese die Oberfläche der Sehne erreichen
Klasse III	Ödem im Peritendineum
Klasse IV	Partielle oder komplette Ruptur

dringen von Gefäßen an diesen Stellen. Hier ist deshalb die Zahl der zuführenden Gefäße sehr gering oder sie fehlen völlig [7]. Sind in diesen Abschnitten Gefäße vorhanden, so entstammen sie aus longitudinalen Gefäßen auf und in der Sehne, die ober- oder unterhalb der synovialen Sehnenscheiden in die Sehne eingetreten sind. In den Abschnitten mit einem einfachen Paratenon ohne synovialer Scheide verläuft in dieser bindegewebigen Schicht ein Gefäßnetz, das ein longitudinales System über angeordnet segmental angeordnete Gefäße auf der Sehnenoberfläche speist. Von hier aus dringen Anastomosen, die die Fibrillenbündel, besonders die Faszikel, umfassen, in die Sehne ein und stellen Verbindungen mit einem tiefen, longitudinalen System her. An manchen Stellen ist dieses Versorgungssegel auf einen umschriebenen Punkt in Form eines Kabels konzentriert (*Vinculum*). Von diesem Ort der Einstrahlung werden die entfernteren Regionen durch längere longitudinale Gefäße erreicht [3].

Die Zonen der Muskel-Sehnen-Übergänge und der Insertion werden vom Muskel oder vom Periost her versorgt. Diese Zonen sind relativ schmal; die Zahl der Anastomosen mit den Gefäßen der eigentlichen Sehne ist gering oder sie fehlen vollständig.

Angiographische und histologische Untersuchungen von Besonderheiten der Blutversorgung von Achillessehnen an zwölf menschlichen Achillessehnen post mortem zeigte, dass die Blutversorgung der Sehne im Wesentlichen von drei Ausgangspunkten erfolgt:

1. Vom Muskel-Sehnen-Übergang
2. Aus periostalen Gefäßen der Insertionszone
3. Über das Paratenon (hauptsächlich A. tibialis posterior)

Histologische Untersuchungen zeigten eine nur mäßige Blutversorgung über die gesamte Länge der Achillessehne ohne wesentliche regionale Unterschiede. Auch der in der Mehrzahl der Fälle bei Rupturen betroffene Bereich 2 bis 6 cm über der Insertionsstelle zeigt im Verhältnis zwischen der Anzahl der Gefäße und der Querschnittsfläche der Sehne gegenüber anderen Bereichen kaum Unterschiede [1].

Insgesamt handelt es sich bei den Sehnen um ein *kaum vaskularisiertes, Bradytrophes Gewebe*, welches Konzentrationsveränderungen von funktionell bedeutsamen Matrixbestandteilen kaum oder nur sehr langsam kompensieren kann.

Klinische Daten

Tendopathien können als toxische Wirkung von Chinolonen vorkommen, darüber hinaus können sie aber vielfältige andere Ursachen haben. Tendopathien lassen sich kernspintomographisch in verschiedene Stadien einteilen (**Tab. 1**).

Klinisch zeigen sich zunächst entzündliche Ödeme, welche die Symptome einer Venenthrombose imitieren können. Im weiteren Verlauf zeigt die Sehne eine zunehmende Schwellung und Schmerzhaftigkeit, wobei in etwa der Hälfte der Fälle die Symptome beidseitig auftreten. Bei Ausbleiben geeigneter therapeutischer Maßnahmen kann es schließlich zur Sehnenruptur kommen. Die klinischen Symptome können über mehrere Wochen bis Monate persistieren und zu ausgeprägten funktionellen Einschränkungen führen [16]. Aus der klinischen Symptomatik allein lässt sich nicht erkennen, ob eine Chinolon-Therapie als Ursache angesehen werden muss.



Abb. 2. Magnetresonanztomographie des rechten Unterschenkels/Fußes mit angrenzenden Gelenkstrukturen – sagittales Schnittbild, T1-gewichtet. Subtotale Ruptur der Achillessehne unbekannter Ursache. Laterale Anteile lassen sich per continuitatem verfolgen. Begleitendes subkutanes, dorsal betontes Weichteilödem und -hämatom. (Mit freundlicher Genehmigung durch Dr. med. M.-C. Dulce, Facharzt für Radiologie, Berlin)

In einer Zusammenstellung von mehr als 400 Fällen stand die Behandlung mit Ofloxacin, Norfloxacin, Ciprofloxacin und Pefloxacin in Zusammenhang mit Tendinitis und Sehnenruptur. Besorgniserregend ist die Tatsache, dass Achillessehnenrupturen offenbar auch

noch mehrere Monate *nach Beendigung der Therapie* auftreten können. Dadurch wird die Beurteilung der Kausalitätsbeziehung wesentlich erschwert [27]. Neben den eindeutigen Berichten über Chinolon-induzierte Tendopathien bei einzelnen Patienten, gibt es auch Veröffentlichungen, in denen ein entsprechender Zusammenhang nicht gefunden wurde. Das Naval Medical Center in San Diego konnte zum Beispiel bei einer Untersuchung von 2122 mit Ciprofloxacin behandelten Patienten keinen einzigen Fall einer Achillessehnenruptur feststellen. Leider wurden die Ergebnisse lediglich in einem kurzen Bericht zusammengestellt und enthalten keine Details zur verabreichten Ciprofloxacin-Dosis, zum Alter der Patienten oder Begleiterkrankungen [43]. Vereinzelt Fallberichte deuten darauf hin, dass neben der Achillessehne auch *andere Sehnen* Ziel der tendotoxischen Wirkung von Chinolonen sein können. Als Beispiel hierfür kann der Fallbericht eines 37-jährigen Mannes mit Spontanruptur des Ligamentum patellae unter Freizeitsportbelastung herangezogen werden. Die Spontanruptur ereignete sich einen Monat nach Beendigung einer dreiwöchigen Therapie mit Ciprofloxacin [32]. Im Falle eines 54-jährigen Mannes kam es zwei Monate nach einer 10-wöchigen Therapie einer

rezidivierenden Prostatitis mit Ciprofloxacin (500 mg zweimal täglich) bei leichten Dehnübungen zur Ruptur der Subscapularissehne mit umschriebenen Schmerzen im Bereich der vorderen Schulter. Kernspintomographische Untersuchungen erbrachten den Nachweis einer partiellen Ruptur der Subscapularissehne [6].

Die erste umfangreichere Studie an einer Gesamtpopulation von 11 000 antibiotisch behandelten Patienten identifizierte vier Fälle von Tendinitis bei 418 mit Ofloxacin behandelten Patienten und deutete damit an, dass das Risiko für Sehenschädigungen wahrscheinlich höher ist, als bisher vermutet wurde. Für die drei Chinolone Norfloxacin, Ciprofloxacin und Ofloxacin wurde das relative Risiko für das Auftreten einer Achillestendinitis mit dem relativen Risiko nach Behandlung mit anderen antibiotisch wirksamen Substanzen (Vergleichssubstanzen) verglichen. Die Achillestendinitis zeigte ein relatives Risiko von 10,1 (95 %-Konfidenzintervall (KI): 2,2–46,0) für Ofloxacin, jedoch ohne signifikant erhöhtes Risiko für Ciprofloxacin (relatives Risiko: 2,8; 95 %-KI: 0,3–25,2) oder Norfloxacin (**Abb. 3**). Unter den 1 030 Patienten, denen Norfloxacin verschrieben wurde, konnte kein Fall von Achillestendinitis identifiziert werden [53].

Die Autoren lieferten in einer weiteren Studie detaillierte Informationen über 42 spontan berichtete Fälle Fluorchinolon-assoziiierter Sehenschädigungen einschließlich zehn Fällen von Achillessehnenrupturen. 16 Fälle wurden mit der Gabe von Ofloxacin, 13 mit der von Ciprofloxacin, acht mit der Gabe von Norfloxacin und fünf Fälle mit der Gabe von Pefloxacin in Zusammenhang gebracht. Es zeigte sich eine Betonung des männlichen Geschlechts und das mittlere Alter der Patienten lag bei 68 Jahren. In den meisten Berichten war die Achillessehne betroffen, wobei 57 % der Patienten eine beidseitige Tendinitis aufwiesen. Die Latenzzeit vom Beginn der Therapie bis zum Auftreten der ersten Symptome reichte von einem Tag bis zu fünf Monaten mit einem Medianwert von sechs Tagen [54].

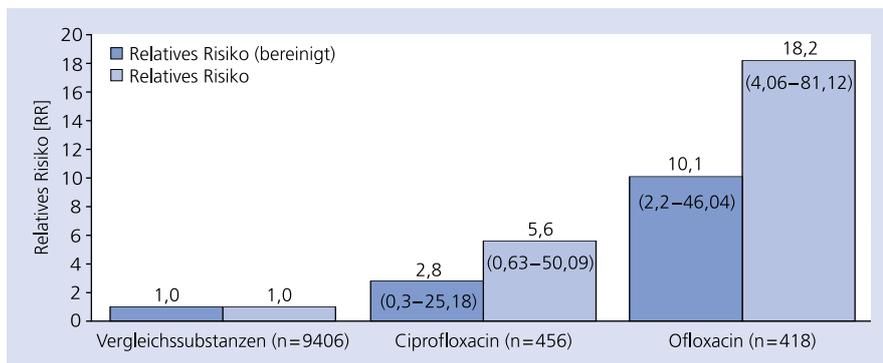


Abb. 3. Relatives Risiko (RR) für Achillestendinitis durch Fluorchinolone im Vergleich mit anderen Antibiotika. Die 95 %-Konfidenzintervalle sind in Klammern angegeben [mod. nach 53].

Das relative Risiko (RR) berechnet sich aus dem Quotienten der Inzidenzdichten zwischen den Fluorchinolon-Gruppen und der Vergleichsgruppe: $RR_{\text{Ciprofloxacin}} = \text{Inzidenzdichte Ciprofloxacin} / \text{Inzidenzdichte Vergleichsgruppe}$

Diese relativen Risiken stellen jedoch ein epidemiologisch gesehen vorläufiges Bild dar, da die einzelnen Gruppen bezüglich begleitender bekannter Risikofaktoren wie Patientenalter und -geschlecht sowie begleitender Glucocorticoid-Einnahme inhomogen waren. Die störenden Einflüsse dieser Risikofaktoren wurden rechnerisch eliminiert und das Ergebnis als statistisch bereinigtes relatives Risiko dargestellt.

Risikofaktoren für Tendopathien

Einer der wichtigsten Aspekte in Bezug auf Chinolon-induzierte Tendopathien ist die Identifikation und Einschätzung von begleitenden Risikofaktoren für diese seltene und ungewöhnliche unerwünschte Wirkung. Zur tatsächlichen Relevanz der diskutierten Risikofaktoren bestehen noch viele Unklarheiten. Hauptbezugsquellen für Informationen hierzu sind Fallberichte, Zusammenstellungen von zuständigen Behörden oder vereinzelt auch retrospektive Studien, die nur einige ältere Substanzen erfassen.

Als bisherige Risikofaktoren gelten ein Alter über 60 Jahre, langjährige Glucocorticoid-Therapie sowie chronische Nierenerkrankungen. Bei einer Kausalitätsabschätzung muss allerdings bedacht werden, dass spontane Sehnenrupturen bei Hämodialyse-Patienten, insbesondere bei schlecht eingestelltem Hyperparathyreoidismus, auch ohne Chinolon-Einfluss auftreten können [13].

Weitergehende Erkenntnisse lieferte eine im Jahr 2003 publizierte, groß angelegte retrospektive Fall-Kontroll-Studie zu Chinolon-induzierten Achillessehnenrupturen über den Zeitraum von 1988 bis 1998 [52]. Die Studie basierte auf Informationen aus der „General Practice Research Database“, die digitale medizinische Informationen über etwa 8 Mio. Einwohner Großbritanniens enthält. Die Datenbank wurde täglich durch die Hausärzte (General Practitioners, GP) über spezielle Computersysteme mit neuen Patienteninformationen gespeist. Nach gründlicher Durchsicht der Datenbank erfüllten schließlich 1 367 Fälle die Einschlusskriterien.

Das Risiko wurde als Odds-Ratio (OR) angegeben. Die OR für Achillessehnenrupturen lag bei

- 4,3 (95 %-KI: 2,4–7,8) für laufende Therapien (Rupturereignis während der Therapie bis einen Monat nach Abschluss der Therapie),
- 2,4 (95 %-KI: 1,5–3,7) für kürzlich erfolgte Therapien (Rupturereignis innerhalb von 30 bis 180 Tagen nach Abschluss der Therapie) und

- 1,4 (95 %-KI: 0,9–2,1) für zurückliegende Therapien mit Fluorchinolonen (Rupturereignis innerhalb von 6 bis 18 Monaten nach Abschluss der Therapie).

Für Patienten zwischen

- 60 und 79 Jahren lag die OR für Achillessehnenrupturen bei 6,4 (95 %-KI: 3,0–13,7), für Patienten
- ab 80 Jahren sogar bei 20,4 (95 %-KI: 4,6–90,1).

Die OR bei Patienten älter als 60 Jahre lag für die laufende Therapie bei

- 28,4 (95 %-KI: 7,0–115,3) mit Ofloxacin,
- 3,6 (95 %-KI: 1,4–9,1) mit Ciprofloxacin und
- 14,2 (95 %-KI: 1,6–128,6) mit Norfloxacin.

Nach dieser Auswertung lassen sich 2 bis 6 % aller Achillessehnenrupturen bei Patienten älter als 60 Jahre auf Chinolone zurückführen. Das Risiko erhöht sich bei begleitender Therapie mit *Glucocorticoiden* [52].

Die Studie diente auch zur weiteren Identifikation und genaueren Einschätzung prädisponierender Risikofaktoren. Die in der Literatur beschriebenen prädisponierenden Voraussetzungen für Tendopathien umfassen die in **Tabelle 2** aufgeführten Risikofaktoren.

Es wird angenommen, dass Patienten mit anamnestisch bekannter Chinolon-induzierter Tendopathie einem höheren Risiko ausgesetzt sind, bei Chinolon-Therapie erneut eine Tendopathie zu entwickeln. Aussagekräftige klinische Daten zu diesem möglichen Risikofaktor liegen bislang nicht vor, doch weisen Kasuistiken, wie sie eingangs beschrieben wurden, darauf hin.

Ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung von Achillessehnenrupturen in jüngeren Lebensjahren ist sicherlich sportliche Betätigung, insbesondere in Freizeitsportarten, die plötzliche Beschleunigungen und Sprünge beinhalten [15, 20, 55].

