

Neues von der ICAAC

Bericht von der 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 26. bis 29. September 1999

Susanne Heinzl, Stuttgart

Die Jahrestagung der amerikanischen Mikrobiologen, die ICAAC, war auch 1999 eine Mammutveranstaltung. Rund 2400 Vorträge wurden gehalten und Poster präsentiert. Über eine kleine (subjektive) Auswahl berichten wir nachfolgend.

Sinusitis: Fünf Tage Therapie ausreichend

Die bakteriell bedingte Sinusitis kann erfolgreich mit Aminopenicillinen plus Beta-Lactamasehemmer (z. B. Augmentan®), Cephalosporinen wie Cefuroxim-axetil (z. B. Elobact®), Makroliden (z. B. Klacid®) oder neueren Fluorchinolonen wie Moxifloxacin (Avalox®) behandelt werden. Der Trend geht zu einer kürzeren Therapiedauer, beispielsweise zur Fünf-Tage-Therapie mit Cefuroxim-axetil.

Die akute bakterielle Sinusitis ist eine häufige Infektion bei Erwachsenen. In den USA erkrankten etwa 30 Millionen Menschen pro Jahr an einer Nasennebenhöhlenentzündung. Normalerweise sind die Nasennebenhöhlen steril, eine bakterielle Superinfektion kann jedoch häufig als Folge einer Virusinfektion der oberen Atemwege auftreten. Weitere Ursachen einer bakteriellen Nasennebenhöhleninfektion können beispielsweise eine gestörte mukoziliäre Clearance oder Zahninfektionen sein. Die häufigsten Erreger der Sinusitis sind *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* (50 bis 65 % der Fälle) sowie *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* und A-Streptokokken. Bei chronischen Formen können auch vermehrt Mischinfektionen mit anaeroben Keimen vorkommen.

In einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten und doppelblind durchgeführten Studie wurden 267 Patienten mit Moxifloxacin 400 mg einmal täglich und 275 Patienten mit Cefuroxim-axetil 250 mg zweimal täglich jeweils über zehn Tage behandelt. Ziel der Studie war es, die Äquivalenz von Moxifloxacin im Vergleich zu Cefuroxim-axetil nach-

zuweisen. Für die Beurteilung der Wirksamkeit wurden in der Moxifloxacin-Gruppe 223 Patienten, in der Cefuroxim-axetil-Gruppe 234 Patienten berücksichtigt. Das Durchschnittsalter betrug etwa 40 Jahre, 61 % der Patienten waren Frauen. Bei den meisten Patienten verlief die Infektion mäßig schwer, in beiden Gruppen litten die Patienten mit ähnlicher Häufigkeit unter den verschiedenen Symptomen. Die klinischen Ansprechraten 7 bis 21 Tage nach Therapie betrugen in der Moxifloxacin-Gruppe 90 %, in der Cefuroxim-axetil-Gruppe 89 %, 27 bis 31 Tage nach der Therapie hatten in beiden Gruppen 98 % der Patienten auf die Behandlung angesprochen. Nebenwirkungen waren in der Cephalosporin-Gruppe weniger häufig als in der Chinolon-Gruppe [1].

In einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie in 33 Zentren in den USA wurden 665 Erwachsene mit akuter bakterieller Sinusitis randomisiert entweder mit Grepafloxacin 600 mg einmal täglich über fünf Tage (n = 222), mit Grepafloxacin 400 mg einmal täglich über zehn Tage (n = 221) oder mit Clarithromycin 500 mg zweimal täglich über 14 Tage (n = 222) behandelt. 495 Patienten waren klinisch auswertbar. Ein bis drei Tage nach dem Ende der Behandlung konnte in allen drei Gruppen ein vergleichbar guter klinischer Erfolg gesehen werden, er betrug bei der Intention-to-treat-Analyse in allen drei Gruppen zwischen 80 und 82 %. Auch 30 bis 34 Tage nach dem Ende der Behandlung konnte bei allen drei Gruppen ein vergleichbar guter klinischer Erfolg gesehen werden. Geschmacksstörungen, Übelkeit, Durchfall und Kopfschmerzen waren die am meisten genannten Nebenwirkungen.

Die Nebenwirkungshäufigkeit unterschied sich in den drei Gruppen nicht [2].

Eine Fünf-Tage-Therapie mit 600 mg Grepafloxacin einmal täglich erwies sich damit als vergleichbar wirksam wie eine Zehn-Tage-Therapie mit 400 mg Grepafloxacin oder eine 14-Tage-Therapie mit 500 mg Clarithromycin zweimal täglich. Grepafloxacin wurde allerdings inzwischen vom Hersteller wegen selten auftretender kardialer Nebenwirkungen aus dem Handel genommen.

In einer prospektiven, vergleichenden, Parallelgruppen-Studie in 107 Zentren in 19 europäischen Ländern wurden 863 Patienten mit akuter bakterieller Sinusitis ebenfalls mit Grepafloxacin 600 mg oral über fünf Tage (n = 290), Grepafloxacin 400 mg über zehn Tage (n = 288) oder mit Co-Amoxiclav 625 mg dreimal täglich über zehn Tage behandelt. Klinisch auswertbar waren 621 Patienten. Ein bis drei Tage nach Ende der Behandlung konnte in der Intention-to-treat-Analyse ebenfalls ein klinischer Erfolg bei etwa 91 % der Patienten registriert werden. Im Follow-up nach 28 bis 35 Tagen nach Therapieende waren die klinischen Ansprechraten ebenfalls in allen drei Gruppen vergleichbar. Auch in dieser Untersuchung waren die Nebenwirkungen in allen drei Gruppen vergleichbar häufig, vor allem traten Übelkeit, Durchfall und Geschmacksstörungen auf.

Diese Studie zeigt damit ebenfalls, dass eine fünftägige Behandlung mit 600 mg Grepafloxacin gleich gut wirksam ist wie eine zehntägige Therapie mit 400 mg Grepafloxacin oder mit 625 mg Co-Amoxiclav dreimal täglich [3].

In einer französischen Studie wurde doppelblind und multizentrisch untersucht, ob eine fünftägige Therapie mit Cefuroxim-axetil bei Patienten mit akuter bakterieller Sinusitis gleich gut wirkt,

Anschrift der Verfasserin:

Dr. Susanne Heinzl, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: sheinzl@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

wie eine zehntägige Behandlung. Zwischen Januar 1997 und Januar 1998 wurden 401 Patienten im Durchschnittsalter von 42 Jahren in die zwei Gruppen aufgenommen. 206 Patienten wurden über fünf Tage, 195 über zehn Tage behandelt. Klinisch auswertbar waren 354 Patienten. Bei 173 Patienten konnte ein Erregernachweis geführt werden. Am häufigsten wurde *Streptococcus pneumoniae*, gefolgt von *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* und *Staphylococcus aureus* isoliert. Von den 60 *S. pneumoniae*-Stämmen waren 28 % intermediär empfindlich gegenüber Penicillin und 15 % resistent. 25 % der *Haemophilus*-Stämme und 77 % der *Moraxella catarrhalis*-Stämme produzierten Beta-Lactamasen. 12 bis 14 Tage nach Behandlungsbeginn konnte in der Intention-to-treat- und in der Per-Protokoll-Analyse eine jeweils vergleichbare Ansprechrate von etwa 86 bzw. 88 % nachgewiesen werden. Auch in der Nachbeobachtungszeit nach 21 bis 28 Tagen waren die Ansprechraten in beiden Gruppen vergleichbar. Eine Fünf-Tage-Therapie mit Cefuroximaxetil ist also gleich gut wirksam wie eine Zehn-Tage-Therapie. Auch die bakteriologischen Eradikationsraten waren vergleichbar [4].

