ZEITSCHRIFT FÜR

ISSN 0722/5067

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie *Januar/Februar 1994 – 15. Jahrg.*

Übersicht

Lokale Applikation von Antibiotika zur Prävention und Therapie von Infektionen der unteren Atemwege

Seit Jahrzehnten wird durch die lokale Gabe von Antibiotika versucht, hohe Konzentrationen am Ort der Infektion zu erreichen und dies mit einer guten Verträglichkeit der Chemotherapie zu verbinden. Da sich ein derartiges Vorgehen bei genauer Betrachtung jedoch häufig als problematisch herausgestellt hat, ist die lokale Antibiotikatherapie oder -prophylaxe nur in wenigen Fällen als sinnvolle Maßnahme gesichert. Auch die endotracheale bzw. endobronchiale Applikation von Antibiotika – als spezielle Form der lokalen Gabe – ist unverändert Gegenstand einer kontroversen Diskussion. In den vergangenen Jahren sind jedoch einige Studien durchgeführt worden, die heute eine relativ gut fundierte Stellungnahme zur lokalen Anwendung von Antibiotika im Respirationstrakt möglich machen. In dieser Übersicht soll nicht nur die Gabe von Aminoglykosiden, sondern auch die lokale Verabreichung anderer Chemotherapeutika zur Prävention oder zur Therapie von Infektionen der tiefen Atemwege (Bronchien oder Lungenparenchym) berücksichtigt werden.

Applikationsarten

Zwei unterschiedliche Applikationsarten sind möglich:

1. Die Antibiotika können als Aerosol über entsprechende Inhalationsgeräte bzw. Vernebler verabreicht werden, womit eine homogene, periphere endobronchiale Verteilung der Substanzen erreicht wird. Von Nachteil ist bei diesem Vorgehen der beträchtliche Substanzverlust in den oberen Atemwegen.

2. Bei der endotrachealen Instillation wird durch einen Trachealtubus oder ein Tracheostoma mit Hilfe eines Katheters das Antibiotikum (meist in physiologischer Kochsalzlösung) direkt endotracheal bzw. endobronchial gegeben. Hierbei resultieren hohe tracheobronchiale Konzentrationen, doch gibt es auch bei dieser Methode entscheidende Nachteile: sie ist nur bei intubierten oder tracheotomierten Patienten möglich und es werden nur relativ niedrige periphere bronchiale Konzentrationen erreicht.

Für beide Formen der lokalen Gabe gelten generell die folgenden Vorteile: Die hohen antibakteriell wirksamen Konzentrationen bewirken eine Verminderung der bakteriellen Kolonisation und Adhärenz; darüberhinaus kann die systemische Toxizität (z. B. von Aminoglykosiden) weitgehend vermieden und durch eine verringerte Dosierung können Kosten reduziert werden. Neben den bereits oben geschilderten Problemen gibt es einige prinzipielle Nachteile der lokalen Gabe: dazu gehört die Möglichkeit einer Auslösung lokaler Unverträglichkeitsreaktionen (z. B. Verminderung der Ziliartätigkeit) und das Problem der systemischen Resorption mit der Manifestation von unerwünschten Wirkungen. Dieses Risiko ist besonders erhöht, wenn die Schleimhäute stark entzündet sind und Nierenfunktionsstörungen vorliegen (Aminoglykoside!). Es muß bedacht werden, daß einige Antibiotika durch bronchiale Sekrete und Zellbestandteile inaktiviert werden können. Schließlich ist immer wieder als wichtiges Argument gegen diese Behandlungsformen die Förderung der Resistenzentwicklung angeführt worden.

Klinisch-pharmakologische Untersuchungen zur Applikation von Gentamicin (REFOBACIN u. a.) ergaben bei Therapie mit Aerosolen in einer Dosis von 1 bis 2 mg/kg Gentamicin bronchiale Konzentrationen zwischen 20–55 mg/l, bei endotrachealer Instillation der gleichen Dosierungen wurden bis zur

Inhalt 1'94

Übersicht Seite 1–2
- Lokale Applikation von Antibiotika bei Atemwegsinfektionen

Empfehlungen zur Bewertung von Chemotherapeutika (13) Seite 3
- Maßnahmen bei akuten Unverträglichkeitsreaktionen