In zahlreichen Studien hatte sich bereits die gleichzeitige Therapie mit Chinolonen und Glucocorticoiden als relativ risikoreich herausgestellt. In der Untersuchung von Van der Linden et al. war die orale Glucocorticoid-Einnahme nicht

Tab. 2. Mögliche prädisponierende Risikofaktoren für die Entstehung von Tendopathien [* zitiert nach 52]

Pharmakokinetische Faktoren
Hohe Bioverfügbarkeit des Chinolons
Lange Halbwertszeit des Chinolons
Verminderte renale Elimination des Chinolons
Individuelle Faktoren
Alter über 60 Jahre [51, 52]
Männliches Geschlecht [52]
Sportliche Betätigung [15, 20, 55]
Erhöhter Parathormonspiegel im Serum (Magnesiummangel)
Bekannte Tendopathie nach Chinolon-Therapie
Nierenerkrankungen
Zustand nach Nierentransplantation [9]
Hämodialyse [13]
Sekundärer Hyperparathyreoidismus [13]
Weitere prädisponierende Erkrankungen und Faktoren
Rheumatoide Arthritis [19, 24]
Osteoarthritis*
Gicht*
Systemischer Lupus erythematoses [8]
Spondylitis ankylosans*
Psoriatische Arthritis*
Polymyalgia rheumatica*
Reiter-Syndrom*
Colitis ulcerosa*
Morbus Crohn*
Diabetes mellitus [10]
Übergewicht [51]
Chronische Glucocorticoid-Einnahme [23, 51]

nur ein wichtiger unabhängiger Risikofaktor, sondern erhöhte unter laufender oder erst kürzlich abgeschlossener Therapie mit Chinolonen (Rupturereignis während der Therapie bis einen Monat nach Abschluss der Therapie) das Risiko für Achillessehnenrupturen bei Patienten >60 Jahre signifikant. Die angepasste OR für Achillessehnenbeschädigungen lag bei laufender oder erst kürzlich abgeschlossener Therapie mit Chinolonen ohne begleitende Glucocorticoid-Einnahme bei 5,3 (95 %-KI: 1,8–15,2) und mit im gleichen Zeitraum durchgeführter Glucocorticoid-Einnahme bei 17,5 (95 %-KI: 5,0–60,9) (**Tab. 3**). Bei Achillessehnenbeschädigungen unter laufender oder kürzlich erfolgter

Tab. 3. Odds-Ratio für Achillessehenschädigungen bei oraler Glucocorticoid-Therapie mit und ohne begleitende Chinolon-Gabe in Abhängigkeit vom Expositionszeitraum [mod. nach 52]

Therapie	Odds-Ratio (95 %-KI)
Kein Chinolon, kein Glucocorticoid (n = 9406)	1
Nur Chinolon	5,3 (1,8–15,2)
Chinolon und Glucocorticoid	17,5 (5,0–60,9)

Chinolon-Exposition lag die angepasste OR unter ebenfalls kürzlich erfolgter (mehr als einen Monat, aber weniger als sechs Monate zurückliegender) Glucocorticoid-Einnahme bei 18,4 (95 %-KI: 1,4–240,2).

Weitere unabhängige Risikofaktoren für Achillessehnenrupturen waren Osteoarthritis, entzündliche Gelenkerkrankungen und Gicht. Weiterhin zeigten, bestätigend zu den Angaben in zahlreichen Fallberichten, Patienten unter Dialyse oder nach Nierentransplantation, Diabetes mellitus und fettleibige Patienten ein erhöhtes Risiko für Achillessehnenrupturen [8–10, 13, 20, 24, 51].

In der Auswertung der Patientendaten aus Großbritannien war der Einsatz von Chinolonen unabhängig verbunden mit einem erhöhten Risiko für Achillessehnenrupturen. Dieser Effekt zeigte sich jedoch signifikant nur bei Personen über 60 Jahren und insbesondere bei Patienten mit begleitender Glucocorticoid-Einnahme [52]. Diese Daten bestätigen die Ergebnisse von bereits veröffentlichten Fallserien, Fallberichten und einer Fall-Kontroll-Studie, die zu der Annahme kamen, dass ein Alter > 60 Jahre und begleitende Glucocorticoid-Einnahme als Risikofaktoren für Chinolon-induzierte Sehnenstörungen einzuschätzen sind [16, 11, 27, 51].

Im Vergleich der einzelnen Chinolone fand sich das höchste Risiko für Achillessehnenrupturen bei Verwendung von *Ofloxacin*. Die Daten stimmen somit mit den Daten aus früheren Studien [53], Fallserien [27], Fallberichten [28, 58] und toxikologischen Untersuchungen am Tier [18] überein, die zeigten, dass *Ofloxacin* und *Pefloxacin* (heute nicht mehr üblich) mit einem höheren Risiko für Sehnenstörungen behaftet waren als andere Chinolone.

Angaben über die Inzidenz von Achillessehnenrupturen variieren zwar zwischen den einzelnen Studien, beschreiben jedoch eine deutliche Zunahme in den letzten Jahrzehnten und zeigen hierbei eine *zweigipflige Altersverteilung* [21, 25]. Der erste Gipfel zeigt sich im Alter zwischen 30 und 40 Jahren. Diese Rupturen der Achillessehne entstehen in erster Linie durch sportliche Betätigung. Der zweite Inzidenzgipfel liegt im Alter zwischen 70 und 80 Jahren. Diese Rupturen sind in aller Regel nicht durch sportliche Belastung bedingt. Eine Chinolon-Therapie stellt bei dieser Altersgruppe eine wichtige Ursache dar [52].

Mechanismus

Der genaue Pathomechanismus der Chinolon-induzierten Tendopathie ist bisher noch weitgehend ungeklärt. Verschiedene Ansätze wurden in den letzten Jahren verfolgt, eine endgültige Klärung steht jedoch noch aus. Ergebnisse aus unserem Labor deuten darauf hin, dass die Bildung von Chelatkomplexen der Chinolone mit *Magnesium*- oder anderen zweiwertigen Kationen ein bedeutender initialer Faktor bei der Entstehung von toxischen Effekten am Bindegewebe sein könnte [47, 48]. In der Folge kommt es zu einer signifikanten Reduktion des funktionell verfügbaren Magnesiums, die im bradytrophen, nicht vaskularisierten Sehngewebe kaum kompensiert werden kann. Bei Reduktion der frei verfügbaren Magnesiumionen unter einen kritischen Wert kommt es vermutlich zu einer vermehrten Bildung von freien Radikalen, die wichtige Proteinstrukturen der Matrix oxidativ schädigen können [12, 29, 44]. Weiterhin kommt es durch die Chelatisierung der Magnesiumionen zur Beeinflussung von Chondrozyten-Matrix-In-

teraktionen, die über kationenabhängige Integrin-Rezeptoren des β_1 -Subtyps vermittelt werden.

Die sehenschädigenden Effekte konnten im Tierexperiment bei gleichzeitiger Applikation von Chinolonen und dem NO-Synthase-Inhibitor *N-Nitro-L-Arginin-Methylester* reduziert werden. *Phenidon* (1-Phenyl-3-pyrazolidinon) und 2-(12-Hydroxydodeca-5,10-diyndyl)3,5,6-trimethyl-1,4-benzchinon (AA861) verringerten bei gleichzeitiger Applikation ebenfalls die Wirkungen auf die Sehnen. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Substanzen mit Wirkung auf die NO-Synthase oder die 5-Lipoxygenase potentiell die tendotoxischen Wirkungen der Fluorchinolone verändern können [18].

Eine Gruppe französischer Toxikologen konnte in einer Untersuchung der Effekte von *Pefloxacin* auf Proteoglykan- und Kollagenstrukturen in der Matrix der Achillessehne bei Nagern überzeugend belegen, dass Chinolon-induzierter *oxidativer Stress* für den tendotoxischen Mechanismus durch Störung des Proteoglykan-Aufbaus und Oxidation von Kollagenstrukturen eine wesentliche Rolle spielt. Die Veränderungen der Proteoglykan-Synthese zeigten einen biphasischen Charakter mit einer initialen Hemmung der Synthese, gefolgt von einer Reparaturphase. *Pefloxacin*-Exposition über mehrere Tage führte zu oxidativer Schädigung am Typ-I-Kollagen, vergleichbar mit den Veränderungen bei experimentellen Ischämie- und Reperfusionmodellen an Sehnen. Die oxidative Schädigung konnte bei begleitender Applikation von *N-Acetylcystein* verhindert werden [45].

Ultrastrukturelle Veränderungen ließen sich in Tendozyten nach Exposition sowohl juveniler als auch ausgewachsener Ratten mit Chinolonen beobachten. Typische ultrastrukturelle Veränderungen nach Chinolon-Exposition sind eine verminderte Produktion von Bestandteilen der extrazellulären Matrix, ausgeprägte Vakuolenbildung, Deformierung und Schwellung der Zellorganellen, insbesondere der Mitochondrien, des endoplasmatischen Retikulums und der Golgi-Apparate sowie eine Reduktion des

Euchromatinanteils im Zellkern. Diese Effekte waren unter magnesiumarmer Diät der Versuchstiere besonders ausgeprägt. Dies legt die Vermutung nahe, dass für die Tendopathie ähnliche pathophysiologische Mechanismen eine Rolle spielen, wie sie bereits für die Arthropathie beschrieben worden sind [37]. Ähnliche ultrastrukturelle Veränderungen konnten in Zellkulturen von humanen Tendozyten beobachtet werden. Dabei besteht für den Ausprägungsgrad der ultrastrukturellen Veränderungen eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung [35].

In den Achillessehnen Chinolon-exponierter adulter Ratten zeigten sich charakteristische histopathologische Veränderungen bereits bei niedrigen Dosierungen. Die Tendozyten lösten sich von der Matrix und zeigten degenerative Veränderungen wie multiple zytoplasmatische Vakuolen und große Vesikel als Zeichen der Funktionsstörung und Schwellung von Zellorganellen (Mitochondrien, endoplasmatisches Retikulum). Als weitere Befunde zeigten sich eine Abnahme des Fibrillendurchmessers und eine Zunahme des Abstands zwischen den einzelnen Kollagen-Fibrillen wie aus den elektronenmikroskopischen Aufnahmen der **Abbildungen 5a und 5b** ersichtlich ist [38–42]. Es ist bemerkenswert, dass diese Veränderungen im Tierexperiment noch bis zu zwölf Wochen nach der Gabe einer einzelnen Dosis des Chinolons nachweisbar waren.

An der Entstehung der ultrastrukturellen Veränderungen in der extrazellulären Matrix sind offenbar unter anderem auch Veränderungen der *Matrix-Metalloproteinasen* (MMP) beteiligt, die durch Chinolone in ihrer Aktivität eingeschränkt werden. Schließlich gibt es aus In-vitro-Studien mit Tendozyten vom Menschen Hinweise auf die Induktion von Apoptose bereits durch niedrige Konzentrationen von Ciprofloxacin oder Levofloxacin [35]. Weitere tierexperimentelle und Patienten-basierte Studien sind notwendig, um die Risiken einer Tendopathie als Folge einer Chinolon-Behandlung genauer zu charakterisieren. Insbesondere

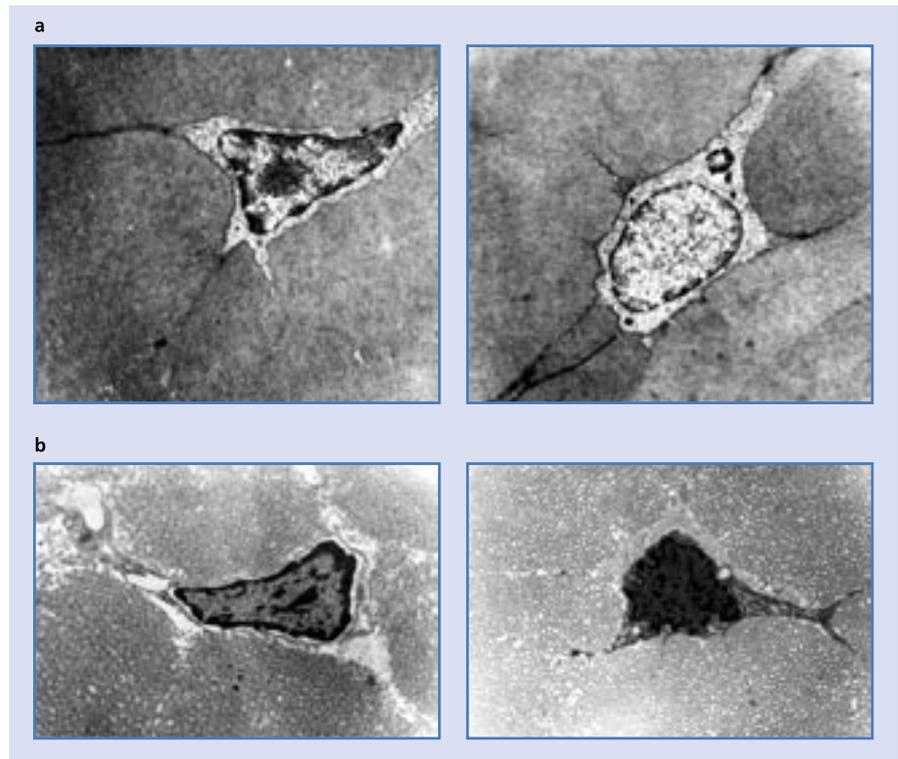


Abb. 5a. Elektronenmikroskopische Aufnahme von Tendozyten aus der Achillessehne einer Ratte (Kontrolle)

Typisches Erscheinungsbild mit langen zytoplasmatischen Fortsätzen und spindelförmigem Zellkörper. Der hohe Anteil von aktivem Euchromatin im Zellkern und die ausgeprägte Bildung von Matrixkomponenten sprechen für eine ungestörte Zellfunktion.

Abb. 5b. Elektronenmikroskopische Aufnahme von Tendozyten aus der Achillessehne einer Ratte drei Monate nach einmaliger Behandlung mit 100 mg/kg Fleroxacin.

Typisch sind die ultrastrukturellen Veränderungen im Sinne einer verminderten Produktion von Bestandteilen der extrazellulären Matrix mit Abnahme des Fibrillendurchmessers und einer Zunahme des Abstands zwischen den einzelnen Kollagen-Fibrillen, ausgeprägter Vakuolenbildung sowie einer Reduktion des Euchromatinanteils im Zellkern.

re scheint es geboten, die Effekte einer kombinierten Gabe eines Chinolons mit einem Glucocorticoid tierexperimentell zu untersuchen. Nur wenn die zusätzlichen Risikofaktoren, die während einer Chinolon-Therapie zu einer Tendopathie führen, bekannt sind, könnten besonders gefährdete Patienten von einer Chinolon-Behandlung ausgenommen werden und die Therapie von Infektionen mit Chinolonen sicherer gestaltet werden.

Literatur

1. Ahmed IM, Lagopoulos M, McConnell P, Soames RW, et al. Blood supply of achilles tendon. *J Orthop Res* 1998;16:591–6.
2. Bailey RR, Kirk JA, Peddie BA. Norfloxacin induced rheumatic disease. *N Z Med J* 1983;96:590.
3. Beckham C, Greenlee TK Jr. Chick vincula: elastic structures with a check-rein mechanism. *J Anat* 1975;119:295–308.