In-vitro-Aktivität neuer Chinolone

Grepafloxacin (Vaxar[®], seit Oktober 1999 nicht mehr im Handel), Moxifloxacin (Avalox[®]) und Sparfloxacin (Zagam[®]) sind unter den neueren Chinolonen in vitro die aktivsten Substanzen gegen Erreger von Atemwegsinfektionen.

An klinischen Isolaten aus acht Zentren in Großbritannien, die zwischen März 1998 und April 1999 gesammelt wurden, wurde die In-vitro-Aktivität verschiedener Antiinfektiva untersucht. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) wurde mit dem Agar-Dilutionstest bestimmt. In die Untersuchung wurden 257 Stämme von *Streptococcus pneumoniae*, 399 Stämme von *Haemophilus influenzae* und 253 Stämme von *Moraxella catarrhalis* eingeschlossen. Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse für die in dieser Untersuchung getesteten neueren Chinolone.

Gegenüber *Streptococcus pneumoniae* waren Grepafloxacin und Moxifloxacin die aktivsten Substanzen, gefolgt von Sparfloxacin, Levofloxacin und Ciprofloxacin. Gegen *Haemophilus influenzae*

Tab. 1. In-vitro-Aktivität neuerer Chinolone gegenüber Erregern von Atemwegsinfektionen [5]

Chinolon	<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>		<i>M. catarrhalis</i>	
	MHK ₉₀	MHK ₅₀	MHK ₉₀	MHK ₅₀	MHK ₉₀	MHK ₅₀
Grepafloxacin	0,0625	0,25	<0,0039	<0,0039	<0,0039	0,0625
Moxifloxacin	0,0625	0,25	<0,0039	0,0078	0,0312	0,125
Sparfloxacin	0,0625	0,5	<0,0039	<0,0039	0,0078	0,125
Levofloxacin	0,5	1	0,0156	0,0625	0,0625	0,125
Ciprofloxacin	0,5	2	0,0078	0,0156	0,0312	0,125

wirkten Grepafloxacin und Sparfloxacin am besten, gefolgt von Moxifloxacin, Ciprofloxacin und Levofloxacin. Bei *Moraxella catarrhalis* lautete die Reihenfolge Grepafloxacin, Moxifloxacin, Sparfloxacin, Levofloxacin und Ciprofloxacin.

Mit Hilfe eines pharmakodynamischen In-vitro-Modells wurde in einer italienischen Untersuchung die bakterizide Aktivität von Grepafloxacin, Moxifloxacin und Clarithromycin gegen *Streptococcus pneumoniae* und *Streptococcus pyogenes* untersucht. Grepafloxacin und Moxifloxacin wurden in einer Dosierung von 400 mg, Clarithromycin in einer Dosierung von 250 mg eingesetzt. Anhand der Abtötungskurven über die Zeit ist zu erkennen, dass Moxifloxacin geringfügig rascher gegen den Penicillin-empfindlichen Pneumokokkenstamm wirkte als Grepafloxacin und Clarithromycin, gegen den Penicillin-intermediären Streptokokkenstamm wirkten alle drei Substanzen vergleichbar rasch bakterizid. Beim Penicillin-resistenten Pneumokokkenstamm war die bakterizide Wirksamkeit von Moxifloxacin und Grepafloxacin in Geschwindigkeit und Ausmaß vergleichbar gut, während Clarithromycin unwirksam war. Gegen den Erythromycin-empfindlichen A-Streptokokkenstamm wirkten wiederum alle drei Substanzen vergleichbar schnell und stark, während der Erythromycin-resistente A-Streptokokkenstamm auf Clarithromycin nicht mehr ansprach, dagegen durch Grepafloxacin und Moxifloxacin gleich gut abgetötet wurde [6].

Gemeinsam gegen Resistenzentwicklung

Durch ein Aufklärungsprogramm konnte in der Gemeinde Grande Prairie in Kanada die Verschreibungshäufigkeit von An-

tibiotika bei Atemwegsinfektionen gesenkt werden [7].

Der zu häufige und nicht adäquate Gebrauch von Antibiotika gilt als einer der wichtigsten Gründe für die zunehmende Resistenzentwicklung der Erreger. In der kanadischen Gemeinde Grande Prairie (Alberta) wurde ein Aufklärungsprogramm unter dem Namen „Do bugs need drugs?“ durchgeführt, das sich an Ärzte, Apotheker und die Bevölkerung richtete. Die Kampagne wollte folgende drei Ziele deutlich machen:

- Die Bedeutung des Händewaschens für die Übertragung von Atemwegsinfektionen
- Den Unterschied zwischen bakteriellen und viralen Infektionen und ihr Ansprechen auf Antibiotika
- Das zunehmende Problem der Antibiotika-Resistenz und die Bedeutung des rationalen Antibiotika-Einsatzes

Die gezielte Aufklärung von *Grundschulern* verbesserte die Kenntnis dieser drei Ziele bei deren *Eltern* signifikant. Die Aufklärung der *Allgemeinbevölkerung* hatte keine deutlichen Auswirkungen, lediglich die Bedeutung des Händewaschens wurde signifikant höher eingeschätzt. Bei den *Apothekern* verbesserten die Aufklärungskampagnen die Kenntnis zur Antibiotika-Therapie bei Atemwegsinfektionen deutlich und stärkten ihr Selbstvertrauen dahingehend, dass sie vermehrt mit dem Arzt Kontakt aufnahmen und Veränderungen der Antibiotika-Therapie vorschlugen. Bei den *Ärzten* hatten die Aufklärungskampagnen *keinen Erfolg*.

Im Studienzeitraum von Oktober 1998 bis März 1999 sank der Antibiotika-Verbrauch um 12 % im Vergleich zu den entsprechenden Monaten des Vorjahres. Zudem wurde ein statistisch signifikanter Anstieg einer *adäquaten* Antibiotika-Verordnung registriert. Die Schwierigkeit der exakten Diagnose bei

Atemwegsinfektionen zeigt sich darin, dass bei 45 % der Infektionen die Ärzte keine Zuordnung treffen konnten, ob die Infektion *bakteriell* oder *viral* bedingt war, dennoch wurden in der Mehrzahl der Fälle (85 %) Antibiotika verschrieben.