Neueinführung Seite 3–4
- Piperacillin und Tazobactam (TAZOBAC)

Antibiotikamarkt Seite 4
- Aciclovir-Umsatzsteigerung bedenklich!
- Antibiotika in der Tiermedizin und die öffentliche Gesundheit

Virusinfektionen Seite 4–5
- Aciclovir in der CMV-Prophylaxe
- Aciclovir-resistente Herpesviren

Mittel der Wahl Seite 5–6
- Estriol-Prophylaxe von rezidivierenden HWI
- Chemotherapeutika versus Placebo bei Salmonellenenteritis
- Monotherapie bei schweren Krankenhausinfektionen

AIDS Seite 6–8
- Zidovudin – Nüchterneinnahme!
- Zidovudin-resistente HIV_1 bei unbehandelten Patienten
- Fluconazol-Bioverfügbarkeit
- Primärmanifestation unter PcP-Prophylaxe

Fragen zu wichtigen Infektionen (1) – eine neue Fortbildungsreihe Seite 7
- Pilzinfektionen und ihre Behandlung

Korrespondenz Seite 8
- Cefpodoximproxetil

Nebenwirkungen Seite 8
- β-Laktamantibiotika-induzierte Leukopenie bei Leberinsuffizienz
- Hyperkaliämie unter hochdosiertem Trimethoprim

30. Minute Konzentrationen zwischen 480 bis 690 mg/l gemessen, die nach vier Stunden auf im Mittel 43 mg/l, nach sechs Stunden auf 14 mg /l im Bronchialsekret abfielen. Die Serumkonzentrationen des Gentamicins lagen nach der endotrachealen Instillation von 80 mg durchweg unter 1,0 mg/l, sie waren jedoch über längere Zeiträume gut meßbar. Die renale Ausscheidung des Gentamicins bei der endotrachealen Instillation lag immerhin bei 10 bis 15% der applizierten täglichen Dosis.

Präventiver Einsatz

Erste Studien zur Prävention von Beatmungspneumonien erfolgten Anfang der 70er Jahre auf einer Intensivstation in Boston. In diesen Studien wurde Polymyxin B(POLYMYXIN-B „PFIZER") eingesetzt, was zunächst in zwei Pilotstudien zu einer Senkung der Pneumonierate führte. Nach breiterem Einsatz wurde jedoch durch die Entwicklung von hochresistenten Erregern eine höhere Letalität bei den Beatmungspatienten registriert, so daß dieses Konzept wieder verlassen wurde[1,2].

Belgische Autoren untersuchten die Wirksamkeit von endotracheal verabreichtem Gentamicin versus endotrachealer Placebogabe in einer Doppelblind-Studie bei tracheotomierten neurochirurgischen Intensivpatienten[3,4].

Diese Studien kamen zu dem Ergebnis, daß eine signifikante Senkung der Pneumoniehäufigkeit durch die Gentamicingabe möglich war, allerdings trat eine Kolonisation mit resistenten gramnegativen Bakterien auf. Bei der gleichen Patientengruppe wurde eine prospektive Vergleichsstudie zwischen endotrachealem Gentamicin versus Polymyxin B plus Kanamycin (in Deutschland nur zur Anwendung am Auge zugelassen) vorgenommen, welche im Prinzip zu gleichen Ergebnissen führte; unter Gentamicin allein war allerdings die Resistenzentwicklung stärker ausgeprägt, als unter dem Kombinationsregime. Einschränkend muß zu diesen Studien festgehalten werden, daß es sich durchweg um tracheotomierte Patienten handelte, bei denen durch die Instillation von relativ hohen Dosierungen [Gentamicin dreimal 80 mg] sehr hohe lokale Konzentrationen erreicht werden konnten.

Deutsche Autoren berichteten über mehrere kontrollierte und unkontrollierte Studien mittels endotrachealer Instillation bei intubierten beatmeten Patienten von täglich viermal 40 mg Gentamicin zur Pneumonieprävention[5,6]. Sie fanden eine signifikante Verminderung der bakteriellen Kolonisation der Trachea und eine deutliche Senkung der Pneumoniehäufigkeit. In einer prospektiven Doppelblindstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft wurde bei knapp 200 Patienten das gleiche Studiendesign nochmals überprüft, wobei weder in der Häufigkeit der Pneumonie noch hinsichtlich der Mortalität signifikante Unterschiede zwischen der Gentamicingruppe und der Placebogruppe nachgewiesen werden konnten[7].