4. Brockis JC. The blood supply of the flexor and extensor tendons of the fingers in man. *J Bone Joint Surg Br* 1953;35:131–8.
5. Burkhardt O, Köhnlein T, Pap T, Welte T. Recurrent tendinitis after treatment with two different fluoroquinolones. *Scand J Infect Dis* 2004;36:315–6.
6. Casparian JM, Luchi M, Moffat RE, Hinthorn D. Quinolones and tendon ruptures. *South Med J* 2000;93:488–91.
7. Chaplin DM. The vascular anatomy within normal tendons, divided tendons, free tendon grafts and pedicle tendon grafts in rabbits. A microradiographic study. *J Bone Joint Surg Br* 1973;55:369–89.
8. Cronin ME. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:99–116.
9. Donck JB, Segaert MF, Vanrenterghem YF. Fluoroquinolones and achillestendinopathy in renal transplant recipients. *Transplantation* 1994;54:736–7.
10. Grant WP, Sullivan R, Sonenshine DE, et al. Electron microscopic investigation of the effects of diabetes mellitus on the achilles tendon. *J Foot Ankle Surg* 1997;36:272–8.
11. Hayem G, Carbon C. A reappraisal of quinolone tolerability: The experience of their

- musculoskeletal adverse effects. *Drug Saf* 1995;13:338–42.
12. Hayem G, Petit PX, Levacher M, Gaudin C, et al. Cytofluorometric analysis of chondrotoxicity of fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:243–7.
 13. Jones H, Kjellstrand CM. Spontaneous tendon ruptures in patients on chronic dialysis. *Am J Kidn Dis* 1996;28:861–6.
 14. Jozsa L, Kannus P, Balini JB, Reffy A. Three-dimensional ultrastructure of human tendons. *Acta Anat* 1991;142:306–12.
 15. Jozsa I, Kvist M, Ballint BJ, et al. The role of recreational sport activity in achilles tendon rupture: A clinical, pathoanatomical and sociological study of 292 cases. *Am J Sports Med* 1989;17:338–43.
 16. Kahn MF, Hayem G. Tendons and fluoroquinolones. Unresolved issues. *Rev Rhum* 1997;64:437–9.
 17. Kannus P, Scand J. Structure of the tendon connective tissue. *Med Sci Sports* 2000;10:312–20.
 18. Kashida Y, Kato M. Characterization of fluoroquinolone-induced achilles tendon toxicity in rats: Comparison of toxicities of 10 fluoroquinolones and effects of anti-inflammatory compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2389–93.
 19. Lauzon C, Carette S, Mathon G. Multiple tendon rupture at unusual sites in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987;14:369–71.
 20. Leppilahti J, Orava S. Total achilles tendon rupture: A review. *Sports Med* 1998;25:79–100.
 21. Leppilahti J, Puranen J, Orava S. Incidence of achilles tendon rupture. *Acta Orthop Scand* 1996;67:277–9.
 22. Lindsay WK, Thompson HG. Digital flexor tendons: An experimental study. I. The significance of each component of the flexor mechanism in tendon healing. *Brit J Plastic Surg* 1960;12:289.
 23. Mahler F, Fritschy D. Partial and complete ruptures of the achilles tendon and local corticosteroid injections. *Br J Sports Med* 1992;26:7–14.
 24. Matsumoto K, Hukuda S, Nishioka J, Asajima S. Rupture of the achilles tendon in rheumatoid arthritis with histologic evidence of enthesitis: A case report. *Clin Orthop* 1992;280:235–40.
 25. Moller A, Astron M, Westlin N. Increasing incidence of achilles tendon rupture. *Acta Orthop Scand* 1996;67:479–81.
 26. Pahlke G. Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Interzellularsubstanz des menschlichen Sehngewebes. *Z Zellforsch* 1954;39:421–30.
 27. Pierfitte C, Royer RJ. Tendon disorders with fluoroquinolones. *Therapie* 1996;51:419–20.
 28. Ribard P, Audisio F, Kahn MF, De Bandt M, et al. Seven achilles tendinitis including 3 complicated by rupture during fluoroquinolone therapy. *J Rheumatol* 1992;19:1479–81.
 29. Rock E, Astier C, Lab C, Malpuech C, et al. Magnesium deficiency in rats induces a rise in plasma nitric oxide. *Magnes Res* 1995;8:37–42.
 30. Rowe RW. The structure of rat tail tendon. *Connect Tissue Res* 1985;14:9–20.
 31. Rowe RW. The structure of rat tail tendon fascicles. *Connect Tissue Res* 1985;14:21–30.
 32. Saint F, Gueguen G, Biserte J, Fontaine C, et al. Rupture of the patellar ligament one month after treatment with fluoroquinolone. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2000;86:495–7.
 33. Schwarz W. Fibrillogenese und Bildung der elastischen Fasern. *Arch Biol (Liege)* 1964;75:369–96.
 34. Schwarz W. Heutige Vorstellung über die ultramikroskopische Struktur des Bindegewebes. In: Hauss WH, Losse H (Hrsg.). *Struktur und Stoffwechsel des Bindegewebes*. Stuttgart: Georg Thieme-Verlag, 1960:106–19.
 35. Sendzik J, Shakibaei M, Schäfer-Korting M, Stahlmann R. Fluoroquinolones induce apoptosis in cultures of human tendon cells. 2005 (submitted).
 36. Senga K, Kobayashi M, Hattori H, Yasue K, et al. Type VI collagen in mouse masseter tendon, from osseous attachment to myotendinous junction. *Anat Rec* 1995;243:294–302.
 37. Shakibaei M, Pfister K, Schwabe R, Vormann J, et al. Ultrastructure of achilles tendons of rats treated with ofloxacin and fed a normal or magnesium-deficient diet. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:261–6.
 38. Shakibaei M, Baumann-Wilschke I, Stahlmann R. Quinolone-induced changes in achilles tendons from rats persist for several months. *J Antimicrob Chemother* 2001;47(Suppl S1): Poster P130.
 39. Shakibaei M, deSouza P, van Sickle D, Stahlmann R. Biochemical changes in achilles tendon from juvenile dogs after treatment with ciprofloxacin or feeding a magnesium-deficient diet. *Arch Toxicol* 2001;75:369–74.
 40. Shakibaei M, Kappel EM, Baumann-Wilschke I, Stahlmann R. Effects of BMS-284756, ofloxacin and ciprofloxacin on the ultrastructure of achilles tendon in juvenile rats. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society of Microbiology, Washington DC, USA, 2001: Abstract 1662.
 41. Shakibaei M, Stahlmann R. Ultrastructure of achilles tendon from rats after treatment with fleroxacin. *Arch Toxicol* 2001;75:97–102.
 42. Shakibaei M, Stahlmann R. Ultrastructural changes induced by the des-F(6)-quinolone garenoxacin (BMS-284756) and two fluoroquinolones in achilles tendon from immature rats. *Arch Toxicol* 2003;77:521–6.
 43. Shinohara YT, Tasker SA, Wallace MR, Couch KE, et al. What is the risk of achilles tendon rupture with ciprofloxacin? *J Rheumatol* 1997;24:238–9.
 44. Simonin MA, Gegout-Pottie P, Minn A, Gillet P, et al. Proteoglycan and collagen biochemical variations during fluoroquinolone-induced chondrotoxicity in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2915–21.
 45. Simonin MA, Gegout-Pottie P, Minn A, Gillet P, et al. Pefloxacin-induced achilles tendon toxicity in rodents: Biochemical changes in proteoglycan synthesis and oxidative damage to collagen. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:867–72.
 46. Stahlmann R. Effects on connective tissue structures. In: Hooper DC, Rubinstein E (eds.). *Quinolone antimicrobial agents*. 3rd edition. Washington D.C.: ASM Press, 2003: 441–9.
 47. Stahlmann R, Förster C, Shakibaei M, Vormann J, et al. Magnesium deficiency induces joint cartilage lesions in juvenile rats which are identical with quinolone-induced arthropathy. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2013–8.
 48. Stahlmann R, Kühner S, Shakibaei M, Flores J, et al. Effects of magnesium deficiency on joint cartilage in immature beagle dogs: Immunohistochemistry, electron microscopy and mineral concentration. *Arch Toxicol* 2000;73:573–80.
 49. Stocchi R, Leonardi L, Guizzardi S, et al. Ultrastructural aspects of rat tail tendon sheaths. *J Anat* 1985;140:57–67.
 50. Tillmann B. Bewegungsapparat. In: Tillmann B, Töndury G (Hrsg.). *Anatomie des Menschen*. Bd. 1. Stuttgart: Georg Thieme-Verlag, 1987.
 51. Van der Linden PD, Sturkenboom MCJM, Herings RMC, Leufkens HGM, et al. Fluoroquinolones and risk of achilles tendon disorders: Case-control-study. *BMJ* 2002;324:1306–7.
 52. Van der Linden PD, Sturkenboom MCJM, Herings RMC, Leufkens HGM, et al. Increased risk of achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. *Arch Int Med* 2003;163:1801–7.
 53. Van der Linden PD, van de Hei J, Nab HW, Knol A, et al. Achilles tendinitis associated with fluoroquinolones. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:433–7.
 54. Van der Linden PD, van Puijenbroek EP, Feenstra J, Veld BA, et al. Tendon disorders attributed to fluoroquinolones: A study on 42 spontaneous reports in the period 1988 to 1998. *Arthritis Care Res* 2001;45:235–9.
 55. Waterston SW, Malfulli N, Ewen SW. Spontaneous rupture of achilles tendon: Basic science and some aspects of clinical practice. *Br J Sports Med* 1997;31:285–98.
 56. Weinstabl R, Stiskal M, Neuhold A, et al. Classifying calcaneal tendon injury according to MRI findings. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73:683–5.
 57. Yin C, Wayne JS, Jiranek WA, Zuelzer WA. Biochemical and molecular homogeneity in the patellar tendon of immature pig. *J Orthop Res* 1997;15:712–8.
 58. Zabraniecki L, Negrier I, Vergne P, et al. Fluoroquinolone induced tendinopathy: Report of 6 cases. *J Rheumatol* 1996;23:516–20.

Aktuelle Bewertung der Fluorchinolone

Die Expertenkommission der Infektliga: Friedrich Vogel, Hofheim, Kurt G. Naber, Straubing, Dieter Adam, München, Klaus-Friedrich Bodmann, Hildesheim, Cordula Lebert, Nürnberg, Arne Rodloff, Leipzig, Fritz Sörgel, Nürnberg

Beratende Experten: Wolfgang Graninger, Wien, Norbert Lehn, Regensburg, Hannes Wacha, Frankfurt/M., Bernd Wiedemann, Bonn

1998 wurde in einer Konsensuskonferenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG) eine Bewertung der Fluorchinolone durchgeführt, da zu diesem Zeitpunkt neue Substanzen auf den Markt kamen. Die Einteilung erfolgte nach dem klinischen Einsatzgebiet, der Pharmakokinetik, dem antibakteriellen Spektrum und der Verfügbarkeit der Substanzen in die Gruppen I bis IV. Sie wurde im Chemotherapie Journal 1998;7:66–8 publiziert.

In der Zwischenzeit sind verschiedene Fertigarzneimittel vom Markt genommen worden, weitere neue Substanzen zugelassen und Indikationsgebiete erweitert worden, weshalb eine aktuelle Bewertung der Fluorchinolone unter klinischen Anwendungsgesichtspunkten auf der Grundlage der Gruppeneinteilung durch die PEG-Expertengruppe von 1998 sinnvoll erscheint.

Arzneimitteltherapie 2005;23:130–6.

Seit 1998 werden der *Gruppe I* die Fluorchinolone *Norfloxacin* und *Pefloxacin* mit Schwerpunkt auf Harnwegsinfektionen zugeordnet. Pefloxacin ist nicht mehr verfügbar und das Einsatzgebiet von Norfloxacin ist auf die Behandlung von (unkomplizierten) Harnwegsinfektionen, der bakteriellen Enteritis und der Prostatitis beschränkt.

Zur *Gruppe II* zählen systemisch anwendbare Fluorchinolone mit breiterer Indikation wie *Enoxacin*, *Fleroxacin*, *Ofloxacin* und *Ciprofloxacin*. Fleroxacin ist in der Zwischenzeit vom Markt genommen worden. Enoxacin wird im Wesentlichen bei Harnwegsinfektionen eingesetzt und ist nur oral verfügbar. Ofloxacin liegt als Razemat vor. Seine antibakterielle Wirkung beruht ausschließlich auf der linksdrehenden Form (identisch mit Levofloxacin), der rechtsdrehende Anteil belastet hingegen mit zusätzlichen Nebenwirkungen.

Die Hauptindikationen von Ciprofloxacin sind Harnwegsinfektionen, Infektionen der Atemwege, insbesondere

verursacht durch gramnegative Erreger, Haut-, Weichgewebe- sowie Knocheninfektionen und systemische Infektionen bis hin zur Sepsis.

Die Vertreter dieser Gruppe haben eine hohe In-vitro-Aktivität gegen Enterobacteriaceae und *Haemophilus influenzae*. Sie besitzen jedoch nur mittlere oder schwächere antibakterielle Aktivität gegen Staphylokokken, Pneumokokken, Enterokokken und „atypische“ Erreger (z. B. Chlamydien, Mykoplasmen, Legionellen). Die In-vitro-Aktivität gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* ist unterschiedlich und bei Ciprofloxacin am stärksten ausgeprägt.

In die *Gruppe III* sind Fluorchinolone mit verbesserter Aktivität gegen grampositive und „atypische“ Erreger eingeordnet. Hierzu zählten die oral verfügbaren Substanzen *Grepafloxacin* und *Sparfloxacin*, die wegen unerwünschter Wirkungen vom Markt genommen wurden.

Levofloxacin besitzt gegenüber Ofloxacin eine doppelt so hohe antibakte-

rielle Aktivität in vitro und kann daher auch zur Behandlung von Infektionen der Atemwege, auch verursacht durch Pneumokokken, eingesetzt werden. Deshalb wird Levofloxacin der *Gruppe III* zugeordnet. Daneben wird Levofloxacin zur Behandlung von Harnwegs-, Haut- und Weichgewebeeinfektionen eingesetzt. Levofloxacin ist parenteral und oral verfügbar.

In der *Gruppe IV* sind Fluorchinolone mit noch verbesserter Aktivität gegen grampositive und „atypische“ Erreger sowie gegen Anaerobier mit einem breiten Indikationsfeld zusammengefaßt. Hierzu zählten *Trovafloxacin* und *Gatifloxacin*, die mittlerweile vom Markt genommen wurden. Die Pneumokokken-Aktivität von Moxifloxacin

Korrespondenzadressen:

Prof. Dr. Friedrich Vogel, Medizinische Klinik III, Kliniken des Main-Taunus-Kreises, Lindenstr. 10, 65719 Hofheim a. Ts.,
Prof. Dr. Kurt G. Naber, Urologische Klinik, St.-Elisabeth-Str. 23, 94315 Straubing

ist gegenüber den Substanzen in Gruppe III noch verbessert, so dass es zur Behandlung von Infektionen der Atemwege, auch verursacht durch Pneumokokken, eingesetzt werden kann.

Allgemeine Merkmale der Fluorchinolone

Alle zur Zeit klinisch verfügbaren Fluorchinolone sind säurestabil und können daher auch oral gegeben werden. Sie zeichnen sich durch eine gute Bioverfügbarkeit aus, so dass eine sichere Sequenztherapie möglich ist. Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin sind auch in der parenteralen Form im Handel.

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Dosierungsprinzipien

Alle Fluorchinolone verteilen sich extra- und intrazellulär. Deshalb haben sie im Vergleich zu den Beta-Lactamen ein *hohes relatives Verteilungsvolumen* von meist 1 bis 4 l/kg Körpergewicht und zeigen eine *sehr gute Gewebegängigkeit*.

Die *Proteinbindung* der Substanzen liegt mit Ausnahme von Moxifloxacin (etwa 40 %) unter 30 %.

Levofloxacin und Ofloxacin werden ausschließlich renal eliminiert, Enoxacin und Ciprofloxacin werden neben der renalen Ausscheidung auch biliär und transintestinal ausgeschieden. Moxifloxacin wird überwiegend biliär über die Fäzes eliminiert.

Bei den *Halbwertszeiten* gibt es erhebliche Unterschiede (Enoxacin 4 bis 6 Stunden, Ciprofloxacin 3 bis 5 Stunden, Levofloxacin 7 bis 8 Stunden, Moxifloxacin >10 Stunden), die sich in den Empfehlungen zur Applikationshäufigkeit widerspiegeln.

Fluorchinolone weisen eine *konzentrationsabhängige Bakterizidie* auf. Sie sollten deshalb bei systemischen Infektionen so dosiert werden, dass ihre maximale Plasmakonzentration (C_{\max}) und die Gesamtfläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) die minimale Hemmkonzentration (MHK) für

die in Frage kommenden Erreger um einen bestimmten Faktor überschreitet, der sich aus klinischen Studien ergibt. Es konnte nämlich gezeigt werden, dass sowohl das Verhältnis von C_{\max} zur MHK als auch das Verhältnis von AUC zur MHK über den Erfolg einer antibakteriellen Therapie entscheidet.