Die Untersuchung zeigt entsprechend dem Motto „Was Hänschen nicht lernt, lernt Hans nimmermehr“, dass Aufklärungs- und Erziehungsprogramme die beste Wirkung bei Kindern haben. Dies nützt nicht nur den Kindern und damit künftigen Generationen, sondern auch den anderen Familienmitgliedern.

Nosokomiale Infektionen: Patiententransfer als Risikofaktor

Patienten, die von einem Krankenhaus ins andere oder von einer Station auf die andere verlegt werden, haben ein höheres Risiko, an einer *nosokomialen Infektion* zu erkranken, als nicht verlegte Patienten. Dies ergab eine retrospektive Analyse an einem Allgemeinkrankenhaus in der Nähe von Paris.

Retrospektiv wurden vier Jahresprotokolle nosokomialer Infektionen aus den Jahren 1993 bis 1996 in einem 400-Betten-Allgemeinkrankenhaus in der Nähe von Paris untersucht. Von den 1 326 Patienten, die in der Studie eingeschlossen waren, kamen 70 aus einem anderen Krankenhaus, 199 wurden innerhalb des Krankenhauses von einer Station auf die andere verlegt. Die verlegten Patienten waren häufiger *über sieben Tage* im Krankenhaus (65,8 % versus 29,7 %), hatten mindestens einen *invasiven Eingriff* hinter sich (34,2 % versus 27,2 %) und häufiger einen *chirurgischen Eingriff* durchgemacht (33,4 % versus 25,8 %). Zudem waren die verlegten Patienten häufiger *älter* als 65 Jahre (52 % versus 37,2 %) und *immunsupprimiert* (21,6 % versus 13,4 %).

Das Risiko für eine nosokomiale Infektion war bei den verlegten Patienten *fünffmal höher* als bei den nicht verlegten Patienten (17,8 % versus 3,9 %). Als weitere unabhängige Risikofaktoren für eine nosokomiale Infektion ergaben sich Krankenhausaufenthalt über sieben Tage sowie mindestens eine invasive Maßnahme.

Erregerübertragung durch künstliche Fingernägel

Bei Schwestern, die künstliche Fingernägel verwenden, wurden vermehrt pathogene Bakterien und Pilze nachgewiesen, die durch Händewaschen nicht beseitigt werden können. Künstliche Fingernägel bei Pflegepersonal können also das Risiko der Erregerübertragung auf Patienten erhöhen.

Viele Studien haben gezeigt, dass die Erregerbesiedlung an den Händen des Pflegepersonals eine wichtige Rolle für die Übertragung von Infektionen auf die Patienten spielt. In Ann Arbor, Michigan, wurde die bakterielle Flora an den Fingernägeln bei 20 Schwestern ohne und 21 Schwestern mit künstlichen Fingernägeln untersucht, wobei sich zeigte, dass beim Tragen künstlicher Fingernägel mehr pathogene Bakterien und Pilze auf den Nägeln nachgewiesen werden konnten. Vor dem Händewaschen hatten 73 % der Schwestern mit künstlichen Nägeln im Vergleich zu 32 % der Schwestern ohne künstliche Nägel pathogene Erreger auf ihren Nägeln. Nach dem Händewaschen mit einer antimikrobiellen Seife oder einem wasserfreien, alkoholbasierten Gel konnten bei 68 % der Schwestern mit künstlichen Fingernägeln weiterhin pathogene Erreger nachgewiesen werden, bei den Schwestern ohne künstliche Fingernägel waren es noch 26 %. Aufgrund dieser Ergebnisse empfehlen die Autoren, in den Hygienerichtlinien des Krankenhauses künstliche Fingernägel für das Pflegepersonal zu verbieten [9].

Neue Daten zu Zanamivir

Mit Zanamivir (Relenza[®]) steht seit dem 1. Oktober 1999 in Deutschland der erste Neuraminidase-Hemmer zur Therapie und Prophylaxe der Virusgrippe zur Verfügung. Oseltamivir (Tamiflu[®]) ist seit dem gleichen Zeitpunkt in der Schweiz verfügbar.

Rasche Wirkung

Eine kleine Studie mit 35 Patienten in zwei Zentren zeigte, dass die antivirale Wirkung von Zanamivir *innerhalb von 12 Stunden*, also nach der ersten Dosis, eintritt. In geno- und phänotypischen Assays konnte *keine Resistenzentwicklung* der Viren beobachtet werden [10].

Wirkung gegen Influenza A und B

Gepoolte Daten verschiedener klinischer Studien zeigten, dass von 1 572 Patienten mit nachgewiesener Influenza-Infektion 1 342 (86 %) an einer Infektion durch Influenza-A- und 220 (14 %) an einer Infektion durch Influenza-B-Viren litten. Im Gegensatz zum herkömmlichen Grippemittel *Amantadin* (z. B. InfectoFlu) wirkt Zanamivir auch gegen Influenza-B-Viren. Bei den Influenza-A-Patienten verkürzte die Zanamivir-Behandlung die Erkrankungsdauer um 1 Tag, bei den Influenza-B-Patienten um 1,5 Tage [11].

Weniger Komplikationen

Mit gepoolten Daten aus verschiedenen klinischen Studien von 3 800 Patienten, unter denen 2 499 (66 %) nachgewiesen an einer Influenza erkrankt waren, wurde die Komplikationsrate innerhalb von 28 Tagen nach Aufnahme in die Studie untersucht. 12 % der Patienten gehörten zur Gruppe der Risikopatienten (Alter über 65 Jahre, Herz-Kreislauf- oder Atemwegserkrankungen). Als primäre Endpunkte galten eine Atemwegserkrankung, die mit einem Antibiotikum behandelt werden musste (z. B. akute Sinusitis, Pharyngitis, Ohrinfektion, akute Bronchitis, Pneumonie), eine Verschlechterung der Anfangssymptome, die eine Antibiotika-Therapie erforderlich machte, oder eine prophylaktische Antibiotika-Verordnung.

Die Zahl der Antibiotika-Verordnungen war mit 11 % in der Zanamivir-Gruppe signifikant ($p < 0,001$) geringer als in der Placebo-Gruppe (17 %). Ein Trend zu einer noch besseren Senkung der Komplikationsrate wurde bei den Patienten registriert, bei denen die Therapie *innerhalb der ersten 24 Stunden* begonnen wurde [12].

Wirkung bei Risikopatienten

Eine Analyse gepoolter Daten aus drei internationalen Phase-III-Studien ergab, dass Zanamivir auch bei Risikopatienten wirksam ist. Zu den Risikopatienten zählen Patienten über 65 Jahre sowie Patienten mit Herz-Kreislauf- und chronischen Atemwegserkrankungen. In diesen Studien inhalierten die Patienten zweimal täglich 10 mg Zanamivir über fünf Tage. In allen drei Studien verkürzte Zanamivir die Krankheitsdauer im Vergleich zu Placebo deutlich. Symptome wie Husten, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Halsschmerzen und Fieber waren an Tag

5 schwächer ausgeprägt als in der Placebo-Gruppe. Die Zahl der Komplikationen wurde durch Zanamivir um 28 %, der Antibiotika-Verbrauch um 25 % verringert.