Die primäre und sekundäre Prävention einer Pneumocystis carinii-Pneumonie bei HIV- bzw. AIDS-Patienten mit Pentamidin (PENTACARINAT) z.B. in einer Dosis von 300 mg Pentamidin in Aerosolform alle vier Wochen gilt heute als gesichertes Behandlungsprinzip. Eine umfangreiche amerikanische Studie sowie eine prospektive Doppelblindstudie aus der Schweiz bestätigte diese Prophylaxemaßnahmen als wirksam, so daß sie heute generell empfohlen werden können, wenn nicht andere Prophylaxeformen [z.B. mit Co-trimoxazol (BACTRIM)] vorgenommen werden[8,9].

Vorläufige Studienergebnisse aus Deutschland deuten auch auf eine wirksame Amphotericin B-Prävention (AMPHOTERICIN B SQUIBB) in Aerosolform bei Patienten nach Knochenmarktransplantation und Hochdosis-Chemotherapie hinsichtlich der Verhinderung einer invasiven pulmonalen Aspergillose hin[10]. Die Patienten erhielten zweimal täglich 10 mg Amphotericin B in einer Aerosolform, unter diesem Regime entwickelte nur einer von 40 untersuchten Patienten eine invasive pulmonale Aspergillusinfektion.

Therapeutischer Einsatz

Bei der Behandlung der zystischen Fibrose wurden in den vergangenen zehn Jahren zahlreiche Therapiestudien durchgeführt, die zu unterschiedlichen Ergebnissen gelangten. In einer neueren, sorgfältig angelegten randomisierten Crossover-Studie in sieben nordamerikanischen Zentren konnte erstmals überzeugend der Nutzen einer täglichen Anwendung von 600 mg Tobramycin (GERNEBCIN) in Aerosolform gegenüber Placebo belegt werden. Es wurden sowohl signifikante Verbesserungen von wesentlichen Lungenfunktionsparametern als auch eine Abnahme der Pseudomonas aeruginosa-Zahlen im Sputum gemessen. Trotz der recht hohen täglichen Dosierung von Tobramycin wurden bei den insgesamt 71 Patienten keine ototoxischen oder nephrotoxischen Reaktionen nachgewiesen. Die Häufigkeit von Tobramycin-resistenten Bakterien war interessanterweise in beiden Gruppen (Tobramycin respektive Placebo) gleich[11].

In der Behandlung der milden bis mittelschweren Pneumocystis carinii-Pneumonie ist in einer prospektiven offenen klinischen Studie in den USA und Deutschland bei über 200 Patienten mit 300 bis 600 mg Pentamidin in Aerosolform täglich über eine Dauer von drei Wochen bei knapp 70% der Patienten ein Erfolg erzielt worden[12,13]. Diese Form der Therapie wurde allerdings nur bei Unverträglichkeit von Co-trimoxazol eingesetzt und – wie ausdrücklich zu betonen ist – bei milden bis mäßig schweren Verläufen.

In einer zahlenmäßig begrenzten Studie an 62 Neugeborenen mit kardiopulmonalen Grunderkrankungen wurde in einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie die inhalative Ribavirinbehandlung (VIRAZOLE) bei RSV-Infektionen geprüft. Die Applikation des Ribavirins erfolgte als kontinuierliche Aerosolgabe mit einer Dosierung von etwa 0,80 mg/kg/KG stündlich[14]. Es zeigte sich in der Gruppe mit Ribavirin im Vergleich zur Placebogruppe ein signifikanter Anstieg des mittleren arteriellen Sauerstoffdrucks und auch eine deutliche Verminderung des Schweregrades der Infektion.

Weitere Indikationen für die endotracheale oder endobronchiale Applikation von Antibiotika sind aus der vorhandenen Literatur nicht abzuleiten. Insbesondere bei Bronchiektasen oder auch der chronischen mukopurulenten Bronchitis sind keine überzeugenden Studien vorhanden, die eine derartige präventive oder therapeutische Anwendung von lokal zu applizierenden Antibiotika empfehlen lassen.