Nebenwirkungen und Wechselwirkungen

Während der Behandlung mit den seit vielen Jahren im klinischen Einsatz befindlichen Fluorchinolonen treten unerwünschte Wirkungen bei etwa 4 bis 10 % der behandelten Patienten auf.

Bei insgesamt relativ guter Verträglichkeit zeigen Fluorchinolone einige klassenspezifische Nebenwirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit und Diarrhö. Außerdem wurden allergische Reaktionen, zentralnervöse Effekte, wie Schlaflosigkeit, Benommenheit, Kopfschmerz, Verwirrtheit, Depression und Krämpfe, selten auch pseudomembranöse Kolitiden, Hepatitiden sowie Sehnenentzündungen und -rupturen beschrieben. Durch die gleichzeitige Einnahme von Glucocorticoiden scheint das Risiko des Auftretens einer Tendinitis oder Sehnenruptur erhöht zu sein. Bei Patienten mit Sehnenbeschwerden nach früherer Anwendung von Fluorchinolonen ist der Einsatz von Fluorchinolonen kontraindiziert.

Wegen des phototoxischen Potenzials der Fluorchinolone sollte grundsätzlich bei jeder Therapie eine direkte Exposition mit Sonnenlicht (oder UV-Licht aus anderen Quellen) vermieden werden. Die Häufigkeit phototoxischer Nebenwirkungen ist substanzabhängig (siehe jeweilige Fachinformation). Bei einigen Fluorchinolonen kann es im EKG zu Verlängerungen des QT-Intervalls kommen, was zu einem gesteigerten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Torsades de pointe und Tachykardien führen kann. Möglicherweise besteht auch ein additives Risiko bei gleichzeitiger Gabe anderer QT-Zeit-verlängernder Medikamente, wie Antiarrhythmika der Klassen I A und III. Daher sind sol-

che Fluorchinolone bei Patienten, die mit diesen Medikamenten behandelt werden oder bei denen Verlängerungen des QT-Intervalls bekannt sind, kontraindiziert.

Vorsicht geboten ist auch in anderen Situationen, die Herzrhythmusstörungen begünstigen, beispielsweise bei Hypokaliämie oder nach einem Myokardinfarkt.

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass die Gefahr kardialer Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Herzrasen, -stolpern, QT-Zeit-Verlängerung, Vorhofflimmern bei parenteraler Applikation deutlich erhöht ist. Deshalb ist darauf zu achten, dass die *vorgeschriebene Infusionszeit* strikt eingehalten werden muss.

Bei sehr jungen Tieren wurden irreversible Knorpelschäden nach der Anwendung von Fluorchinolonen festgestellt, daher besteht für Kinder im Allgemeinen eine Kontraindikation. Ausgenommen hiervon ist der Einsatz von Ciprofloxacin bei Kindern und Jugendlichen mit Mukoviszidose. Auch bei einer Langzeituntersuchung konnte bei diesen Patienten keine Schädigung des Gelenkknorpels festgestellt werden.

Bei medikamentös eingestellten Diabetikern kann es selten zu einer Veränderung des *Blutzuckerspiegels* kommen.

In seltenen Fällen kann auch nach einmaliger Gabe von Fluorchinolonen psychische Störungen mit *Suizidalität* auftreten.

Eine gleichzeitige orale Gabe von Fluorchinolonen mit Sucralfat, Magnesium-, Calcium-, Aluminium-, Eisen- und Zink-haltigen Arzneimitteln oder Nahrungsmitteln kann die Resorption und damit die AUC und die C_{\max} des Antibiotikums erniedrigen. Daher empfehlen die Hersteller eine *zeitversetzte Einnahme*. In der Regel sollten Fluorchinolone 2 Stunden vor dem interagierenden Arzneimittel bzw. Nahrungsmittel oder 3 Stunden nachher appliziert werden. Bei Moxifloxacin ist ein zeitlicher Abstand von 6 Stunden empfohlen. Nahrungsmittel ohne zwei- oder dreiwertige Kationen haben mit der Ausnahme von Enoxacin keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des Fluorchinolons.

Hauptindikationsgebiete und Dosierung der verfügbaren Fluorchinolone

Das Wirkungsspektrum der Gruppen I und II nach der PEG-Einteilung liegt vorzugsweise im gramnegativen Bereich.

Norfloxacin (zweimal täglich 400 mg) und *Enoxacin* (zweimal täglich 200 bis 400 mg) eignen sich nicht für schwere und systemische Infektionen und haben daher an Bedeutung verloren. Ihre Hauptindikation ist die orale Behandlung vorwiegend unkomplizierter (leichter) Harnwegsinfektionen zumeist als Kurzzeittherapie über 3 Tage, eine Indikation, für die auch andere vorzugsweise renal ausgeschiedene Fluorchinolone mit entsprechender Dosierung in Frage kommen: *Ofloxacin* (zweimal täglich 200 mg), *Ciprofloxacin* (zweimal täglich 250 mg) und *Levofloxacin* (einmal täglich 250 mg).

Ofloxacin gilt wegen der Weiterentwicklung zum *Levofloxacin* als überholt, da bei gleicher Effektivität theoretisch eine doppelt so hohe Dosierung mit *Ofloxacin* notwendig ist, die auch zu mehr Nebenwirkungen führt. Dies dürfte umso mehr bei schweren und systemischen Infektionen ins Gewicht fallen, bei denen höhere Dosierungen von vorneherein gefordert werden. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass die für systemische Infektionen empfohlene hohe Dosierung von *Ofloxacin*, nämlich zweimal täglich 400 mg, nicht die Wirksamkeit der bei diesen Infektionen empfohlenen Standardtagesdosierung von *Levofloxacin*, nämlich einmal täglich 500 mg, erreicht und deutlich unter der Dosierung von einmal täglich 750 mg liegt, eine Dosierung, die in USA für ambulant erworbene (5-Tage-Therapie) und nosokomiale Pneumonie zugelassen ist.

Ciprofloxacin zeigt eine sehr gute Wirksamkeit gegen Enterobacteriaceae und *Haemophilus influenzae* und eine schwächere Wirkung gegen Staphylokokken, Pneumokokken und Enterokokken sowie gegen Chlamydien, Legionellen und Mykoplasmen. Die Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa*

ist gut. Zugelassene Indikationen sind Infektionen der Niere und/oder ableitenden Harnwege, des HNO-Bereichs, der Atemwege (nicht bei Pneumokokken), des Bauchraums, der Genitalorgane, der Knochen und Gelenke, der Haut und Weichgewebe und bei Sepsis sowie bei Infektionen oder zur Prophylaxe bei neutropenischen Patienten, zur selektiven Darmdekontamination bei immunsuppressiv behandelten Patienten und bei akuten Infektionsschüben bei Mukoviszidose bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren. Außerdem ist *Ciprofloxacin* zur Therapie des Milzbrands und zur Umgebungsprophylaxe bei Meningokokken-Infektionen zugelassen.

Bei schweren und systemischen Infektionen liegen die Tagesdosierungsempfehlung für *Ciprofloxacin* für die parenterale Therapie bei zwei- bis dreimal 400 mg und für die orale Therapie bei zweimal 500 bis 750 mg.

In den Gruppen III und IV nach der PEG-Einteilung sind Fluorchinolone aufgeführt, die neben den oben genannten Indikationen insbesondere auch für ambulant erworbene Atemwegsinfektionen geeignet sind („Atemwegschinolone“). Hierzu zählen *Levofloxacin* und *Moxifloxacin*.

Levofloxacin hat eine im Vergleich zu *Ciprofloxacin* verbesserte intrinsische Aktivität gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken und Enterokokken sowie die „atypischen“ Erreger, Legionellen, Chlamydien und Mykoplasmen. Die Aktivität gegen gramnegative Erreger ist vergleichbar, allerdings gegen *Pseudomonas aeruginosa* in vitro etwas schwächer. Zugelassene Indikationen für *Levofloxacin* sind akute Sinusitis, akute Exazerbation der chronischen Bronchitis, ambulant erworbene Pneumonie, Haut- und Weichgewebeanfektionen sowie unkomplizierte und komplizierte Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis, und bakterieller Prostatitis.

Die Regeldosierung für *Levofloxacin* liegt bei einmal 500 mg pro Tag. Bei schweren und systemischen Infektionen werden die Tagesdosierungen von

zweimal 500 mg oral oder parenteral empfohlen.

Moxifloxacin hat ein sehr breites Wirkungsspektrum gegen zahlreiche aerobe und anaerobe, gramnegative und grampositive einschließlich der atypischen Bakterien. Im Vergleich zu *Levofloxacin* besitzt es eine noch bessere Aktivität gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken und Streptokokken, einschließlich der Pneumokokken, und gegen Anaerobier. Die Wirkung auf Enterokokken ist vergleichbar mit der von *Levofloxacin* oder *Ciprofloxacin*. Gegenüber *Pseudomonaden* besitzt es keine ausreichende Aktivität. Einsatzgebiet von *Moxifloxacin* sind derzeit ambulant erworbene Pneumonien aller Schweregrade. Die orale Form wird auch bei akuten Exazerbationen der chronischen Bronchitis und der akuten bakteriellen Sinusitis eingesetzt. *Moxifloxacin* wird mit einmal täglich 400 mg oral oder parenteral dosiert.

Erregerresistenzentwicklung und Empfindlichkeitsgrenzwerte

Anders als zunächst erhofft, konnte schon frühzeitig gezeigt werden, dass auch gegen die Fluorchinolone in vitro mit subinhibitorischen Konzentrationen eine Resistenzentwicklung herbeigeführt werden kann und dass die zugrunde liegenden Resistenzmechanismen alle Fluorchinolone im Sinne einer Kreuzresistenz erfassen.

Die Resistenzmechanismen konnten als mutationsbedingte Veränderungen der Angriffsorte (DNS-Gyrase und/oder der Topoisomerase IV) sowie als Veränderungen bei den Transportmechanismen (vermehrter Efflux, verminderter Influx) charakterisiert werden. Während die DNS-Gyrase das Supercoiling der DNS vermittelt, ist die Topoisomerase IV bei der Trennung neu synthetisierter DNS-Stränge essenziell. Bei grampositiven Bakterien binden die Fluorchinolone vornehmlich an die Topoisomerase IV, bei gramnegativen Bakterien wird vorzugsweise an die DNS-Gyrase gebunden. Insbesondere bei den gramnegativen Bakterien ist meist mehr als ei-

ne Punktmutation erforderlich, um dem Mikroorganismus klinisch relevante Resistenz zu verleihen. Fluorchinolone-inaktivierende Enzyme wurden bisher nicht beschrieben.

Während eine Resistenzentwicklung zunächst bei *Pseudomonas aeruginosa* und Ciprofloxacin beobachtet wurde, betrifft sie mittlerweile sowohl gramnegative wie grampositive Bakterien und ist insbesondere bei *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus*, also besonders häufig auftretende Infektionserreger, festzustellen. In Deutschland sind die Resistenzraten seit 1990 im Ansteigen begriffen und in anderen europäischen und außereuropäischen Ländern sogar häufig auf einem deutlich höheren Niveau.

Da die Fluorchinolone in den letzten 20 Jahren eine breite Anwendung erfahren haben, werden immer wieder Zusammenhänge zwischen Verbrauch und Resistenzentwicklung statistisch belegt, aber unterschiedlich beurteilt.

Von Bedeutung für die Resistenzentwicklung sind bei Fluorchinolonen möglicherweise auch die für verschiedene Indikationen eingesetzten unterschiedlichen Dosierungen. So mögen

zum Beispiel die für Harnwegsinfektionen angegebenen Dosisempfehlungen therapeutisch ausreichend sein, jedoch gleichzeitig unter Umständen in der Darmflora Resistenzentwicklung fördern.

Daher sollten die Dosierungen so gewählt werden, dass eine Selektion von Erregern mit einer ersten Resistenzvermittelnden Mutation vermieden wird. Um der Resistenzentwicklung zu begegnen, sollten Fluorchinolone indikationsbezogen unter Berücksichtigung der zu erwartenden Erreger entsprechend den hier empfohlenen Dosierungen (Tab. 1) eingesetzt werden.

Off-Label-Verordnung

Durch unterschiedliche Zulassungsbedingungen im Rahmen der Fortentwicklung des Arzneimittelgesetzes haben viele ältere Antibiotika ein breiteres zugelassenes Indikationsspektrum als die Substanzen, die in den letzten 10 Jahren vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zugelassen wurden. Deshalb werden neuere Substanzen (z. B. Levofloxacin, Moxi-

floxacin) auch bei Indikationen eingesetzt (Off-Label-Gebrauch), für die sie bisher nicht zugelassen sind. Eine Off-Label-Verordnung ist in der Praxis möglich, wenn folgende Voraussetzungen in allen Punkten erfüllt sind:

- Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung
- Therapiealternative nicht verfügbar
- Aufgrund der Datenlage begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg durch Einsatz des betreffenden Präparats

Eine positive Datenlage liegt vor, wenn die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist und die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III oder außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht sind, die über die Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen.

Auch veränderte Dosierungen stellen einen Off-Label-Gebrauch dar, beispielsweise der Einsatz von 750 mg Levofloxacin bei nosokomialer Pneumonie oder

Tab. 1. Aktuelle Bewertung der Fluorchinolone entsprechend der PEG-Einteilung von 1998 nach Hauptindikationen und unter Berücksichtigung der Dosierung

PEG-Gruppe	INN	Leichte (unkomplizierte) Harnwegs-Infektionen		
		Tagesdosierung	Schwere bzw. systemische Infektionen	Empfohlene Hauptindikationen
I	Norfloxacin	2 x 400 mg oral	Entfällt	Nicht empfohlen
II	Enoxacin	2 x 200-400 mg oral	Entfällt	Nicht empfohlen
II	Ofloxacin	2 x 200 mg oral	Entfällt	Nicht empfohlen
II	Ciprofloxacin	2 x 250 mg oral	2 x 500–750 mg oral 2–3 x 400 mg i.v.	Schwere Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege, Infektionen des HNO-Bereichs, der Atemwege (nicht bei Pneumokokken), Infektionen des Bauchraums, der Geschlechtsorgane (inkl. Prostatitis), Infektionen der Knochen und Gelenke, Haut- und Weichgewebe-Infektionen, Sepsis, Infektionen oder Prophylaxe bei neutropenischen Patienten, selektive Darmdekontamination, akute Infektionsschübe bei Mukoviszidose bei Kindern und Jugendlichen, Milzbrand, Umgebungsprophylaxe bei Meningokokken-Infektionen
III	Levofloxacin	1 x 250 mg oral	1(–2) x 500 mg oral 1(–2) x 500 mg i.v.	Akute bakterielle Sinusitis (oral), akute Exazerbation der chronischen Bronchitis (oral), ambulant erworbene Pneumonie, Haut- und Weichgewebeeinfektionen, unkomplizierte und komplizierte Harnwegsinfektionen (inkl. Pyelonephritis), bakterielle Prostatitis Off-Label-Einsatz: Nosokomiale Pneumonie, intraabdominelle Infektionen, Sepsis
IV	Moxifloxacin	Nicht empfohlen	1 x 400 oral oder i.v.	Ambulant erworbene Pneumonie, akute Exazerbation der chronischen Bronchitis (oral), akute bakterielle Sinusitis (oral) Off-Label-Einsatz: Haut- und Weichgewebe-Infektionen, intraabdominelle Infektionen, gynäkologische Infektionen

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

zweimal 400 mg Moxifloxacin bei entsprechenden Indikationen (**Tab. 1**). Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei einem Off-Label-Einsatz von Medikamenten die Produkthaftung auf den verordnenden Arzt übergeht. Die Gefährdungshaftung des pharmazeutischen Unternehmers nach dem Arzneimittelgesetz bleibt bestehen.