Zanamivir war auch bei den Hochrisiko-Patienten gut verträglich. Selbst bei Patienten mit Atemwegserkrankungen waren nicht mehr Nebenwirkungen als in der Placebo-Gruppe festzustellen [13, 14].

Bei einem Influenza-A-Ausbruch in einem Pflegeheim mit 176 Betten in Kanada wurde nach erfolglosem Einsatz von Amantadin eine Prophylaxe mit Zanamivir durchgeführt. Von den meist dementen Patienten hatten 74 % keine Schwierigkeiten bei der Benutzung des Inhalators. Mit Zanamivir gelang es, die weitere Verbreitung der Grippe in diesem Heim aufzuhalten und den Ausbruch zum Stoppen zu bringen [15].

Ältere Menschen sind durch Grippe besonders gefährdet. Die Diagnose ist bei ihnen noch schwieriger als bei jüngeren. Die Grippe kann bei ihnen aufgrund der anatomisch-physiologischen Veränderungen im Respirationstrakt und nachlassender Widerstandskraft schwere Komplikationen wie Bronchitis oder Pneumonie auslösen. Die „Alterung“ des Immunsystems bedingt zudem ein verringertes Ansprechen auf eine Impfung, weil ältere Menschen weniger Antikörper produzieren und damit geringere und kürzer anhaltende Antikörpertiter erreichen. Bei ihnen sollte deshalb eine Therapie mit Neuraminidase-Hemmern möglichst frühzeitig eingeleitet werden [13].

Prophylaxe

Zanamivir verhindert in Familien die Ausbreitung der Grippe von einem infizierten Familienmitglied auf die anderen. Dies ergab eine doppelblind durchgeführte, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit 337 Familien. Patienten mit Grippe oder Grippe-ähnlichen Symptomen wurden mit Zanamivir (zweimal täglich 10 mg) über fünf Tage oder Placebo behandelt. Die Mitglieder ihrer Familie erhielten die gleiche Medikation über zehn Tage zur Prävention. Jede Familie bestand aus zwei bis fünf Mitgliedern und mindestens einem Erwachsenen über 18 Jahre und einem Kind zwischen 5 und 17 Jahren. Das erkrankte Familienmitglied musste an mindestens zwei charakteristischen Symptomen leiden, wie Fieber über 37,8 °C, Schüttelfrost, Hus-

ten, Kopfschmerzen, Halsweh oder Muskelschmerzen. Die Intention-to-treat-Analyse zeigte, dass mit Zanamivir das Risiko einer Ansteckung mit Grippe um 79 % gesenkt werden kann: In den 168 mit Placebo behandelten Familien erkrankten 19 % der Familienmitglieder während der Prophylaxezeit an Grippe, während es in der Zanamivir-Gruppe nur 4 % waren. Bei den Erkrankten verkürzte Zanamivir die Erkrankungsdauer um etwa einen Tag. Die Nebenwirkungen in der Zanamivir-Gruppe waren mit denen in der Placebo-Gruppe vergleichbar. Bei den isolierten Viren konnte keine Resistenzentwicklung festgestellt werden [16].

Kapsidhemmer: Pleconaril wirkt gegen Picornaviren

Pleconaril ist ein oral applizierbares Virustatikum, das gegen ein breites Spektrum von Picornaviren wirkt, insbesondere gegen Enteroviren und Rhinoviren. Ergebnisse klinischer Studien zeigen, dass Pleconaril beispielsweise bei der enteroviral bedingten Meningitis bei Erwachsenen und Heranwachsenden und bei viral bedingten Atemwegsinfektionen gut wirksam ist.

Zur Familie der Picornaviren (Picorna = kleine RNS-Viren) gehören vier Arten, von denen vor allem die *Enteroviren* und die *Rhinoviren* für den Menschen pathogen sind. Picornaviren sind zwischen 24 und 30 nm groß, ihre RNS besteht aus etwa 7500 Basen. Zu den Enteroviren gehören *Polio*-, *Coxsackie*- und *Echoviren*.

Enteroviren werden oral aufgenommen und vermehren sich zunächst im lymphatischen Gewebe des Rachenraums, später in erster Linie in der Darmwand. Dort verursachen sie aber in der Regel keine Symptome. Auf dem Blutweg erreichen sie schließlich ihr Zielorgan, es kommt zur Organmanifestation, die aber nur bei einem kleinen Prozentsatz der infizierten Fälle eintritt. Meist verläuft eine Enterovirus-Infektion asymptomatisch. Manifeste Enterovirus-Infektionen verlaufen oft uncharakteristisch und mit wenig ausgeprägten klinischen Symptomen. Durch Polioviren kann eine Poliomyelitis ausgelöst werden, Coxsackie- und Echoviren können leichte grippeartige Krankheitsbilder mit Lymphadenitis und Myalgien hervorrufen. Daneben können sie jedoch auch Infektionen des Zentralnervensys-

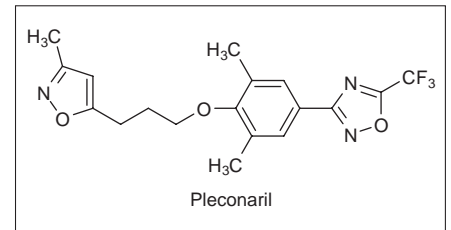


Abb. 1. Pleconaril (ViroPharma Incorp., Exton, PA)

tems mit Meningitis sowie Infektionen der Atemwege und des Myo- und Perikards auslösen. Enterovirus 70 ruft eine akute, epidemisch auftretende hämorrhagische Konjunktivitis hervor.

Von den *Rhinoviren* sind heute über 115 Serotypen bekannt. Ihre Genomorganisation und Vermehrungsweise entspricht derjenigen der Enteroviren. Von diesen unterscheiden sie sich in erster Linie durch ihre *Säureempfindlichkeit* und ihre leicht erhöhte Dichte. Sie rufen den *banalen Schnupfen* hervor, indem sie die Schleimhäute des Nasen- und Rachenraums infizieren. Seltener können sie vor allem bei Kindern eine Bronchitis oder Bronchopneumonie verursachen.

Pleconaril (Abb. 1) ist ein neues Virustatikum, das sich durch eine ausgeprägte Wirkung gegen Picornaviren auszeichnet. Pleconaril verhindert die Virusvermehrung durch eine Hemmung des so genannten *Uncoatings*, also der Freisetzung der Nucleinsäure aus dem Viruskapsid. Pleconaril wird als *Kapsidhemmer* bezeichnet. Die pharmakokinetischen Parameter einer Einzeldosis sind bei Erwachsenen und Kindern (2 bis 12 Jahre) ähnlich. Die Substanz wird nach oraler Gabe gut resorbiert, die Bioverfügbarkeit wird um das 2,2- bis 2,5fache erhöht, wenn sie zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen wird. Die mittleren Pleconaril-Plasmakonzentrationen zwölf Stunden nach einer Einzelgabe von 200 mg bei Erwachsenen und 5 mg/kg bei Kindern lagen deutlich über der Konzentration, die erforderlich ist, um mehr als 90 % der Enteroviren *in vitro* zu hemmen. Die Halbwertszeit beträgt 5,7 Stunden [17].

