

Waren-  
zeichen in  
Österreich  
und Schweiz  
(Beispiele)

Amantadin:  
SYMME-  
TREL  
(CH)

Aprotinin:  
TRASYLOL  
(A, CH)

Teli-  
thromycin:  
KETEK  
(A)

gen nicht beeinflusst. Einzig für Amantadin ist ein gewisser Schutz auch vor grippeähnlichen Erkrankungen insgesamt belegt (Schutzrate 25%, 95% Konfidenzintervall 13-36). **Therapeutisch** bei Virusgrippe angewendet verkürzen Amantadin und Rimantadin die Fieberdauer um einen Tag. Dies entspricht in etwa dem Effekt, der von Neuraminidasehemmern bekannt ist (vgl. a-t 2005; 36: 62-3, 2002; 33: 98-9). Direkt vergleichen lässt sich der Nutzen der beiden Wirkstoffgruppen in dieser Analyse allerdings nicht, da die Ergebnisse für Neuraminidasehemmer aus methodischen Gründen – unanschaulich – als Hazard Ratio (HR) dargestellt werden (HR 1,30 [Oseltamivir] bzw. 1,28 [Zanamivir]).\* Ein für die Autoren entscheidender Punkt ist die Beeinflussung der nasalen Viruskonzentration: Während sich nach fünftägiger Anwendung weder für Amantadin noch für Rimantadin ein Effekt auf die Virusausscheidung mit dem Nasensekret bzw. die Persistenz der Erreger in den Atemwegen nachweisen lässt, senken Neuraminidasehemmer die mittleren nasalen Virustiter, gemessen 24 Stunden und 48 Stunden nach Randomisierung. Vor allem bei prophylaktischer Anwendung kommt es unter Amantadin zudem deutlich häufiger als in den Kontrollgruppen zu Übelkeit und anderen gastrointestinalen Störwirkungen, Schlafstörungen, Halluzinationen und Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Effekte. Unter prophylaktischer Einnahme von Oseltamivir wird signifikant häufiger Übelkeit beobachtet (JEFFERSON, T. et al.: Lancet 2006, 367: 303-13/ati d). Die systematische Übersicht weist einige methodische Mängel auf. So werden beispielsweise auch Studien einbezogen, von denen unklar ist, ob sie tatsächlich randomisiert sind. Auch werden verschiedene, zum Teil nicht zugelassene Dosierungen gemeinsam ausgewertet. Ob der von den Autoren hervorgehobene Unterschied in der Beeinflussung nasaler Viruskonzentrationen, die zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen werden, tatsächlich vorhanden und zudem klinisch relevant im Sinne einer verringerten Infektiosität ist, bleibt offen. Auch die vermeintlich bessere Verträglichkeit von Oseltamivir lässt sich erst bei breiterer Anwendung zuverlässig beurteilen, wie die kürzlich bekannt gewordenen Verdachtsberichte über neuropsychiatrische Effekte und Selbsttötungstendenzen zeigen (a-t 2005; 36: 113-4), –Red.

**Influenza – Resistenzen gegen Virustatikum Amantadin (AMANTADIN-CT u.a.) nehmen zu:** Die US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) warnen vor der Anwendung von Amantadin (AMANTADIN-CT u.a.) und dessen Variante Rimantadin (hierzulande nicht angeboten) zur Vorbeugung und Behandlung der Virusgrippe. Hintergrund ist ein sprunghafter Anstieg von Resistenzen bei Influenza-A-Viren des Typs H3N2: Nach einer inzwischen aktualisierten Analyse tragen von 209 seit Oktober 2005 bei US-amerikanischen Patienten isolierten Erregern 193 (92%) eine Resistenz-vermittelnde Mutation, ebenso 2 (25%) von 8 untersuchten H1N1-Viren. Resistenzen gegen Neuraminidasehemmer werden nicht beobachtet (CDC Health Alert vom 14. Jan. 2006; BRIGHT, R.A. et al.: JAMA 2006; 295: 891-4). Die rasche Resistenzbildung unter Amantadin ist bekannt: Innerhalb weniger Tage ist bei bis zu einem Drittel der Behandelten mit resistenten Influenza-Viren zu rechnen (a-t 1999; Nr. 10: 99). Weltweit haben Amantadin-resistente H3N2-Influenza-Viren in den letzten zehn Jahren deutlich zugenommen. Seit 2003 wird ein drastischer Anstieg in asiatischen Ländern beobachtet, vor allem in China (von ca. 7% in den Jahren 2000 bis 2002 auf 58% in 2003 und 74% in 2004). Auch in den USA wurden im Winter 2004/2005 mit 15% erstmals deutlich mehr unempfindliche Erreger nachgewiesen als in den Jahren zuvor (um 2%; BRIGHT, R.A. et al.: Lancet 2005; 366: 1175-81). Wie die Resistenzlage in Deutschland aussieht, ist unbekannt: Das Nationale Referenzzentrum Influenza am Robert Koch-Institut geht davon aus, dass Amantadin hierzulande kaum verwendet wird und führt daher keine Resistenzbestimmungen