Im ambulanten Bereich müssen außerdem die oben genannten Entscheidungskriterien des Bundessozialgesetzes (BSG) durch den Arzt berücksichtigt und dokumentiert werden, wenn er ein Präparat Off-Label verordnen und einen Regress vermeiden möchte.

Aktuelle Bewertung der Fluorchinolone

Wissenschaftlich ist die Einteilung der PEG-Expertengruppe von 1998 weiterhin sinnvoll und geeignet, die verschiedenen Fluorchinolone bezüglich ihrer Mikrobiologie und Pharmakologie zu charakterisieren. An Fluorchinolonen stehen jedoch derzeit nur noch Norfloxacin, Enoxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin zur Verfügung. Bis auf Norfloxacin und Enoxacin, die ausschließlich oral im Handel sind, gibt es für die anderen Substanzen auch parenterale Zubereitungen. Dies führt dazu, dass nach der PEG-Einteilung in den Gruppen I, III und IV nur je *eine Substanz* verbleibt, weshalb eine gestrafftere indikationsbezogene Anwendung unter klinischen Gesichtspunkten befürwortet wurde. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Substanzen für unterschiedliche Indikationen auch *unterschiedlich hoch dosiert* werden müssen.

Um beiden Forderungen (Indikation, Dosierung) gerecht zu werden, werden die einzelnen Substanzen – unter Angabe der indikationsabhängigen Dosierung – Hauptindikationsbereichen zugeordnet.

Nach diesem Vorschlag wird zwischen unkomplizierten Harnwegsinfektionen und schweren oder systemischen Infektionen unterschieden. Für den Bereich *unkomplizierte Harnwegsinfektionen* werden alle oral verfügbaren Fluorchi-

nolone (außer Moxifloxacin) empfohlen, die – meist als Kurzzeittherapie über drei Tage – für die Therapie dieser Infektionen aufgrund ihres mikrobiologischen, pharmakokinetischen und klinischen Profils geeignet sind (**Tab. 1**). Für die anderen Indikationsbereiche werden nur die Fluorchinolone empfohlen, die sowohl oral auch parenteral für die Therapie schwerer oder systemischer Infektionen herangezogen werden können (**Tab. 1**). Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass jede der hier aufgeführten Substanzen (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin) zum Teil über unterschiedliche Indikationen verfügt und damit eine Zusammenfassung im Sinne einer Gleichstellung nicht richtig wäre. Vielmehr repräsentiert jede der aufgeführten Substanzen ein eigenständiges Profil (siehe Text). Bei entsprechender Dosierung können diese Fluorchinolone bei schweren und systemischen Infektionen bei Beachtung der für die einzelnen Substanzen zugelassenen Indikationen sowohl parenteral als auch oral eingesetzt werden.

Literatur

1. Acar JF, Goldstein FW. Trends in bacterial resistance to fluoroquinolones. Clin Infect Dis 1997;24(Suppl 1):S67–73.
2. Adhami ZN, et al. The pharmacokinetics and tissue penetration of norfloxacin. J Antimicrob Chemother 1984;13:87–92.
3. Alfaham M, Holt ME, Goodchild MC. Arthropathy in a patient with cystic fibrosis taking ciprofloxacin. Br Med J 1987;295:699.
4. Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, Passarell J, et al. Pharmacodynamics of fluorquinolones against Streptococcus pneumoniae in patients with community-acquired respiratory tract infections. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2793–7.
5. Ambrose PG, Owens RC, Quintiliani R, Nightingale CH. New generations of quinolones: with particular attention to levofloxacin. Conn Med 1997;61:269–72.
6. Aminimanizani A, Beringer P, Jelliffe R. Comparative pharmacokinetics of the newer fluoroquinolone antibacterials. Clin Pharmacokinet 2001;40:169–87.
7. Anastasio GD, Menscer D, Little JM. Norfloxacin and seizures. Ann Intern Med 1988; 109:169–70.
8. Appelbaum PC. Quinolone activity against anaerobes: microbiological aspects. Drugs 1995;49(Suppl 2):76–80.
9. Bethell DB, Hien TT, Phi LT, et al. Effects on growth of single short courses of fluoroquinolones. Arch Dis Child 1996;74:44–6.

10. Blondeau JM. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review. Clin Ther 1999;21:3–40.
11. Bodmann KF, Lorenz J, Bauer TT, Ewig S, et al. Nosokomiale Pneumonie: Prävention, Diagnostik und Therapie. Chemother J 2003;12: 33–5.
12. Bodmann KF, Vogel F und die Expertengruppe der PEG: Antimikrobielle Therapie der Sepsis. Chemother J 2001;10:43–57.
13. Borcharding SM, Stevens R, Nicholas RA, Corley CR, et al. Quinolones: a practical review of clinical uses, dosing considerations, and drug interactions. J Fam Pract 1996;42: 69–78.
14. Brouwers JRBJ, Van Der Kam HJ, Sijtsma J, et al. Important reduction of ciprofloxacin absorption by sucralfate and magnesium citrate solution. Drug Invest 1990;2:197–9.
15. Burnie JP, Loudon KW. Ciprofloxacin-resistant Staphylococcus epidermidis and hands. Lancet 1997;349:649.
16. Busch W. Ciprofloxacin + Metronidazol bei komplizierten intraabdominellen Infektionen im Vergleich zu anderen Therapieregimen. Chemother J 2001;10:133–9.
17. Campos J, Roman F, Georgiou M, et al. Long-term persistence of ciprofloxacin-resistant Haemophilus influenzae in patients with cystic fibrosis. J Infect Dis 1996;174:1345–7.
18. Chysky V, Kapila K, Hullmann R, Arcieri G, Schacht P, et al. Safety of ciprofloxacin in children: worldwide clinical experience based on compassionate use. Emphasis on joint evaluation. Infection 1991;19:289–96.
19. Cohn SM, Lipsitt PA, Buchmann TG et al. Comparison of intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazol versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections. Ann Surg 2000;232: 254–62.
20. de Marie S, VandenBergh MF, Buijk SL et al. Bioavailability of ciprofloxacin after multiple enteral and intravenous doses in ICU patients with severe gramnegative intraabdominal infections. Intensive care Med 1998;24:343–6.
21. Diver JM, Schollaardt T, Rabin HR, et al. Persistence mechanisms in Pseudomonas aeruginosa from cystic fibrosis patients undergoing ciprofloxacin therapy. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:1538–46.
22. Drlica K. A strategy for fighting antibiotic resistance. ASM News 2001;67:27–33.
23. Dryden MS, Talsania H, McCann M, et al. The epidemiology of ciprofloxacin resistance in coagulase-negative staphylococci in CAPD patients. Epidemiol Infect 1992;109:97–112.
24. Ernst ME, Ernst EJ, Klepser ME. Levofloxacin and trovafloxacin: the next generation of fluoroquinolones? Am J Health Syst Pharm 1997;54:2569–84.
25. Fachinformation Ciprofloxacin (Ciprobay®). Stand Oktober 2002.
26. Fachinformation Enoxacin (Enoxor®). Stand Mai 2003.
27. Fachinformation Levofloxacin (Tavanic®). Stand Mai 2003.
28. Fachinformation Moxifloxacin (Avalox®). Stand Oktober 2002.

29. Fachinformation Norfloxacin (Barazan®). Stand Februar 2003.
30. Fachinformation Ofloxacin (Tarivid®). Stand Februar 2002.
31. Fachinformation Pefloxacin (Peflacin®). Stand März 2001.
32. Firsov AA, Vostrov SN, Lubenko IY, Drlica K, et al. In vitro pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 May;47:1604–13.
33. Fitton A. The quinolones. An overview of their pharmacology. *Clin Pharmacokinet* 1992;22(Suppl 1):1–11.
34. Freifeld A, Pizzo P. Use of fluoroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:140–6.
35. Gotfried MH, Danziger LH, Rodvold KA. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects. *Chest* 2001;119:1114–22.
36. Gurpinar AN, Balkan E, Kilic N, et al. The effects of a fluoroquinolone on the growth and development of infants. *J Int Med Res* 1997;25:302–6.
37. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:127–9.
38. Hatton J, Haagensen D. Renal dysfunction associated with ciprofloxacin. *Pharmacotherapy* 1990;10:337–40.
39. Hecht DW, Wexler HM. In vitro susceptibility of anaerobes to quinolones in the United States. *Clin Infect Dis* 1996;23(Suppl 1):S2–8.
40. Hedin G, Hambreus A. Multiply antibiotic-resistant *Staphylococcus epidermidis* in patients, staff and environment – a one-week survey in a bone marrow transplant unit. *J Hosp Infect* 1991;17:95–106.
41. Heisig P. Inhibitors of bacterial topoisomerases: mechanisms of action and resistance and clinical aspects. *Planta Med* 2001;67:3–12.
42. Helmink R, Benediktsson H. Ciprofloxacin-induced allergic interstitial nephritis. *Nephron* 1990;55:432–3.
43. Herikstad H, Hayes P, Mokhtar M, et al. Emerging quinolone-resistant *Salmonella* in the United States. *Emerg Infect Dis* 1997;3:371–2.
44. Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991;324:384–94.
45. Huston KA. Achilles tendinitis and tendon rupture due to fluoroquinolone antibiotics. *N Engl J Med* 1994;331:748.
46. Jick S. Ciprofloxacin safety in a pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:130–4.
47. Just PM. Overview of the fluoroquinolone antibiotics. *Pharmacotherapy* 1993;13:4S–17S.
48. Kahlmeter G, Menday P, Cars O. Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired *Escherichia coli* urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:1005–10.
49. Kleinkauf K, Ackermann G, Schaumann R, Rodloff AC. Comparative in vitro activities of gemifloxacin, other quinolone and none-quinolone antimicrobials against obligatory anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1896–9.
50. Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA. PEG-Resistenzstudie. *Antifungives Intelligenz*, Bonn, 2003.
51. Kresken M, Hafner D. Drug resistance among clinical isolates of frequently encountered bacterial species in central Europe during 1975–1995. Study Group Bacterial Resistance of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Infection* 1999;27(Suppl 2):S2–8.
52. Lebsack ME, Nix D, Ryerson B, et al. Effect of gastric acidity on enoxacin absorption. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:252–6.
53. Liebetrau A, Rodloff AC, Behra-Mielliet J, Dubreuil I. In vitro activities of a new des-fluoro(6)quinolone, garenoxacin, against clinical anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3667–71.
54. Lietman PS. Fluoroquinolone toxicities. An update. *Drugs* 1995;49(Suppl 2):159–63.
55. Lipman J, Scribante J, Gous AGS, Hon H, Tshukutsaane S. Pharmacokinetic profiles of high-dose intravenous ciprofloxacin in severe sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2235–9.
56. Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis* 1999;28:352–64.
57. Lister PD. Pharmacodynamics of 750 mg and 500 mg doses of levofloxacin against ciprofloxacin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:43–9.
58. MacGowan AP. Role of pharmacokinetics and pharmacodynamics: does the dose matter? *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 3):S238–9.
59. Milkovich G, Reitan JF. Community-acquired pneumonia: is there a preferred therapy? *Med/Pharm Forum* 1998;May:17–22.
60. Mounieime H, Robert J, Jarlier V, et al. Type II topoisomerase mutations in ciprofloxacin-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:62–6.
61. Munoz-Bellido JL, Manzanares MAA, Andres JAM, et al. Efflux pump-mediated quinolone resistance in *Staphylococcus aureus* strains wild type for *gyrA*, *gyrB*, *grlA*, and *norA*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:354–6.
62. Murphy OM, Marshall C, Stewart D, et al. Ciprofloxacin-resistant *Enterobacteriaceae*. *Lancet* 1997;349:1028–9.
63. Naber K, Adam D, unter Mitwirkung einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Einteilung der Fluorchinolone. *Chemother J* 1998;7:66–8.
64. Norrby SR, Lietman PS. Safety and tolerability of fluoroquinolones. *Drugs* 1993;45(Suppl 3):59–64.
65. Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, Passarell J, et al. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2793–7.
66. Pea F, Di Qual E, Cusenza A, Brollo L, et al. Pharmacodynamics of intravenous levofloxacin in patients with early-onset ventilator-associated pneumonia. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:589–98.
67. Pea F, Pavan F, Di Qual E, Brollo L, et al. Urinary pharmacokinetics and theoretical pharmacodynamics of levofloxacin in ICU patients treated with 500 mg bid iv because of a ventilator associated pneumonia. *J Chemother* 2003;15:563–7.
68. Petruccioli BP, Murphy GS, Sanchez JL, et al. Treatment of traveler's diarrhea with ciprofloxacin and loperamide. *J Infect Dis* 1992;165:557–60.
69. Pitkääjärvi T, Kujanen E, Sillantaka I, et al. Norfloxacin and salmonella excretion in acute gastroenteritis – a 6-month follow-up study. *Scand J Infect Dis* 1996;28:177–80.
70. Rastogi S, Atkinson JLD, McCarthy JT. Allergic nephropathy associated with ciprofloxacin. *Mayo Clin Proc* 1990;65:987–9.
71. Schaad UB, Salam MA, Aujard Y, et al. Use of fluoroquinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy commission. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:1–9.
72. Schaad UB, Sander E, Wedgwood J, et al. Morphologic studies for skeletal toxicity after prolonged ciprofloxacin therapy in two juvenile cystic fibrosis patients. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:1047–9.
73. Schaad UB, Stoupis C, Wedgwood J, et al. Clinical, radiologic and magnetic resonance monitoring for skeletal toxicity in pediatric patients with cystic fibrosis receiving a three-month course of ciprofloxacin. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:723–9.
74. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2003*. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2004.
75. Segev S, Yaniv I, Haverstock D, et al. Safety of long-term therapy with ciprofloxacin: data analysis on controlled clinical trials and review. *Clin Infect Dis* 1999;28:299–308.
76. Silvain C, Bouquet S, Breux JP, et al. Oral pharmacokinetics and ascitic fluid penetration of ofloxacin in cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:261–5.
77. Solomkin JS, Hemsell PL, Sweet R, Tally F, et al. General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of intraabdominal infections. In: Beam TR Jr, Gilbert DN, Kunin CM, with Modifications by an European Working Party. European guidelines for the choice evaluation of anti-infective drug products. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 1993:59–69.
78. Solomkin JS, Reinhart HH, Dellinger EP, Bohnen JM, et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazol to imipenem/cilastatin for intraabdominal infections. The intraabdominal infection study group. *Ann Surg* 1999;222:303–15.
79. Stein GE, Ensberg M. Use of newer fluoroquinolones in the elderly. *Clin Geriatr* 1998;6:53–8.
80. Stein GE, Havlichek DH. Newer oral antimicrobials for resistant respiratory tract patho-

- gens. Which show the most promise? *Postgrad Med* 1998;103:67.
81. Swanson BN, et al. Norfloxacin disposition after sequentially increasing oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:284-8.
82. Szarfman A, Chen M, Blum MD. More on fluoroquinolone antibiotics and tendon rupture. *N Engl J Med* 1995;332:193.
83. Threlfall EJ, Cheasty T, Graham A, et al. High-level resistance to ciprofloxacin in *Escherichia coli*. *Lancet* 1997;349:403.
84. Vial T, Biour M, Descotes J, et al. Antibiotic-associated hepatitis: update from 1990. *Ann Pharmacother* 1997;31:204-20.
85. Vila J, Ruiz J, Sanchez F, et al. Increase in quinolone resistance in a *Haemophilus influenzae* strain isolated from a patient with recurrent respiratory infections treated with ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:161-2.
86. Vogel F, Bodmann KF, und die Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *Chemother J* 2004;13:47-105.
87. Vogel F, Scholz H, und die Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen. *Chemother J* 2002;11:47-58.
88. Wacha H, Wagner D, Schäfer V., Knothe H. Concentration of ciprofloxacin in bone tissue after single parenteral administration to patient older than 70 years. *Infection*. 1990;18:173-6.
89. Wacha H. Treatment of complicated intra-abdominal infections with sequential iv/po ciprofloxacin + metronidazole vs ceftriaxone + metronidazole: a randomized trial of the IAI Study Group 11th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Poster P1459.
90. Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:118-22.
91. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, et al. Active bacterial core surveillance program of the emerging infections program network. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000;343:1917-24.
92. Wiedemann B, Heisig P. Quinolone resistance in gramnegative bacterial. *Infect Dis Clin Pract* 1994;Suppl 3:S115-S126.
93. Wimer SM, Schoonover L, Garrison MW. Levofloxacin: a therapeutic review. *Clin Ther* 1998;20:1049-70.
94. Wiström J, Jertborn M, Ekwall E, et al. Empiric treatment of acute diarrheal disease with norfloxacin. *Ann Intern Med* 1992;117:202-8.
95. Wolfersdorf M, Müller-Oerlinghausen B. Gyrasehemmer, Depressivität und Suizidalität. *Münchener Med Wschr* 1998;140:113-6.
96. World Health Organization. Reduction in use of antimicrobials decreases resistance. *WHO Drug Information* 1997;11:241-3.
97. Yuk JH, Nightingale CH, Quintiliani R, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of ofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:384-6.