Bisher wurden über 1700 Patienten im Alter von 5 Tagen bis 84 Jahren in Studien behandelt, wobei sich eine gute Verträglichkeit zeigte. Pleconaril penetriert gut in das ZNS und die Nasenschleimhäute [18].

In einer multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie erhielten 130 Patienten im Alter von 14 bis 65 Jahren mit einer durch Enteroviren be-

dingten *Meningitis* und schweren Kopfschmerzen während der letzten 48 Stunden Pleconaril in einer Dosierung von 200 mg dreimal täglich über sieben Tage oder Placebo. Bei den Patienten der Pleconaril-Gruppe verschwanden die Kopfschmerzen im Durchschnitt zwei Tage früher ($p = 0,04$) als bei den Patienten der Placebo-Gruppe. Auch die Meningitis-Symptome dauerten in der Pleconaril-Gruppe zwei Tage kürzer. Hierdurch konnten die mit Pleconaril behandelten Patienten zwei Tage früher zur Arbeit oder zur Schule gehen ($p = 0,045$) als die Placebo-behandelten Patienten. Nebenwirkungen traten in der Pleconaril-Gruppe mit einer Häufigkeit von 26 %, in der Placebo-Gruppe dagegen mit einer Häufigkeit von 39 % auf.

Zwischen Juli und Oktober 1998 wurde die Wirksamkeit von Pleconaril bei *viral bedingten Atemwegsinfektionen* oder *schwerer Erkältung* in einer doppelblinden Studie untersucht. In die Studie wurden 1 024 Patienten in 84 Zentren in den Vereinigten Staaten aufgenommen. Die ansonsten gesunden Erwachsenen litten unter mindestens einem Atemwegs- und einem systemischen Symptom, das weniger als 36 Stunden dauerte. Randomisiert erhielten die Patienten Pleconaril 400 mg dreimal täglich ($n = 349$), 400 mg zweimal täglich ($n = 335$) oder Placebo ($n = 340$) über sieben Tage. Die Wirksamkeit der Behandlung wurde anhand der Zeit bis zur Beseitigung der wichtigsten Symptome gemessen, und zwar mit einer von 0 bis 3 reichenden Skala und anhand der Zahl der verbrauchten Taschentücher. Die Patienten waren im Durchschnitt 34 Jahre alt, 72 % waren Frauen.

Bei den mit Pleconaril behandelten Patienten verkürzte sich die Zeit bis zur völligen Beseitigung der Symptome von 14 auf 10 Tage, sie waren damit im Durchschnitt 3,5 Tage kürzer krank ($p = 0,09$). Auch die Zeit bis zum wiederhergestellten Wohlbefinden des Patienten verkürzte sich in der Pleconaril-Gruppe um 3,5 Tage signifikant ($p = 0,02$). Eine Rhinorrhö dauerte statt 7,5 Tage nur noch 6 Tage, unter einer verstopften Nase litten die mit Pleconaril behandelten Patienten 6,5 Tage, während es in der Placebo-Gruppe 8 Tage dauerte. Halsschmerzen dauerten in der Pleconaril-Gruppe im Durchschnitt 3,5 Tage, in der Placebo-Gruppe 4,5 Tage.

In einer offenen Studie wurde die Wirksamkeit von Pleconaril bei Patienten mit potentiell lebensbedrohlichen *Enterovi-*

rus-Erkrankungen untersucht. In die Studie wurden 17 Patienten mit chronischer Meningoenzephalitis, 6 Neugeborene mit enteroviraler Sepsis, 5 Patienten mit Myokarditis, 5 Patienten mit Knochenmarks- oder Lebertransplantat und 7 Patienten mit gemischten Enterovirus-Erkrankungen aufgenommen und für sieben Tage mit Pleconaril behandelt. Ein klinisches Ansprechen wurde bei 29 von 38 Patienten beobachtet, ein virologisches Ansprechen bei 12 von 13 Patienten [19].

Hepatitis C: Erfolge mit PEG-Interferon

Das Hepatitis-C-Virus wird ähnlich wie das HI-Virus übertragen. Häufig sind HIV-Infizierte auch mit Hepatitis C infiziert. Beide Erkrankungen führen zu einer rascheren Verschlechterung des jeweils anderen Krankheitsbildes. Im Gegensatz zum HI-Virus kann das Hepatitis-C-Virus behandelt werden, allerdings sind aggressive Therapiestrategien erforderlich.

Die Hepatitis C ist ein zunehmendes Problem. Der Erreger, das Hepatitis-C-Virus, wird in erster Linie durch *Blut* und *Blutprodukte* übertragen. Geschätzt wird, dass 170 Millionen Menschen weltweit chronisch mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert sind und dass pro Jahr 180 000 neue Fälle auftreten. Hepatitis C verursacht häufig beim Infizierten zunächst keine Symptome, vermutlich werden weniger als 30 % aller Fälle diagnostiziert. Innerhalb von 10 bis 20 Jahren entwickeln 20 bis 30 % der chronisch Infizierten eine Leberzirrhose. Bei etwa 20 % der chronisch Infizierten kommt es zu Leberversagen und Tod. Das Leberversagen aufgrund einer chronischen Hepatitis-C-Infektion ist die führende Indikation für eine Lebertransplantation in den Vereinigten Staaten. Derzeit sind zwei Behandlungsverfahren verfügbar, und zwar eine *Interferon-Monotherapie* und die *Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie*.

In klinischer Prüfung befindet sich derzeit ein *pegyliertes Interferon* (PEG-Interferon alfa 2a, PegasysTM), das eine molekulare Masse von 40 kD hat. Hierdurch verlängert sich die Halbwertszeit von Interferon alfa von 7 bis 10 Stunden auf etwa 100 Stunden. In einer randomisierten, multizentrischen Phase-II-Studie wurden Wirkungen und Verträglichkeit

von PEG-Interferon alfa mit der von normalem Interferon alfa verglichen. In die Studie wurden 155 nicht zirrhotische mit Hepatitis-C-Virus infizierte Patienten aufgenommen, die 48 Wochen behandelt und 24 Wochen nachbeobachtet wurden. Sie erhielten eine einmal wöchentliche Injektion von 45 oder 90, 180 oder 270 µg PEG-Interferon alfa 2a. Die Kontrollgruppen erhielten 3 Mio. I.E. Interferon dreimal wöchentlich. Bei 36 % der Patienten ($n = 45$), die mit 180 µg PEG-Interferon alfa behandelt wurden, ließ sich anhaltend kein Hepatitis-C-Virus mehr nachweisen, während dies nur bei 3 % der Patienten ($n = 33$) der Fall war, die mit normalem Interferon behandelt worden waren. Die Nebenwirkungen des pegylierten Interferons waren ähnlich denen des normalen Interferons mit Müdigkeit, Kopfschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Grippe-ähnlichen Symptomen, Übelkeit und Erbrechen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Hautausschlägen, Durchfall, Haarausfall, Bauchschmerzen, Depressionen, Schlaflosigkeit und Anorexie. Eine dosisabhängige Senkung der weißen Blutzellen trat bei pegyliertem Interferon häufiger auf als bei normalem Interferon, das Risiko einer Infektion war jedoch nicht erhöht. Pegyliertes Interferon soll in naher Zukunft bei Patienten untersucht werden, die sowohl mit Hepatitis C als auch mit HIV infiziert sind.