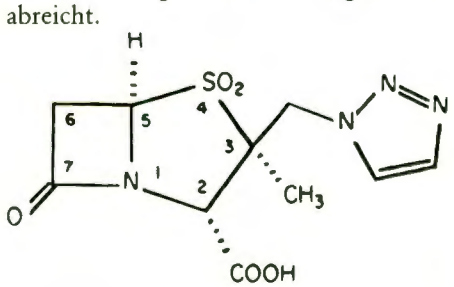
ZUSAMMENFASSUNG: Für die lokale therapeutische Applikation von Antibiotika in die tiefen Atemwege ergeben sich bisher nur wenige gesicherte Indikationen; hierzu sind die Tobramycin-Therapie (GERNEBCIN) bei der zystischen Fibrose, Pentamidin (PENTACARINAT) in Aerosolform bei der milden bis mittelschweren Pneumocystis carinii-Pneumonie sowie Ribavirin (VIRAZOLE) bei der RSV-Infektion von Kleinkindern zu zählen. Die präventive Applikation von Antibiotika endobronchial und/oder endotracheal ist sinnvoll und gesichert mit Pentamidin in Aerosolform zur Verhinderung der Pneumocystis carinii-Pneumonie als primäre und/oder sekundäre Prophylaxe. Interessante vorläufige Aspekte ergeben sich mit Amphotericin B (AMPHOTERICIN B SQUIBB) in Aerosolform zur Verhinderung einer invasiven Aspergillus-Pneumonie bei knochenmarktransplantierten Patienten. Die Aerosolgabe von Aminoglykosiden bei intubierten Patienten erscheint dagegen nicht sinnvoll; wie weit bei tracheotomierten Patienten die endotracheale und endobronchiale Instillation von hochdosierten Aminoglykosiden wirksam ist, bedarf allerdings noch weiterer Studien. Zu beachten ist bei der lokalen Gabe insbesondere die Selektion von resistenten zumeist gramnegativen Keimen und auch die mögliche systemische Resorption der Substanzen, die insbesondere bei Verabreichung von Aminoglykosiden und gleichzeitig bestehender Niereninsuffizienz beachtet werden muß.

Literatur auf Anfrage bei der Redaktion

Neueinführung

TAZOBAC – ein Kombinationspräparat aus Piperacillin und Tazobactam

Piperacillin (PIPRIL) gehört zu den Acylaminopenicillinen, die in der Klinik zur parenteralen Behandlung von Infektionen durch grampositive und gramnegative Bakterien eingesetzt werden. Häufigste Ursache der bakteriellen Resistenz gegenüber Acylaminopenicillinen ist die Bildung von β-Laktamasen. Die Kombination dieser Antibiotika mit Hemmstoffen der β-Laktamasen wird seit einigen Jahren in steigendem Maße eingesetzt, um der Resistenzentwicklung entgegenzuwirken und um das Spektrum der Antibiotika zu erweitern. Mit Tazobactam (als Monosubstanz nicht im Handel) steht ein neuer Inhibitor zur Verfügung (Abbildung), der nur in Kombination mit Piperacillin angeboten wird. Eine Flasche zur Herstellung einer Infusionslösung enthält entweder 2 g oder 4 g Piperacillin plus 0,5 g Tazobactam. Diese Einzeldosen werden im Regelfall dreimal täglich verabreicht.



Tazobactam

β-Laktamasehemmung

Tazobactam bindet ebenso wie andere β-Laktamaseinhibitoren an das aktive Zentrum der β-Laktamasen. Dabei wird das katalytische Zentrum zerstört, der Hemmstoff wird gespalten. Im Vergleich zu den bisher bekannten Hemmstoffen besitzt Tazobactam eine höhere Affinität zu den bakteriellen Enzymen und erfaßt ein breiteres Spektrum der β-Laktamasen. Das bedeutet, daß die β-Laktamasen aus grampositiven und gramnegativen, sowie aeroben und anaeroben Erregern gehemmt werden, unabhängig davon, ob die genetische Information für die Resistenzenzyme auf dem Chromosom oder auf einem Plasmid der Bakterien lokalisiert ist.