\* Dargestellt wird die Zeit bis zur Linderung der Beschwerden. HR > 1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlungsgruppe.

durch (SCHWEIGER, B. [Nationales Referenzzentrum Influenza]: Persönl. Mitteil. vom 23. Jan. 2006). Auch das Vogelgrippe-Virus H5N1 wird häufig pauschal als resistent gegenüber Amantadin bezeichnet. Wenig bekannt ist, dass H5N1-Viren, die in den vergangenen Monaten in China, Russland und der Türkei isoliert wurden, bislang offenbar sehr wohl sensibel gegenüber Amantadin sind (WHO: Mitteilung vom 12. Jan. 2006; [http://www.who.int/csr/don/2006\\_01\\_12/en/print.html](http://www.who.int/csr/don/2006_01_12/en/print.html); ZAMISKA, N.: Wall Street Journal vom 13. Jan. 2006: A9/ati d), –Red.

## Netzwerk aktuell

**Ⓜ\* Schwere Leberschäden unter Antibiotikum ▼Telithromycin (KETEK):** Eine 50-Jährige mit Pneumonie entwickelt wenige Tage nach 18-tägiger Einnahme des als Ketolid bezeichneten Makrolidanalogs ▼Telithromycin (KETEK) eine schwere Leberschädigung mit histologisch nachgewiesenen Nekrosen, die als medikamentös-toxischer Leberzellschaden diagnostiziert wird. Auch einen Monat nach Symptombeginn ist die Patientin nicht wiederhergestellt (NETZWERK-Bericht 12.594). In einer Vorveröffentlichung berichten jetzt auch US-amerikanische Ärzte aus einem medizinischen Zentrum in North Carolina über schwere Leberschäden bei drei sonst gesunden Patienten nach drei- bis fünftägiger Behandlung eines Infektes mit dem Antibiotikum. Die Betroffenen entwickeln innerhalb weniger Tage Symptome einer akuten Hepatitis mit Dunkelfärbung des Urins, Gelbsucht und Anstieg der Leberwerte. Nur bei einem Patienten bessern sich die Beschwerden nach Absetzen, bei einer 51-Jährigen wird eine Lebertransplantation erforderlich. Ein 26-Jähriger verstirbt trotz intensiver Therapie unter dem Bild des Multiorganversagens. Auch hier finden sich histologisch bei zwei der drei Patienten massive Lebernekrosen, die mit einer arzneimittelinduzierten Schädigung vereinbar sind. Dem Hersteller Sanofi Aventis und den Behörden liegen weitere Berichte zu Leberschäden in Verbindung mit Telithromycin vor (CLAY, K.D. et al.: Ann. Intern. Med. 2006; 144 (6), zu finden unter: <http://www.acponline.org/journals/annals/hepatotoxicity.htm>). Ein niedergelassener Kollege schreibt uns, dass in seiner Praxis KETEK nicht mehr beworben wird und er keine Muster mehr erhält, seitdem er der Firma über einen Patienten mit Stuhlverfärbung und dunklen Urin nach Einnahme von Telithromycin berichtet hat (NETZWERK-Bericht 13.991). In der deutschen Fachinformation wird bislang bei eingeschränkter Leberfunktion zur Vorsicht geraten und cholestatischer Ikterus und Hepatitis als seltene bzw. sehr seltene Störwirkungen erwähnt (Sanofi-Aventis: Fachinformation KETEK, Stand Juni 2005). Die europäische Arzneimittelbehörde EMEA will jetzt die Formulierungen verschärfen (EMEA, Presseerklärung vom 27. Jan. 2006 <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/2938606eu.pdf>). Da wir keine klinisch relevanten Vorteile gegenüber herkömmlichen ambulant verwendeten Antibiotika ausmachen können, sehen wir für Telithromycin keine Indikation in der ambulanten Versorgung (a-t 2001; 32: 99-100).

## Nebenwirkungen

### APROTININ (TRASYLOL) IN DER HERZCHIRURGIE NOCH AKZEPTABEL?

Der Proteinaseninhibitor Aprotinin (TRASYLOL) ist in Deutschland als Prophylaxe zur Verminderung des perioperativen Blutverlustes bei koronaren Bypass-Operationen mit extrakorporaler Zirkulation zugelassen.<sup>1</sup> 2001 bewerteten wir den Nutzen in der Kardiochirurgie als etabliert (a-t 2001; 32:

\* Vorversion am 20. Januar 2006 als blitz-a-t veröffentlicht.