Aufgrund der ähnlichen Übertragungswege sind beide Infektionen bei einem Patienten relativ häufig. Die Hepatitis-C-Infektion kann eine raschere Progression des AIDS verursachen, umgekehrt kann eine HIV-Infektion eine raschere Progression der Hepatitis C zu Fibrose und Zirrhose auslösen. Eine hochaktive antiretrovirale Therapie hat keine Wirkung auf die Replikation des Hepatitis-C-Virus. Es gibt Hinweise, dass Interleukin 2 die Hepatitis-C-Viruskonzentration verringert. Allerdings ist bei HIV-Patienten eine Tendenz zu schlechteren Ansprechraten zu beobachten.

Eine Monotherapie mit Standard-Interferon alfa hat bei HIV-Infizierten nur eine suboptimale Wirkung. Aggressivere Therapieregime sind erforderlich. Zur Kombination aus Interferon alfa und Ribavirin liegen bei koinfizierten Patienten bisher nur begrenzte Daten vor [20, 21].

Fusionshemmer: Neue Substanzklasse zur Behandlung der HIV-Infektion

Fusionshemmer sind Peptide, die das HI-Virus daran hindern, in die Zelle einzudringen und sich dort zu vermehren. Derzeit befinden sich T-20 und T-1249 von Trimeris und Roche in klinischer Prüfung.

Fusionshemmer sind eine neue Substanzklasse zur Behandlung der HIV-Infektion. Sie verhindern, dass das HI-Virus in eine nicht infizierte Zelle eindringt und greifen damit an einer anderen Stelle an als die bisher verfügbaren Transkriptasehemmer und die Proteasehemmer (Abb. 2). Das HI-Virus heftet sich normalerweise mit Hilfe des Proteins *gp120* an die Zelle an. *Gp120* wird dann so verändert, dass zwei Regionen des Proteins *gp41* freigelegt werden, die sich aneinander binden und eine *Knäuel-ähnliche Struktur* formen. Dieses Knäuel ermöglicht es dem Virus, sich an die Zellmembran anzubinden und in die Zelle einzudringen. Fusionshemmer binden an eine der Peptidregionen des *gp41*-Proteins, die für die Knäuelbildung erforderlich ist. Der Knäuel kann nicht gebildet werden, das HI-Virus kann die Zelle nicht mehr infizieren (Abb. 3).

T-20 ist ein synthetisches Peptid aus 36 Aminosäuren. Es korrespondiert zu den Aminosäuren 127–162 im extrazellulären Bereich des *gp41*-Proteins von HIV. Durch Bindung von *T-20* an *gp41* verändert sich dessen Konformation. Die Fusion des Virus mit der Wirtszelle wird verhindert [22, 23].

In einer Phase-I-Studie erhielten 16 HIV-infizierte Erwachsene *T-20* über 14 Tage in einer Dosierung von 3, 10, 30 und 100 mg zweimal täglich intravenös. Es kam zu einem dosisabhängigen Abfall der HIV-RNS im Plasma bei Patienten mit höheren Dosen.

In einer Phase-II-Studie erhielten 78 Patienten *T-20* in sechs verschiedenen Applikationsmodi, und zwar als kontinuierliche subkutane Infusion in einer Dosierung von 12,5, 25, 50 oder 100 mg täglich oder als subkutane Injektion in einer Dosierung von 50 oder 100 mg zweimal täglich. Die Patienten waren mit im Mittel neun verschiedenen antiretroviralen Substanzen vortherapiert. 98 % hatten Proteasehemmer, 81 % alle drei Klassen von antiretroviralen Substanzen erhalten. Nach 28 Tagen Behandlung mit

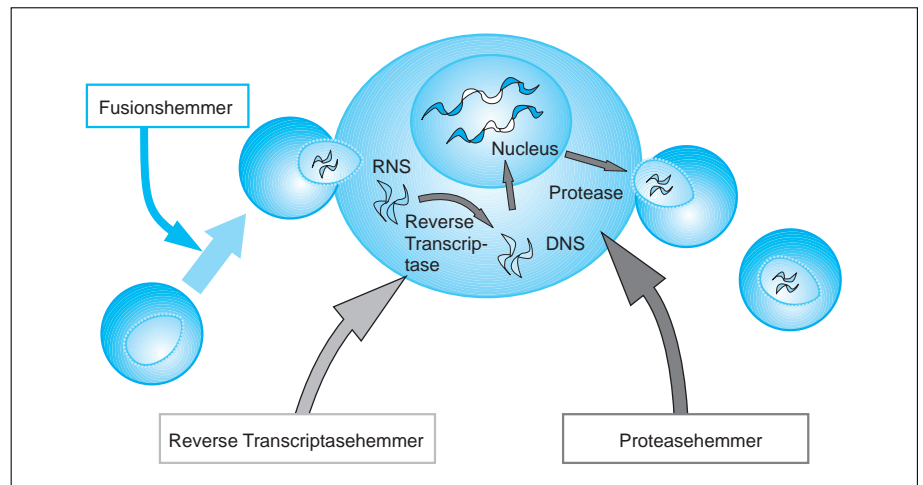


Abb. 2. Angriffspunkte von Fusionshemmern, reverse Transkriptasehemmern und Proteasehemmern am HI-Virus

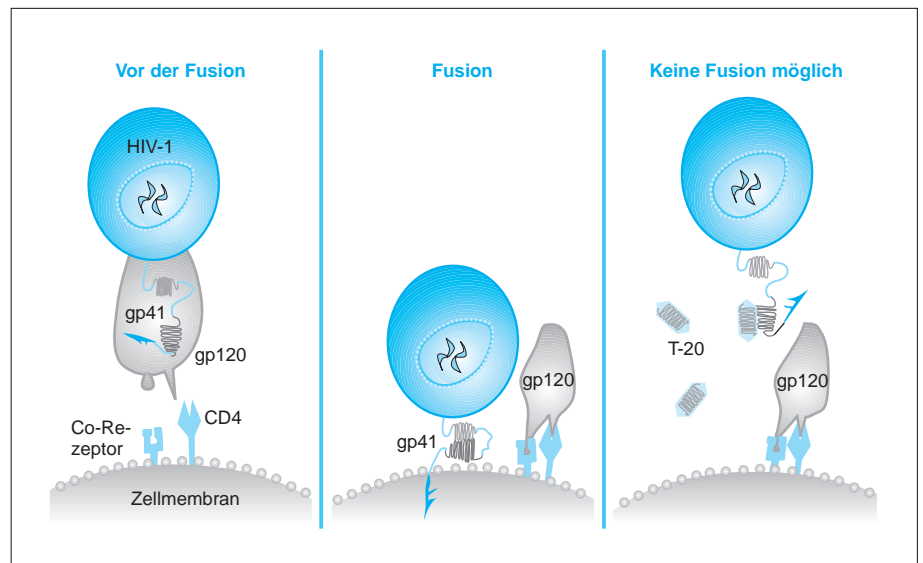


Abb. 3. Hemmung der Fusion des HI-Virus mit der Wirtszelle. *T-20* bindet an das Protein *gp41* und verändert dessen Konformation so, dass das Virus sich nicht mehr an die Wirtszelle binden kann.