Pharmakokinetik

Die beiden in TAZOBAC kombinierten Substanzen besitzen ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften. Beide werden mit einer mittleren Halbwertzeit von etwa 80 Minuten eliminiert. Die Werte für das Verteilungsvolumen (24 Liter) und die Clearance (etwa 200 ml/min) zeigen ebenfalls gute Übereinstimmung. Da mit einer Infusion vier- bzw. achtmal soviel Piperacillin verabreicht wird, wie Tazobactam, sind die Konzentrationen der Kombinationspartner im Serum und Gewebe unterschiedlich: die mittleren Spitzenkonzentrationen liegen bei 28 mg/l Tazobactam bzw. 124 mg/l Piperacillin im Serum nach Gabe von 0,5 g plus 2 g. Mit Infusion der doppelten Dosis Piperacillin werden auch etwa doppelt so hohe Konzentrationen erzielt. Im Gewebe werden ebenfalls meist deutlich höhere Spiegel von Piperacillin, als von Tazobactam gemessen.

Beide β-Laktamverbindungen werden kaum metabolisiert und überwiegend unverändert über die Niere ausgeschieden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion wird die Auscheidung beider Stoffe in ähnlichem Ausmaß verzögert und die Dosis muß reduziert werden. Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von ≦ 18 ml/min wird die Einzeldosis zum Beispiel nur einmal täglich verabreicht. Bei einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz muß die Tagesdosis weiter reduziert werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Klinische Anwendung

Die Behandlung mit TAZOBAC ist indiziert, wenn Infektionen vorliegen, die durch Erreger verursacht werden, die gegenüber Piperacillin resistent sind, durch die Kombination jedoch erfaßt werden. Die Zulassung in Deutschland beschränkt sich auf Infektionen des Bauchraumes sowie auf außerhalb des Krankenhauses erworbene Infektionen der Lunge, der Haut und des Weichteilgewebes. Der Hersteller weist in seiner Broschüre darauf hin[1], daß das neue Arzneimittel in anderen europäischen Ländern auch für weitere Indikationen zugelassen worden ist – zum Beispiel bei bakterieller Sepsis und Infektionen bei neutropenischen Patienten. Dieser Hinweis ändert jedoch nichts an der juristischen Situation und der restriktiven Zulassung durch das Bundesgesundheitsamt, die auf der Auswertung der Ergebnisse aus der klinischen Prüfung beruht.

Bisher liegen nur wenige Vergleichsstudien zwischen TAZOBAC und anderen Antibiotika vor. In einer randomisierten Untersuchung an 113 Patienten wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von TAZOBAC und Imipenem/Cilastatin (ZIENAM) bei Patienten mit abdominellen Infektionen miteinander verglichen.[2] Das neue Präparat war in einer Dosierung von dreimal täglich 4,0 g Piperacillin signifikant besser wirksam, doch muß kritisch angemerkt werden, daß die Vergleichssubstanz recht niedrig dosiert

Empfehlungen zur Bewertung von Chemotherapeutika (13)

Maßnahmen bei akuten Unverträglichkeitsreaktionen

Bei parenteral verabreichten Antibiotika, sehr selten auch bei oraler Applikation, können in unterschiedlicher Häufigkeit – je nach Immunogenität der einzelnen Substanzen – akute allergische Unverträglichkeitsreaktionen auftreten, die sich als allergische Hautreaktionen mit Exanthem, Juckreiz, Urtikaria und/oder als Arzneimittelfieber manifestieren. Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie verbunden mit Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Engegefühle in der Brust, Schwächegefühl, Schweißausbruch, Schwindel, Schwellung der Lippen, Mund- und Rachenschleimhaut, Brennen der Handflächen sowie der Fußsohlen und der Zunge, Benommenheit, Angstgefühl bis zur Todesangst, Bewußtlosigkeit, Harn- und Stuhlabgang; lebensbedrohliche Schockreaktionen) sind möglich und erfordern entsprechende Notfallmaßnahmen. Bei potentiell immunogen wirkenden Chemotherapeutika sollten zumindest in den Gebrauchsinformationen Hinweise auf akut notwendige Sofortmaßnahmen enthalten sein.

Im allgemeinen werden folgende Sofortmaßnahmen empfohlen:
Bei den ersten Anzeichen einer schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktion Injektion unterbrechen, die Kanüle in der Vene belassen respektive einen venösen Zugang schaffen. Neben anderen gebräuchlichen Notfallmaßnahmen Kopf-Oberkörper-Tieflage, Atemweg freihalten!