AMT – Bücherforum

Prozessorientiertes Krankenhaus

Herausgegeben von Günther E. Braun, Jan Güssow und Robert Ott. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2005. IV, 252 Seiten, 63 Abbildungen, 27 Tabellen. Kart. € 79,-. (Subskriptionspreis gültig bis 30.04.2005: € 64,-)

Die politischen und rechtlichen Rahmenbedingungen, denen Krankenhäuser unterliegen, haben sich in den letzten Jahren drastisch verändert. Zahlreiche neue Gesetze und Verordnungen wurden verabschiedet. Am gravierendsten wirkt sich dabei das Fallpauschalengesetz aus, das mit der Einführung der DRG verbunden ist. Um die hiermit verbundenen Ziele und Erwartungen erfüllen zu können, ist in den Krankenhäusern die Etablierung eines Prozess- und Kostenmanagements unerlässlich. DRG bedeuten daher neben einem veränderten Kodier- und Abrechnungsver-

halten auch eine Konzentration auf die Behandlungsprozesse der Patienten. Es gilt, diese Prozesse von der Aufnahme bis zur Entlassung der Patienten in Form von klinischen Behandlungspfaden ganzheitlich zu beschreiben und zu gestalten. Prozesszeiten, -kosten und -qualität werden dabei im Mittelpunkt der Betrachtung stehen. Eine konsequente Ausrichtung auf die Prozessorientierung ist aber auch erforderlich, um das zukünftige Überleben des Krankenhauses, aber auch der einzelnen Abteilungen sicherzustellen. Qualitätsmanagement und die damit initiierten Zertifizierungsbestrebungen von Krankenhäusern gewinnen eine erhebliche Bedeutung. Ziel des Buchs ist es, anhand zukunftsorientierter Beiträge umfassend über die relevanten Bereiche eines Prozessmanagements zu informieren. Dieses Ziel wird erreicht: Der Leser wird mit Hilfe der klar strukturierten Kapitel des Buchs in die Lage versetzt, sich über alle wesentlichen Themenbereiche zu informieren sowie praktische Anregungen zu erhalten.

Hierzu gehören Prozessorientierung im Gesundheitswesen, Prozesskostenrechnung, Prozessmanagement vor dem Hintergrund der „Balanced Scorecard“, des Qualitätsmanagements, der Etablierung klinischer Behandlungspfade, der Entwicklung von Leitlinien, einer Zertifizierung sowie der informationstechnischen Abbildung von Prozessen. Das vorliegende Buch zeigt neben den Möglichkeiten aber auch Grenzen der Anwendung eines Prozessmanagements sowie einer prozessorientierten Kostenrechnung als dessen integralem Bestandteil auf. Es gewährt einen umfassenden Überblick über das Prozessmanagement im Kontext aktueller krankenhausspezifischer Themengebiete und ist und auch für den nicht betriebswirtschaftlich vorgebildeten Leser gut verständlich.

Das Werk spricht daher alle mit Managementaufgaben betrauten Beteiligten in Medizin, Pflege und Verwaltung an und kann uneingeschränkt empfohlen werden.

Wolfgang Kämmerer, Wiesbaden

Klinische Studien

Herztransplantation

Alendronsäure und Calcitriol verlangsamen den Knochenschwund

Das Bisphosphonat Alendronsäure (Fosamax®) und Calcitriol (z. B. Rocaltrol®) verhindern in vergleichbarem Maße den Knochenmasseverlust von mit Immunsuppressiva behandelten, herztransplantierten Patienten. Unter Calcitriol ist das Risiko für eine Hyperkalzurie höher als bei Alendronsäure.

Patienten nach Herztransplantation haben ein besonders hohes Risiko für erhöhten Knochenmasseverlust und eine Frakturprävalenz von 22 bis 44 %. Dies beruht unter anderem auf einer häufig bereits vor der Operation erniedrigten Knochenmasse, zurückzuführen auf die lange Krankengeschichte mit meist unzureichender Ernährung und Bewegung. Nach der Operation verlieren die Patienten Knochensubstanz vor allem durch die Therapie mit Immunsuppressiva. Hoch dosierte orale Glucocorticoide hemmen die *Knochenneubildung*, Calcineurin-Inhibitoren wie Ciclosporin (z. B. Sandimmun®) führen zu einer vermehrten *Knochenresorption*.

Deshalb werden nach einer Herztransplantation Alendronsäure oder das Vitamin-D₃-Derivat Calcitriol eingesetzt. Beide Substanzen hemmen die Knochenresorption, wobei Alendronsäure direkt die Osteoklastenaktivität blockiert, Calcitriol dagegen über die Suppression der Parathormon-Sekretion anti-osteokatabol wirkt.

In einer über ein Jahr angelegten randomisierten doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie erhielten 149 Patienten beginnend mit dem ersten Monat nach der Herztransplantation entweder 10 mg/Tag Alendronsäure (Fosamax®) oder 0,25 µg/Tag Calcitriol (Rocaltrol®). 27 herztransplantierte Patienten, die nicht an der Doppelblindstudie teilnehmen wollten, wurden prospektiv als Kontrollgruppe mitgeführt. Alle Patienten erhielten eine immunsuppressive Therapie mit Glucocorticoiden und Calcineurin-Inhibitoren, vor allem Ciclosporin. Alle Patienten erhielten täglich 945 mg Calciumsalz und 1000 I.E. Vitamin D.

Nach einem Jahr hatte die Knochendichte der Wirbelsäule in der Alendronsäure-Gruppe um 0,7 % und in der Calcitriol-Gruppe um 1,6 % abgenommen. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Im Schenkelhals unterschied sich die Abnahme der Knochendichte zwischen den beiden Gruppen ebenfalls statistisch nicht (1,7 % vs. 2,1 %).

In der Kontrollgruppe nahm in dieser Zeit die Wirbelsäulenknöchendichte um 3,2 % und die Schenkelhalsknöchendichte um 6,2 % ab – dies unterscheidet

sich signifikant von der Abnahme in den beiden Verum-Gruppen ($p = 0,001$). Bei der Zahl der *Wirbelsäulenfrakturen* ergaben sich keine Differenzen zwischen den drei Gruppen.

Die Magen-Darm-Verträglichkeit war unter beiden Medikationen vergleichbar. Eine Hyperkalzurie entwickelte sich bei 27 % der Patienten unter Calcitriol und bei 7 % der Patienten unter Alendronsäure ($p = 0,01$).

Damit erwiesen sich sowohl Alendronsäure als auch Calcitriol als vergleichbar wirksam in der Prävention von Knochenmasseverlust nach Herztransplantation. Beide Medikationen sind auch vergleichbar verträglich – mit Ausnahme des höheren Hyperkalzurie-Risikos unter dem Vitamin-D₃-Analogon.

Quellen

- Shane E, et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2004;350:767–76.
Lindsay R. Bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2004;350:751–4.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
München

Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2

Telmisartan – Effekt auf das Plasmalipidprofil

Bei Typ-II-Diabetikern mit leichter Hypertonie war Telmisartan Eprosartan in der antihypertensiven Wirkung deutlich überlegen. Der Glucose-Stoffwechsel blieb unverändert. Das Plasmalipidprofil wurde durch Telmisartan günstig beeinflusst.

Das Ziel der Behandlung von Typ-II-Diabetikern ist, Spät komplikationen zu vermeiden, das Risiko kardiovaskulärer Folgeereignisse zu minimieren und somit die Prognose der Patienten zu verbessern. Eine Therapie muss deshalb eine bestehende Insulinresistenz verbessern, das Plasmalipidprofil optimieren und den Blutdruck kontrollieren,

insbesondere dann, wenn bereits eine Hypertonie besteht.

In einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie wurden die blutdrucksenkenden Eigenschaften der beiden Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten Telmisartan (Kinzalmono®, Micardis®) und Eprosartan (Teveten® Mono) bei 119 Typ-II-Diabetikern mit

leichter essenzieller Hypertonie (Definition nach WHO: diastolisch 90–99 mm Hg) verglichen. Weiterhin wurde die Beeinflussung von Glucose-Stoffwechsel und Plasmalipidprofil durch die Behandlung mit den beiden Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten untersucht.

Die Patienten wurden auf drei Gruppen aufgeteilt: nach einer initialen, vierwöchigen Auswaschphase (einige Patienten wurden vorher antihypertensiv behandelt – keine das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussenden Substanzen) nahmen die Patienten einmal täglich 40 mg Telmisartan, 600 mg Eprosartan oder Plazebo über einen Zeitraum von 12 Monaten ein. Alle Patienten hielten Diät (1 400–1 600 kcal/Tag) und waren angehalten, viermal wöchentlich mindestens 30 Minuten Fahrrad zu fahren. Der Diabetes mellitus wurde nicht medikamentös behandelt. Nach 6 und 12 Monaten wurden folgende Parameter zur Beurteilung von Effekten auf den Blutdruck, den Glucose-Stoffwechsel und das Plasmalipidprofil bestimmt:

- diastolischer und systolischer Blutdruck (gemessen am Ende des Dosierungsintervalls)
- HbA_{1c}-Wert
- Nüchternplasmaglukose und -insulin
- HOMA-IR (Resistenzindex aus Nüchternplasmaglukose und -insulin)
- Triglyceride, Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterol

Im Vergleich zur Ausgangssituation ergab sich nach 12 Monaten folgendes Bild:

Die beiden Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten senkten im Unterschied zu Plazebo sowohl den *diastolischen*

Tab. 2. Effekte von Telmisartan 40 mg, Eprosartan 600 mg und Plazebo auf das Plasmalipidprofil nach 12 Monaten Behandlung; angegeben sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung (Ausgangssituation und 12 Monate), (* = signifikant im Vergleich zur Ausgangssituation sowie im Vergleich zu Eprosartan und Plazebo [12 Monate])

	Telmisartan		Eprosartan		Plazebo	
	Ausgangssituation	12 Monate	Ausgangssituation	12 Monate	Ausgangssituation	12 Monate
Gesamtcholesterol [mg/dl]	195 ± 18	180 ± 20*	193 ± 20	190 ± 19	197 ± 17	195 ± 18
LDL-Cholesterol [mg/dl]	130 ± 1	119 ± 18*	125 ± 22	124 ± 20	129 ± 18	127 ± 21
HDL-Cholesterol [mg/dl]	42 ± 5	43 ± 4	42 ± 5	41 ± 5	43 ± 3	42 ± 4
Triglyceride [mg/dl]	125 ± 32	94 ± 30*	129 ± 30	121 ± 28	126 ± 36	128 ± 31

als auch den *systolischen Blutdruck* signifikant (Tab. 1). In der Telmisartan-Gruppe war die Reduktion des *diastolischen Blutdrucks* signifikant stärker als in der Eprosartan-Gruppe. Der Glucose-Stoffwechsel wurde in keiner der drei Gruppen beeinflusst. Dagegen zeigten sich bei Patienten, die mit Telmisartan behandelt wurden, signifikante Veränderungen im *Plasmalipidprofil*. Im Vergleich zur Ausgangssituation waren die Triglyceride sowie die Gesamt- und LDL-Cholesterol-Werte signifikant gesunken (Tab. 2). Patienten, die mit Eprosartan oder Plazebo behandelt wurden, wiesen dagegen keinen Unterschied im Plasmalipidprofil auf.

Die Therapie mit Telmisartan und Eprosartan war gut verträglich; im Vergleich zur Plazebo-Gruppe traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Der signifikant stärkere Effekt von Telmisartan auf den diastolischen Blutdruck könnte Ausdruck pharmakokinetischer Besonderheiten sein. So beträgt die Halbwertszeit von Telmisartan 24 Stunden, während die von Eprosartan mit lediglich 5–7 Stunden angegeben

wird. Das in der Behandlung mit Telmisartan mögliche Dosierungsintervall folgt also einem ähnlichen zirkadianen Rhythmus wie die Blutdruckamplitude mit einem Anstieg des Blutdrucks in den frühen Morgenstunden.

Weiterhin wurde das Plasmalipidprofil nur unter der Therapie mit Telmisartan signifikant beeinflusst: Triglyceride, Gesamt- und LDL-Cholesterol-Werte wurden gesenkt. Eine Erklärung hierfür könnte der kürzlich gezeigte partielle Agonismus von Telmisartan am PPAR γ -Rezeptor und eine damit verbundene Steigerung der Adipozyten-differenzierung sein. Telmisartan weist strukturelle Ähnlichkeiten mit dem oralen Antidiabetikum *Pioglitazon* (Thiazolidindion, PPAR γ -Rezeptoragonist) auf. Mit Molecular Modeling konnte gezeigt werden, dass Telmisartan mit der Ligandenbindungsdomäne des PPAR γ -Rezeptors interagiert. In-vitro-Versuche mit Zellen, die den AT $_1$ -Rezeptor nicht exprimieren, bestätigten partiell agonistische Eigenschaften von Telmisartan am PPAR γ -Rezeptor. Eprosartan aktivierte den PPAR γ -Rezeptor nicht. Dies könnte Ausdruck struktureller Unterschiede zwischen den beiden Angiotensin-Rezeptorantagonisten sein: Telmisartan ist deutlich lipophiler, penetriert leichter in Zellen und steht somit in höheren Konzentrationen zur Bindung an den intrazellulären PPAR γ -Rezeptor zur Verfügung.

Diese zusätzliche Rezeptorinteraktion von Telmisartan könnte den günstigen Effekt auf das Plasmalipidprofil bewirken.