T-20 sank die HIV-Konzentration in allen Behandlungsgruppen, wobei bei den höheren Dosen stärkere Abfälle gesehen wurden. Keine schwerwiegenden Nebenwirkungen traten auf. Die meisten Patienten berichteten nur über leichte bis mäßig schwere Lokalreaktionen.

In einer weiteren Phase-II-Studie wurden stark vorbehandelte Patienten zusätzlich zur antiretroviralen Therapie über 16 Wochen mit *T-20* behandelt, das sie sich in einer Dosierung von 50 mg zweimal täglich selbst subkutan applizierten. Die 55 auswertbaren HIV-1-positiven Erwachsenen waren im Mittel mit elf antiretroviralen Substanzen behandelt, 93 % hatten eine Therapie mit drei verschiedenen Substanzklassen erhalten.

93 % der Patienten zeigten zu Therapiebeginn Mutationen, die auf Proteasehemmer zurückzuführen waren, und 87 % zeigten Mutationen, die durch reverse Transkriptasehemmer verursacht waren. Nach 16 Wochen hatten 60 % (33 von 55 der Patienten) eine klinisch signifikante Senkung der Viruskonzentration im Blut auf unter 400 Kopien pro ml. Bei 36 % (20 von 55 Patienten) lag die Viruskonzentration unter der Nachweisgrenze (Abb. 4). Nebenwirkungen waren Fieber, Kopfschmerzen, Lymphknotenabnormalitäten und lokale Irritationen an der Injektionsstelle, die aber in der Regel leicht bis mäßig schwer ausgeprägt waren [24].

Phase-III-Studien sollen Anfang nächsten Jahres beginnen. In diese Untersu-

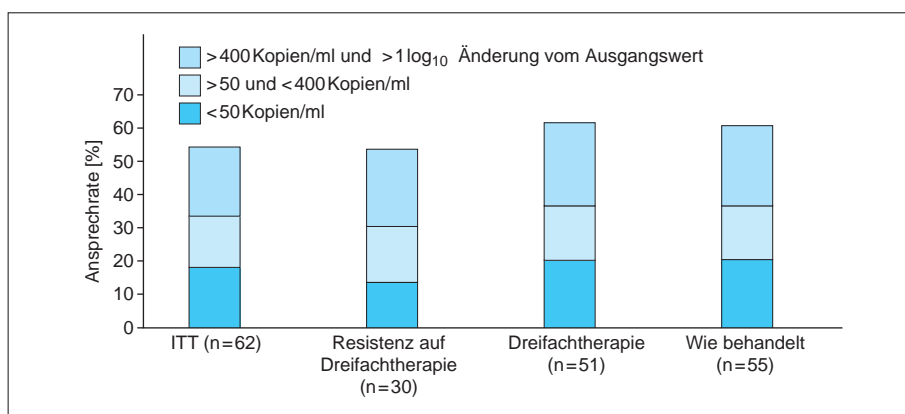


Abb. 4. Analyse der Patienten, die in der T20-205-Studie auf T-20 angesprochen haben (ITT = Intention to treat) [nach Lalezari]

chungen sollen stark vorbehandelte sowie wenig vorbehandelte HIV-Infizierten eingeschlossen werden.

Ein weiterer Fusionshemmer ist T-1249, der an eine andere Region des gp41 bindet. Im Gegensatz zu T-20, das reversibel an gp41 bindet, bindet T-1249 nicht reversibel an das Protein. Es ist in vitro auch gegen T-20-resistente klinische Isolate wirksam.

Nelfinavir zur Erstbehandlung bei HIV-Infektion?

Neue Daten bestätigen Wirkung und einfache Handhabung des Proteasehemmers Nelfinavir (Viracept®). Nelfinavir kann zweimal täglich eingenommen werden und induziert weniger Kreuzresistenzen als andere Proteasehemmer.

In einer Studie mit 116 Patienten zeigte sich, dass sich bei der Erstbehandlung mit Nelfinavir weniger rasch Kreuzresistenzen gegenüber anderen Proteasehemmern entwickelten als bei der Erstbehandlung mit anderen Proteasehemmern. Von den Patienten, die mit Nelfinavir behandelt worden waren, waren noch 84 % der Virusisolate gegenüber Saquinavir (Invirase®) und 83 % gegenüber Amprenavir empfindlich. Nur 29 % der mit Nelfinavir behandelten Patienten hatten gegenüber zwei oder mehr Proteasehemmern eine verminderte Empfindlichkeit. Dagegen war die Empfindlichkeit gegenüber anderen Proteasehemmern bei 70 % der vorher mit Indinavir (Crixivan®) behandelten Patienten und 43 % der Patienten, die mit weiteren Proteasehemmern behandelt worden waren, reduziert. Die Daten deuten darauf hin, dass der Proteasehemmer Indinavir häufiger

Kreuzresistenzen gegenüber anderen Proteasehemmern erzeugt als Nelfinavir.

In einer retrospektiven Multicenterstudie wurden systematisch Daten von Patienten analysiert, die Nelfinavir als ersten Proteasehemmer eingenommen hatten, bei denen es nach initialer Abnahme der Viruskonzentration wieder zu einem Anstieg gekommen war und die daher eine Behandlung mit Ritonavir und Saquinavir erhalten hatten. Die Analyse der Daten von 79 Patienten zeigt, dass die Kombination von Saquinavir und Ritonavir nach Vorbehandlung mit Nelfinavir noch eine gute antiretrovirale Aktivität erzielte [26].

Auch die Compliance spielt bei der Wirksamkeit der HIV-Therapie eine große Rolle. Deshalb wurde in einer prospektiven randomisierten Studie bei 112 HIV-infizierten Patienten die Wirksamkeit und Compliance einer Dreifachtherapie aus Stavudin (Zerit®) und Lamivudin (Epivir™) plus Indinavir oder Nelfinavir verglichen. Compliance, Nebenwirkungen und die verschiedenen Wirksamkeitsparameter wurden alle drei Monate untersucht. Nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von sechs Monaten zeigte sich, dass die Compliance in der Nelfinavir-Gruppe mit 70 % signifikant höher war als in der Indinavir-Gruppe mit 48 % ($p = 0,0311$). Auch die Nebenwirkungen beeinflussten die Compliance, in der Nelfinavir-Gruppe brachen wegen unerwünschter Wirkungen 12 % ihre Therapie ab, während es in der Indinavir-Gruppe 34 % der Patienten waren ($p = 0,0075$). Die immunologische, virologische und klinische Wirksamkeit der beiden Therapieregime war in beiden Gruppen ähnlich. Aufgrund der besseren Compliance mit dem Nelfinavir-haltigen Therapieregime dürfte aber

langfristig ein größerer Nutzen für die Patienten resultieren [27].

In der *Women-first-Studie* wurden bei HIV-infizierten Frauen, die bisher noch nicht mit Proteasehemmern behandelt worden waren, folgende Regime verglichen:

- Nelfinavir zweimal täglich 1 250 mg plus Saquinavir zweimal täglich 1 000 mg
- Nelfinavir 750 mg dreimal täglich plus Saquinavir 600 mg dreimal täglich jeweils in Kombination mit Stavudin und Lamivudin.

Die Intention-to-treat-Analyse von 32 Frauen nach 48 Wochen zeigte, dass die zweimal tägliche Therapie die Viruskonzentration stärker reduzierte als die dreimal tägliche Gabe der Proteasehemmer, die Wirkung auf die CD4-Zellzahlen war vergleichbar gut. Beide Therapieregime unterschieden sich auch nicht in ihrer Wirkung auf die metabolischen Parameter wie Cholesteroll-, Triglycerid- und Blutglucosekonzentration, die jeweils leicht stiegen [28].

Retrospektiv wurden die Daten von 151 Patienten ausgewertet, die in verschiedenen Studien eine Dreifachtherapie erhalten hatten:

- INCAS (Zidovudin plus Didanosin plus Nevirapin)
- AVANTI 2 (Indinavir plus Zidovudin plus Lamivudin)
- AVANTI 3 (Nelfinavir plus Zidovudin plus Lamivudin)

Die retrospektive Analyse ergab, dass die beiden Therapieregime mit einem Proteasehemmer die Viruskonzentration länger niedrig hielten als das Therapieregime mit einem nicht nucleosidischen reversen Transcriptasehemmer [29].

Quellen

1. Burke T, et al. Moxifloxacin versus cefuroxim axetil in the treatment of acute sinusitis. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 26. September 1999.
2. DeAbate C, et al. A multi-centre study of grepafloxacin 5-days 600 mg od vs grepafloxacin 10-days 400 mg od vs clarithromycin 14-days 500 mg bd in the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 26. September 1999.
2. Gehanno P, et al. A multi-centre study of grepafloxacin 600 mg od 5-days vs grepafloxacin 400 mg od 10-days vs co-amoxiclav 625 mg tds 10-days in the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 26. September 1999.
4. Dubreuil C, et al. Cefuroxime axetil (CAE) 5 days versus 10 days in the treatment of acute

- bacterial sinusitis in adult outpatients. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 26. September 1999.
5. Dorai-John T, et al. Moxifloxacin sensitivity of respiratory pathogens in the United Kingdom. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 26. September 1999.
 6. Esposito S, et al. Bactericidal activity of moxifloxacin compared to grepafloxacin and clarithromycin against *S. pneumoniae* and *S. pyogenes* investigated by an in vitro pharmacodynamic model. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 26. September 1999.
 7. Blondel-Hill, et al. Do bugs need drugs? A community project for wise use of antibiotics. 39. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 26. September 1999.
 8. Eveillard M, et al. Association between hospital acquired infections and patient transfers. 39. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 28. September 1999.
 9. McNeil SA, et al. The effect of hand cleansing with antimicrobial soap or gel on microbial colonization of artificial nails. 39. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 28. September 1999.
 10. Boivin G, et al. Clinical and virological efficacy of zanamivir in the treatment of influenza A virus infections during the 1997-98 flu season. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 26. September 1999.
 11. Osterhaus ADME, et al. The efficacy of inhaled Zanamivir in the treatment of influenza B. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 26. September 1999.
 12. Kaiser L. Efficacy of inhaled Zanamivir in reducing complications and antibiotic use in influenza. Results of phase II and phase III clinical trials. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 26. September 1999.
 13. Influenza 2000: The role of Neuraminidase Inhibitors. Symposium durchgeführt mit Unterstützung von GlaxoWellcome im Rahmen der 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 26. September 1999.
 14. Lalezari J, et al. The efficacy and safety of inhaled zanamivir in the treatment of influenza in high risk patients. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 26. September 1999.
 15. Lee C, et al. Use of Zanamivir to control an outbreak of influenza A. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 26. September 1999.
 16. Hayden FG et al. Inhaled Zanamivir for preventing transmission of influenza in families. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 26. September 1999.
 17. Rotbart HA. Pleconaril for enteroviral infections. 39. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 27. September 1999.
 18. Hayden FG, et al. Pleconaril treatment shortens duration of picornavirus respiratory illness in adults. 39. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 26. September 1999.
 19. Shafran SD, et al. Pleconaril is effective for enteroviral meningitis in adolescents and adults: a randomized placebo-controlled multicenter trial. 39. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 28. September 1999.
 20. Doug Dieterich, Virology Media Breakfast, veranstaltet von Hoffmann-La Roche im Rahmen der 39. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 27. September 1999.
 21. Doug Dieterich, Symposium „The Changing Landscape of HIV: New Treatment Strategies, New Choices“, veranstaltet mit Unterstützung von Hoffmann-La Roche im Rahmen der 39. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco 29. September 1999.
 22. Dr. Dani Bolognesi, Dr. Jay Lalezari, Dr. Michael Saag, Dr. Sam Hopkins, Pressekonferenz der Firmen Hoffmann-La Roche und Trimeris, veranstaltet im Rahmen der 39. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 27. September 1999.
 23. Dr. Michael Saag, Symposium „The Changing Landscape of HIV: New Treatment Strategies, New Choices“, veranstaltet mit Unterstützung von Hoffmann-La Roche im Rahmen der 39. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 29. September 1999.
 24. Lalezari J, et al. Sixteen-week analysis of heavily pre-treated patients receiving T-20 as a component of multi-drug salvage therapy. 39. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 27. September 1999.
 25. Kilby JM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nature Med* 1998;4:1302-7.
 26. Haubrich R, et al. Differences in protease inhibitor (PI) phenotypic susceptibility after failure of the first PI-containing regimen. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 26. bis 29. September 1999.
 27. Roca B, et al. A randomized, comparative study of lamivudine plus stavudine, with indinavir or nelfinavir, in treatment-experienced HIV-infected patients. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 26. bis 29. September 1999.
 28. Clark R, et al. Efficacy and safety of BID and TID regimens of nelfinavir (NFV) + saquinavir (SQV) + Stavudine (d4T) + Lamivudine (3TC) in HIV-infected women: 48-week results of the Women's First Study. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 26. bis 29. September 1999.
 29. Zolopa A, et al. The efficacy of ritonavir (RTV)/saquinavir (SQV) antiretroviral therapy (ART) in patients who failed nelfinavir (NFV): a multicenter clinical cohort study. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 26. bis 29. September 1999.

Die PEG im Internet: PEG-Homepage

<http://www.p-e-g.de/>