Tab. 1. Effekte von Telmisartan 40 mg, Eprosartan 600 mg und Plazebo auf den systolischen und den diastolischen Blutdruck nach 12 Monaten Behandlung (jeweils Mittelwert und Standardabweichung für Ausgangssituation und 12 Monate), (* = signifikant im Vergleich zur Ausgangssituation sowie im Vergleich zu Plazebo [12 Monate])

	Telmisartan		Eprosartan		Plazebo	
	Ausgangssituation	12 Monate	Ausgangssituation	12 Monate	Ausgangssituation	12 Monate
Systolischer Blutdruck [mm Hg]	143 ± 5	135 ± 4*	144 ± 5	137 ± 5*	143 ± 4	141 ± 4
Diastolischer Blutdruck [mm Hg]	92 ± 3	84 ± 3*	91 ± 4	87 ± 5*	92 ± 4	90 ± 4

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Somit werden insgesamt neue Ansätze für die Weiterentwicklung der Antihypertonika und oralen Antidiabetika aufgezeigt; auf der einen Seite die Entwicklung von Angiotensin-Rezeptorantagonisten mit diesen positiven pleiotropen Effekten sowie auf der anderen Seite die Entwicklung von Thiazolidindionen, denen dank der neuen

Erkenntnisse Nebenwirkungen wie beispielsweise Natriumretention, periphere Ödeme und Herzinsuffizienz fehlen.

Quellen

Derosa G, et al. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res* 2004;27:457–64.

Benson SC, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity. *Hypertension* 2004;43:1–10.
Schupp M, et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004;109:2054–7.

Annemarie Musch,
Stuttgart

Aus Forschung & Entwicklung

Organtransplantation

Infektionsrisiken nach Induktionstherapie mit Alemtuzumab

Der CD52-Antikörper Alemtuzumab wird inzwischen außerhalb der Zulassung auch zur T-Zell-Depletion vor Organtransplantationen oder bei Abstoßungsreaktionen eingesetzt. An der Universitätsklinik Pittsburgh wurden Bakteriämien und Fungämien sowie opportunistische Infektionen bei organtransplantierten Patienten nach Alemtuzumab-Behandlung systematisch erfasst.

Alemtuzumab (MabCampath[®]) ist ein humanisierter, rekombinanter monoklonaler Antikörper gegen das CD52-Antigen. CD52 wird auf B- und T-Zellen sowie auf den meisten Monozyten, Makrophagen und natürlichen Killerzellen exprimiert; nach Bindung des Antikörpers kommt es zur Zell-Lyse. Alemtuzumab ist zugelassen zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie vom B-Zell-Typ bei Patienten, die mit Alkylanzien vorbehandelt sind und auf eine Therapie mit Fludarabin (Fludara[®]) nicht oder nur kurzfristig angesprochen haben. Zunehmend wird Alemtuzumab auch als Induktionstherapie vor einer Organtransplantation sowie bei Abstoßungsreaktionen nach einer Organtransplantation eingesetzt. Die Behandlung bewirkt eine T-Zell-Depletion (CD4), die bis zu 24 Monate anhält. Ob daraus andere Infektionsrisiken resultieren als bei gängigen Immunsuppressions-Strategien, ist

bislang nicht bekannt. An der Universitätsklinik Pittsburgh wurden 445 konsekutive Patienten daraufhin für 6 bis 18 Monate überwacht. Sie hatten Alemtuzumab vor der Transplantation (63 %), nach der Transplantation (32 %) oder davor und danach erhalten. Routinemäßig erhielten sie eine Prophylaxe gegen Infektionen mit *Pneumocystis carinii*, Pilzen (bei Lungen- oder Multiorgantransplantation) oder Zytomegalie-Viren (außer bei Lebertransplantation). Im Beobachtungszeitraum kam es zu 119 Episoden von *Bakteriämie* oder *Fungämie*, betroffen waren 71 Patienten (16 %). Es überwogen grampositive Erreger; eindrucksvoll war auch der Anteil der Antibiotika-resistenten Erreger (**Tab. 1**). Die Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen nach Auftreten einer Bakteriämie/Fungämie betrug 78 % (55/71). *Opportunistische Infektionen* traten 37-mal auf, und zwar durch Mykobakteri-

en (n = 3), Nocardien (n = 4), Protozoen (n = 2), Zytomegalie-Viren (n = 12), BK-Viren (n = 4), Epstein-Barr-Viren (n = 2), Parvoviren (n = 1) und Pilze (invasive Mykose; n = 9). Betroffen waren 34 Patienten. Opportunistische Infektionen traten häufiger auf, wenn Alemtuzumab zur Behandlung einer Abstoßungsreaktion eingesetzt worden war, als bei Patienten mit einer Alemtuzumab-Induktionstherapie (28/164 vs. 6/281). Das höchste Infektionsrisiko hatten Patienten mit einer intestinalen (multivis-

Tab. 1. Bakteriämien und Fungämien bei Alemtuzumab-behandelten Transplantatempfängern [nach Maschmeyer]

Erreger	Inzidenz
Grampositive	
Staphylococcus aureus (71,4 % Methicillin-resistent [MRSA])	17,6 %
Enterokokken (40 % Vancomycin-resistent)	16,8 %
Koagulase-negative Staphylokokken	11,7 %
Andere	4,2 %
Gramnegative	
Klebsiellen (17 % Breitspektrum-Beta-Lactamase-Bildner [ESBL])	11,7 %
Pseudomonas aeruginosa (40 % multiresistent)	8,4 %
Andere	15,1 %
Grampositive und gramnegative	
Pilze	
Candida albicans, C. glabrata, C. parapsilosis, Scedosporium	Je 1,7 %

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

zeralen) Transplantation. Die Infektionsinzidenz betrug bei

- Intestinaler Transplantation 54,5 % (12/22)
- Lebertransplantation 21,4 % (32/149)
- Lungentransplantation 15,3 % (6/39)
- Pankreastransplantation 9,1 % (4/44)
- Nierentransplantation 8,7 % (17/195)

Insgesamt wurde das Infektionsrisiko im Vergleich zu anderen immunsuppressiven Verfahren als nicht erhöht be-

urteilt. Demnach spricht aus infektiologischer Sicht nichts gegen die – noch als experimentell geltende – Induktionstherapie mit Alemtuzumab bei organtransplantierten Patienten.

Zur *Infektionsprävention* bei diesen Patienten empfiehlt das Zentrum in Pittsburgh

- Co-trimoxazol lebenslang
- Valganciclovir für 3 Monate
- Voriconazol für 3 bis 6 Monate
- Isoniazid für 9 Monate (nach Lungentransplantation, wenn der präoperative Tuberkulintest positiv ausgefallen ist [PPD+]).

Quellen

- Prof. Dr. Georg Maschmeyer, Post-ICAAC-Workshop, Washington, 3. November 2004, veranstaltet von Bristol-Myers Squibb.
- Paterson DL, et al. Opportunistic infections in solid-organ transplant recipients pre-treated with alemtuzumab [Poster]. 44th ICAAC, Washington 30. Oktober bis 2. November 2004, Abstract K-1427.
- Silveira FP, et al. Bacteremia and fungemia in solid-organ transplant (SOT) recipients receiving alemtuzumab [Poster]. 44th ICAAC, Washington 30. Oktober bis 2. November 2004, Abstract K-1428.

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Stuttgart

Immunsuppressiva

Lupus-Nephritis – neue therapeutische Ansätze

In ersten klinischen Studien erwies sich die Therapie mit dem Immunsuppressivum Mycophenolatmofetil (MMF, CellCept®) bei Lupus-Nephritis als vielversprechend. Weitere neue experimentelle Therapieansätze werden derzeit klinisch erprobt.

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine schubweise verlaufende chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung, die in erster Linie die Gefäße, somit aber jedes Organsystem betreffen kann. Daraus ergibt sich die bunte, unspezifische Beschwerdesymptomatik, die die Diagnostik der Erkrankung erschwert. Charakteristisch für die Erkrankung ist der Nachweis von zirkulierenden Autoantikörpern gegen Zellkernbestandteile. Frauen sind etwa zehnmal häufiger betroffen als Männer, wobei die meisten zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr erkranken.

In den letzten Jahren gelang es, die Pathogenese der Erkrankung weiter zu entschlüsseln. Beim Lupus erythematoses ist möglicherweise eine *Virusinfektion* auslösender Faktor für zentrale immunpathologische Vorgänge. In diesem Zusammenhang wird eine fehlerhafte Toleranz gegenüber Oberflächenantigenen apoptotischer Zellen, die physiologischerweise unter Beteiligung von IgM und Komplement rasch eliminiert werden, und eine gesteigerte

Freisetzung von Alpha-Interferon, das die Bildung von autoreaktiven T- und B-Zellen fördert, diskutiert. Im Verlauf der entzündlichen Reaktion bilden sich *Immunkomplexe*, die auch im Bereich der Nierenglomeruli abgelagert werden und so zum Krankheitsbild der Lupus-Nephritis führen. Dabei zeigt die Nierenbeteiligung individuell einen sehr unterschiedlichen Verlauf. Dieser reicht von der asymptomatischen Mikrohämaturie bis hin zum rasch progredienten Nierenversagen.

Das eigentliche Therapieziel der Erkrankung ist, lebensbedrohliche Organkomplikationen durch eine immunsuppressive Therapie zu verhindern. Die Kombination eines hoch dosierten Glucocorticoids mit einem Immunsuppressivum wie Cyclophosphamid oder Azathioprin führt in vielen Fällen zur Remission.

Aufgrund therapiebedingter Nebenwirkungen, insbesondere aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos, wird immer wieder die Frage diskutiert, ob eine Glucocorticoid-Monotherapie ähnlich

gut wirksam sei. In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse konnte jedoch gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie mit Glucocorticoid und Immunsuppressivum einer Glucocorticoid-Monotherapie in der Wirkung auf Letalität und Nierenversagen signifikant überlegen ist. Nach neueren Untersuchungen ist eine niedrigere Cyclophosphamid-Dosis (500 mg/Bolus alle 14 Tage für 3 Monate) bei der Remissionsinduktion ebenso effektiv wie die bisher gültige Hochdosis-Standardtherapie (8 Infusionen [500–750 mg/m²] in 12 Monaten). Bei den meisten betroffenen Patienten kommt es jedoch zu Rezidiven. Somit besteht der dringende Bedarf an noch effektiveren Therapiestrategien mit gleichzeitig günstigerem Nebenwirkungsprofil.

In einer kontrollierten randomisierten Studie an 59 Patienten mit Lupus-Nephritis wurde das Immunsuppressivum Mycophenolatmofetil (MMF, CellCept®) als neue Therapiestrategie untersucht. Nach einer einheitlichen Induktionstherapie mit Cyclophosphamid erhielten die Patienten als Erhaltungstherapie entweder Mycophenolatmofetil, Azathioprin oder Cyclophosphamid. Nach 72-monatiger Therapie wurden in der Mycophenolatmofetil- und Azathioprin-Gruppe signifikant weniger Ereignisse – chronisches Nierenversagen oder Tod – dokumentiert als in der Cyclophosphamid-Gruppe. In aktuellen Studien soll nun die Wertigkeit von My-

cophenolatmofetil in der Remissionsinduktion und -erhaltung weiter überprüft werden.

Die gezielte Beeinflussung pathophysiologisch wichtiger Krankheitsfaktoren wird derzeit in zahlreichen neuen experimentellen Therapieansätzen klinisch geprüft. Diese experimentellen Ansätze konzentrieren sich auf eine Beeinflussung von T- und B-Zellen sowie von Zytokinen und Komplementfaktoren.

In einer ersten Pilotstudie konnte mit dem monoklonalen Antikörper Ritu-

ximab (MabThera®), der zur einer Depletion der B-Zellen führt, in Kombination mit Cyclophosphamid bei therapierefraktären SLE-Patienten eine günstige Wirkung erzielt werden. In kleinen Fallstudien erwiesen sich auch Antagonisten des Tumornekrosefaktor-alpha als wirksam. Weiterhin ist es gelungen, kostimulatorische Moleküle, die bei der T-Zellaktivierung eine wichtige Rolle spielen, durch die Entwicklung spezifischer Fusionsproteine wie CTLA4-Ig spezifisch zu inhibieren. In

tierexperimentellen Untersuchungen erwies sich auch dieses Therapiekonzept als Erfolg versprechend. Die Ergebnisse erster klinischer Studien fielen allerdings nicht sehr überzeugend aus.

Quelle

Prof. Dr. V. R. Kelly, Boston, Prof. Dr. H.H. Peter, Freiburg, Prof. Dr. J. Kriegsmann, Trier, Prof. Dr. M. Trendelenburg, Basel, Priv.-Doz. Dr. A. Schwarting, Mainz, Symposium: Lupus-Nephritis, Kongress für Nephrologie 2004, Basel, 19. September 2004.

Dr. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Therapiehinweise

Simvastatin plus Ezetimib

Kombination wirksamer als höher dosierte Monotherapie

Die LDL-Cholesterolkonzentration ist einer der entscheidenden Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit (KHK). Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, dass es sinnvoll ist, sie bei Risikopatienten unter den bisher empfohlenen Zielwert 100 mg/dl zu senken, wobei die Kombination eines CSE-Hemmers mit Ezetimib effektiver ist als eine höher dosierte Monotherapie. So die Quintessenz einer von der Firma MSD veranstalteten Pressekonferenz im Rahmen des Europäischen Kardiologenkongresses.

Die zentrale Rolle des LDL-Cholesterols bei der Pathogenese der Arteriosklerose und somit der koronaren Herzkrankheit (KHK) ist unbestritten. Entsprechende epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Höhe des LDL-Cholesterols eindeutig mit dem Risiko für KHK und Herzinfarkt korreliert, darüber hinaus aber auch mit der KHK- und Gesamtsterblichkeit. Am Anfang der Pathogenese der Arteriosklerose steht die Endothelläsion, bei der das LDL-Cholesterol eine wichtige Rolle spielt. Im weiteren Verlauf bilden sich Plaques, bevor es durch eine Plaqueruptur zum vaskulären Ereignis kommt. Die Vulnerabilität und somit

das Risiko für eine Plaqueruptur korreliert ebenfalls mit der Höhe der LDL-Cholesterolkonzentration. Die aktuell gültigen Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie sehen einen LDL-Cholesterol-Zielwert von <115 mg/dl in der Allgemeinbevölkerung und von <100 mg/dl bei Patienten mit einer manifesten Arteriosklerose vor. Letzteres gilt auch für Diabetiker, da sie ein ebenso großes Risiko für die Erstmanifestation eines Herzinfarkts tragen wie Patienten nach einem Myokardinfarkt.

Neuere Untersuchungen sprechen jedoch dafür, dass es durchaus sinnvoll ist, gerade bei Risikopatienten *noch*

niedrigere Zielwerte anzustreben; denn die protektive Wirkung der LDL-Senkung endet keinesfalls bei 100 mg/dl, und auch bei Kindern finden sich sehr viel niedrigere LDL-Werte. Es erscheint deshalb sinnvoll, zumindest bei Hochrisiko-Patienten einen Zielwert für das LDL-Cholesterol < 70 mg/dl zu empfehlen.

Doch beim Lipidmanagement besteht weiterhin eine große Diskrepanz zwischen Anspruch und Wirklichkeit, das heißt, weniger als 20 % aller betroffenen Patienten sind nach den jetzt gültigen Zielwerten optimal eingestellt. Dabei dürfte auch eine Rolle spielen, dass keine lineare Beziehung zwischen der CSE-Hemmer-Dosis und der LDL-Cholesterol-Senkung besteht, das heißt, auch durch eine höhere CSE-Hemmer-Dosis können die Zielwerte oft nicht erreicht werden.

Sinnvoller und wirksamer ist es deshalb, die CSE-Hemmer-Therapie durch die Gabe von Ezetimib (Ezetrol®) zu ergänzen, welches die LDL-Cholesterol-Reabsorption im Darm hemmt. Dafür sprechen auch die Ergebnisse einer großen multizentrischen randomisierten Studie mit 3030 Patienten mit LDL-Cholesterol-Erhöhung (EASE-Studie). Sie alle

erhielten als Basistherapie 10 mg Simvastatin (z. B. Zocor®). Durch die zusätzliche Gabe von Ezetimib konnte eine weitere Senkung des LDL-Cholesterols von 25 %, dagegen unter Placebo nur von 3 % erreicht werden. Auch die Anzahl der Patienten, die den LDL-Cholesteroll-Zielwert erreichten,

stieg von 20 % auf 71 %. Außerdem wurden auch Triglycerid-, HDL-Cholesterol- und Apolipoprotein-B-Werte günstig beeinflusst. Die fixe Kombination von Simvastatin/Ezetimib (Inegy®) wurde gut vertragen. Es fanden sich keine signifikanten Veränderungen der Leber- oder Muskelenzyme.

Quelle

Prof. Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Berlin, Why is lower better? The importance of dual inhibition. Pressegespräch, veranstaltet von der Firma MSD, im Rahmen des Europäischen Kardiologen-Kongress, 29. August 2004 in München.

Dr. med. Peter Stiefelwagen,
Hachenburg

Gastrointestinale neuroendokrine Tumoren

Symptomatische und zytoreduktive Therapieoptionen in fortgeschrittenen Stadien

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts sind morphologisch und biologisch heterogene Tumoren mit individuell sehr unterschiedlichem Krankheitsverlauf. Bei lokalisierter Erkrankung ist die Operation die Therapie der Wahl. Bei ausgedehnten Erkrankungen oder Metastasierungen kommen symptomatische und zytoreduktive Therapieoptionen zum Einsatz, wobei der individuell sehr unterschiedliche Krankheitsverlauf berücksichtigt werden sollte.

Gastrointestinale neuroendokrine Tumoren wurden früher als *Karzinoid* bezeichnet. Dieser Begriff sollte heute nicht mehr verwendet werden, da es sich um morphologisch und biologisch heterogene Tumoren handelt. In Abhängigkeit vom Vorliegen eines Hypersekretions-Syndroms werden sie als funktionell oder nicht-funktionell klassifiziert. Aus prognostischer Sicht unterscheidet man zwischen

- dem hochdifferenzierten neuroendokrinen Tumor, mit dem sich ein benignes Verhalten oder eine fragliche Dignität verbindet,
- dem hochdifferenzierten neuroendokrinen Karzinom, das durch ein niedrigmalignes Verhalten charakterisiert ist, und
- dem niedrigdifferenzierten, meist kleinzelligen neuroendokrinen Karzinom, das eine hohe Malignität aufweist.

Vorkommen können solche neuroendokrinen Tumoren im Magen, Duodenum, Ileum, Jejunum, Appendix, Kolon, Rektum und Pankreas.

Die häufigsten hormonell aktiven Tumoren sind das Gastrinom, das Insulinom und die neuroendokrinen Tumoren des Mitteldarms. Bei *lokalisierter* Erkrankung stellt die *operative Thera-*

pie für diese Tumoren das Vorgehen der Wahl dar. Beim Insulinom sollte intraoperativ immer nach multiplen Tumoren gefahndet werden. Bei neuroendokrinen Tumoren des Mitteldarms, die Serotonin sezernieren (Karzinoid-Syndrom), sollte perioperativ zur Vermeidung eines malignen Flushs immer Octreotid (Sandostatatin®) gegeben werden.

Bei *fortgeschrittenen* Erkrankungen, insbesondere beim Vorliegen von Metastasen, ist ein kurativer Eingriff nicht mehr möglich. Jetzt stellt sich die Frage einer *palliativen Bio- und/oder Chemotherapie* beziehungsweise zytoreduktiver Therapieoptionen. Bei der Indikationsstellung sollte immer der Krankheitsverlauf berücksichtigt werden, der individuell sehr unterschiedlich sein kann. Unbehandelte Patienten mit einem nicht operablen Gastrinom zeigen zu etwa je einem Drittel kein, ein langsames oder ein rasches Tumorstadium.

Gastrinom

Bei diesem Tumor ist eine symptomatische sekretionshemmende Therapie mit einem *Protonenpumpenhemmer* unverzichtbar. Das Therapieziel ist eine basale Säuresekretion <10 mVal/h eine Stunde vor erneuter Medikamen-

teneinnahme. Die Therapie sollte beispielsweise mit 60 mg Omeprazol (z. B. Antra®) täglich beginnen, anschließend wird die Dosierung anhand der basalen Säuresekretionswerte titriert. Sind höhere Dosen erforderlich, so sollten sie auf zwei Dosen täglich verteilt werden.

Nur bei raschem Krankheitsverlauf kommen zytoreduktive Therapieansätze einschließlich lokal ablativer Verfahren, Biotherapie, Chemotherapie, Chemoembolisation der Lebermetastasen und Radio-Rezeptor-Therapie zum Einsatz. Die Indikation und der Zeitpunkt für die einzelnen Therapiestrategien sind nicht eindeutig geklärt.

Insulinom

Im Vordergrund der symptomatischen Maßnahmen stehen *häufige kleine Mahlzeiten* mit langsam resorbierbaren Kohlenhydraten, da rasch resorbierbare Kohlenhydrate durch Stimulation der Insulin-Sekretion schwere reaktive Hypoglykämien induzieren können.

Diazoxid (Proglycem®, 200–600 mg/Tag) kann die Frequenz der Hypoglykämien reduzieren. Diese Therapie geht jedoch mit einer Reihe von Nebenwirkungen einher wie Übelkeit, Hypokaliämie, Ödemen und Herzrhythmusstörungen. Bei Tumoren, bei denen Somatostatin-Rezeptoren nachgewiesen wurden, sollte auch ein Therapieversuch mit *Somatostatin-Analoga* durchgeführt werden.

Neuroendokrine Tumoren des Mitteldarms

Diese Tumoren bilden *Serotonin* und können deshalb im Falle einer Lebermetastasierung ein Karzinoid-Syndrom auslösen. Zur Symptomreduktion, Stabilisierung der Erkrankung und Verlängerung des Lebens kommt eine Bio-

oder Chemotherapie in Betracht, wenn eine operative Therapie nicht möglich ist.

Biotherapie

Für die Biotherapie stehen *Somatostatin-Analoga* und *Interferon alfa* zur Verfügung. Sie wird primär eingesetzt zur Symptomkontrolle bei funktionell aktiven Mittelbauchtumoren. Der antiproliferative Effekt ist gering. Bei bis zu 50 % der Patienten mit progredienter, metastasierender Erkrankung kann dadurch eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden.

Somatostatin-Analoga. Somatostatin hemmt die Sekretion von Hormonen und Peptiden im Gastrointestinaltrakt. Außerdem ist ein antiproliferativer Effekt nachgewiesen. Zur Verfügung stehen *Octreotid* (Sandostatin®) und *Lanreotid* (z.B. Somatuline®, nicht in D). Die Behandlung sollte zum Beispiel mit täglich dreimal 100 µg Octreotid s.c. begonnen werden; bei guter Verträglichkeit und Effektivität sollte die Therapie auf ein Depotpräparat (Sandostatin LAR®) in einer Dosierung von 20 bis 30 mg/4 Wochen umgestellt werden. Die Dosierung orientiert sich an der klinischen Symptomatik und sollte bis zur Beschwerdefreiheit langsam gesteigert werden. Bei rund 80 % der Patienten kommt es zu einer biochemischen Remission oder/und zu einer klinischen Besserung. Nach 12 bis 18 Monaten kann jedoch eine Tachyphylaxie auftreten.

Die initial auftretenden Nebenwirkungen wie Meteorismus, Bauchschmerzen und Fettstuhl sind meist passager. Sie sind bedingt durch eine Hemmung der exokrinen Pankreasfunktion. Bei Persistenz der Steatorrhö ist eine Substitution mit *Pankreasenzymen* hilfreich. Eine häufige Nebenwirkung der Somatostatin-Therapie ist die Bildung von *Galensteinen*, weil die Ausschüttung von Cholecystokinin und damit die Gallenblasenmotilität gehemmt wird. Es empfiehlt sich deshalb eine prophylaktische Therapie mit Chenodeoxycholsäure (Chenofalk®) oder Ursodeoxycholsäure (z.B. Ursofalk®). Bei einer Langzeittherapie nimmt auch die Resorption von

Vitamin B₁₂ ab, so dass eine parenterale Substitution erforderlich wird.

Interferon alfa. Interferon alfa (IntronA) zeigt einen deutlich wachstumshemmenden Effekt. Deshalb ist diese Substanz insbesondere bei rasch wachsenden Tumoren indiziert. Dagegen stellt die Beeinflussung des Hypersekretionssyndroms nur eine sekundäre Indikation dar. Die Dosierung für neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts beträgt in der Regel dreimal 5 Mio. I.E./Woche. Durch Interferon alfa kann bei fast 70 % der betroffenen Patienten eine stabile Krankheitsphase erreicht werden. Die klinische Besserung zeigt sich insbesondere beim Flush, weniger bei der Diarrhö. Nebenwirkungen der Interferon-Therapie treten innerhalb der ersten fünf Tage als grippeartige Symptome bei fast allen Patienten auf. Diese Symptome sprechen gut auf Paracetamol an. Knochenmarks- und Hepatotoxizität von Interferon sind dosisabhängig. Bei rund 20 % der Patienten entwickelt sich eine Autoimmunreaktion.

Chemotherapie

Die Indikation zur systemischen Chemotherapie besteht bei Patienten mit progredienter metastasierter Erkrankung, bei entdifferenzierten neuroendokrinen Tumoren, nach Auftreten eines „Escape“-Phänomens während der Biotherapie, bei Versagen der Biotherapie oder zytoreduktiver Maßnahmen. Eingesetzt werden Streptozotocin, Fluorouracil, Doxorubicin sowie in Einzelfällen auch Dacarbazin und Cisplatin. Für *Streptozotocin* empfiehlt sich eine

Dosierung von 1 500 mg/m² i.v. wöchentlich oder 500 mg/m² täglich an fünf aufeinander folgenden Tagen mit Wiederholung alle 6 Wochen. Eine Alternative sind 500 mg/m² täglich an fünf aufeinander folgenden Tagen und anschließend 1 000 mg/m² alle 3 bis 4 Wochen. Die Dosierung von *Fluorouracil* (z.B. 5-FU „Lederle“) beträgt 500 mg/m² täglich an fünf aufeinander folgenden Tagen mit Wiederholung des Zyklus alle 5 Wochen. Die übliche Dosierung für *Doxorubicin* (z.B. Adriblastin®) beträgt 60 mg/m² alle 3 bis 4 Wochen. Die Remissionsraten unter einer solchen Chemotherapie liegen zwischen 10 und 40 % und die Remissionsdauer zwischen 2 und 9 Monaten, und zwar in Abhängigkeit davon, ob eine Mono- oder eine Kombinationstherapie durchgeführt wird.

Gefürchtete Nebenwirkungen einer Streptozotocin-Therapie sind Übelkeit, Erbrechen, Nierenfunktionseinschränkung, Depression, Verwirrheitszustände, Herzrhythmusstörungen, Hautausschläge und Durchfälle. Dagegen ist eine Knochenmarksschädigung relativ selten, so dass die Substanz mit Fluorouracil oder Doxorubicin kombiniert werden kann. Doxorubicin kann eine dilatative Kardiomyopathie verursachen.

Quelle

Plöckinger U. Neuroendokrine Tumore: Diagnostik und Therapie. 11. Postgraduierten-Kurs der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Leipzig, 1. September 2004.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Renale Nebenwirkungen

Selektive COX-2-Hemmer bieten keine Vorteile

Das Risiko renaler Komplikationen unterscheidet sich nicht zwischen nicht-selektiven nichtsteroidalen Antirheumatika und selektiven COX-2-Hemmern.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) gehören zu den am meisten verordneten Medikamenten. Allgemein bekannt und gefürchtet sind die gastralen Nebenwirkungen dieser Wirkstoffgruppe wie bei-

spielsweise Erosionen oder Ulzera, die zu lebensgefährlichen Blutungen führen können. Weniger bekannt und deshalb im klinischen Alltag auch zu wenig berücksichtigt sind kardiale und renale

Nebenwirkungen. In diesem Zusammenhang wird die vermehrte Retention von Kochsalz und Flüssigkeit beschrieben, die zu Ödembildung, Blutdruckanstieg und Herzinsuffizienz führt. Bei prädisponierten Patienten kann es zum nephrotischen Syndrom oder zu einem akuten Nierenversagen kommen. Unbestritten ist, dass die selektiven COX-2-Hemmer weniger gastrale Komplikationen auslösen als die herkömmlichen nichtselektiven NSAR. Bezüglich der renalen Komplikationen bieten sie jedoch keine Vorteile. Untersuchungen an salzverarmten Probanden und an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion haben gezeigt, dass selektive COX-2-Hemmer die glomeruläre Filtration mit geschilderten Folgen ebenso vermindern können wie herkömmliche nichtselektive NSAR. Deshalb muss davon ausgegangen werden, dass die rena-

le Komplikationsrate unter der Therapie mit COX-2-Hemmern vergleichbar ist mit der unter der Therapie mit herkömmlichen nichtselektiven NSAR. Bei Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung und/oder Hypovolämie wurde in Einzelfällen unter einer Therapie mit COX-2-Hemmern ein akutes Nierenversagen beobachtet. Deshalb gelten für die derzeit in Deutschland zugelassenen COX-2-Hemmer Herz- oder Leberinsuffizienz sowie Niereninsuffizienz mit Creatinin-Clearance <30 ml/min als Kontraindikationen. Eine schmerzmittelbedingte, chronische Nierenschädigung (die Analgetikaniere) infolge einer langjährigen Analgetika-Einnahme zählt zu den gefürchtetsten Nebenwirkungen. Die Analgetikaniere trat jedoch in den letzten Jahren bei neuen Dialysepatienten deutlich seltener auf; die Häufigkeit sank von etwa

20 % auf <5 %, nachdem Phenacetin-haltige analgetische Mischpräparate verboten wurden. Aber auch nicht Phenacetin-haltige analgetische Mischpräparate, die tägliche Einnahme von mehr als 500 mg Paracetamol oder die Einnahme von insgesamt mehr als 5000 Tabletten eines NSAR können eine Analgetikaniere auslösen. Ebenso kann sich vermutlich unter einer hoch dosierten COX-2-Hemmer-Therapie eine Analgetikaniere entwickeln. Unbedenklich im Hinblick auf eine chronische Nierenschädigung scheint dagegen die Monotherapie mit Acetylsalicylsäure.

Quelle

Prof. Dr. Bernhard Krämer, Regensburg, Kongress für Nephrologie 2004, Basel, 20. bis 22. September 2004.

*Dr. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Beilagenhinweis: Einer Teilaufgabe ist die AMT-Leserumfrage beigelegt. Wir bitten um Beachtung.

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. Jürgen Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Bettina Polk

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (07 11) 25 82-245
Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax (07 11) 25 82-252

Anzeigenvertretung

Süd (Bayern, Baden-Württemberg): Verlagsbüro Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (083 95) 9 28-28, Fax (083 95) 76 44.
Nord (alle anderen Bundesländer): Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (052 41) 23 46 88-0, Fax (052 41) 23 46 88-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 23 vom 1. 10. 2004

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 1061, 70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-353/352/357, Telefax (07 11) 25 82-290

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“ jährlich € 46,80, sFr 74,90. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 31,20, sFr 49,90. Einzelheft 7 €,–, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Textteil: Dr. Susanne Heinzl, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von

Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden. Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissenstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2005 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung
Karl Weinbrenner & Söhne GmbH & Co, Druckerei und Verlag, Fasanenweg 18, 70771 Leinfelden-Echterdingen