Medikamentöse Sofortmaßnahme:
Sofort Epinephrin (ADRENALIN) i.v.: nach Verdünnen von 1 ml der handelsüblichen Epinephrin-Lösung 1:1000 auf 10 ml wird davon zunächst 1 ml (=0,1 mg Epinephrin) unter Puls- und Blutdruckkontrolle langsam injiziert (cave Herzrhythmusstörungen!). Die Gabe von Epinephrin kann wiederholt werden (Gebrauchsinformation beachten!).

Danach Glukokortikoide i.v.: z. B. Methylprednisolon (URBASON u. a.) 250 mg bis 1000 mg. Die Glukokortikoidgabe kann wiederholt werden. Anschließend Volumensubstitution i.v.: z. B. Plasmaersatzmittel, Humanalbumin, Vollelektrolytlösungen.

Weitere Therapiemaßnahmen: Antihistaminika i.v., Sauerstoffinhalation, künstliche Beatmung.

wurde (dreimal täglich 500 mg Imipenem). Es ist daher bisher lediglich die Aussage gerechtfertigt, daß beide Behandlungsregime bei abdominellen Infektionen in Frage kommen – eine eindeutige Überlegenheit der Penicillin-Inhibitor-Kombination kann aufgrund dieser Studie nicht als gesichert gelten.

Hinsichtlich der Verträglichkeit ergeben sich weder aus dieser Studie, noch aus den Daten der klinischen Prüfung des neuen Medikamentes Auffälligkeiten. Es wurden die üblichen unerwünschten Reaktionen beobachtet, die nach Gabe von β-Laktamverbindungen zu erwarten sind (gastrointestinale Störungen, z.B. Übelkeit, Durchfall oder Hautreaktionen).

ZUSAMMENFASSUNG: Das Präparat TAZOBAC ist eine fixe Kombination von Piperacillin (PIPRIL) mit dem neuen β-Laktamaseinhibitor Tazobactam (als Monosubstanz nicht im Handel). Das Spektrum des Penicillins wird durch den Kombinationspartner erweitert: Zahlreiche β-laktamasebildende Bakterien können mit der Kombination erfaßt werden. Pharmakokinetisch verhalten sich beide Substanzen sehr ähnlich. Da sie überwiegend renal eliminiert werden, muß die Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz reduziert werden. Das Präparat ist in Deutschland nur zur Behandlung von Abdominalinfektionen und einigen anderen, außerhalb des Krankenhauses erworbenen Infektionen, zugelassen. Dabei stellt es eine Alternative zu anderen, länger bekannten Präparaten dar. Eine Überlegenheit gegenüber anderen Antibiotika konnte bisher nicht eindeutig belegt werden.

1. Einführungsbroschüre des Herstellers (Lederle, Wolfratshausen)
2. BRISMAR, B. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 36: 2766–2773, 1992

Antibiotika-Markt

Aciclovir: jährliche Umsatzsteigerungen von etwa 30%

Aciclovir (ZOVIRAX) war das erste Virustatikum mit einer breiten Anwendung auch bei ambulanten Patienten. Seit etwa zehn Jahren stehen Tabletten und Salbenzubereitungen zur Behandlung und Suppressionsprophylaxe des Herpes genitalis und anderer Erkrankungen durch Viren der Herpesgruppe zur Verfügung. Die Verwendung des Präparates im ambulanten Bereich nimmt rasch zu. Seit einigen Jahren sind Salben nicht mehr verschreibungspflichtig und die Indikationen wurden erweitert, beides Gründe, die sicherlich zu einer breiteren Anwendung geführt haben. Umsatzzahlen belegen dies: 1989 lag der Umsatz von ZOVIRAX Präparaten im ambulanten Bereich bei knapp 70 Millionen DM, drei Jahre später wurden Tabletten und Salbe für mehr als das Doppelte verkauft (159,7 Millionen DM). Kein anderes antimikrobiell wirksames Arzneimittel erreicht ähnlich hohe Umsätze. Da inzwischen auch der Patentschutz für dieses Medikament abgelaufen ist und Zweitanbieter ihr Produkt bewerben, wird der Gesamtverbrauch in naher Zukunft sicherlich weiter ansteigen. Insgesamt ergibt dies eine bemerkenswerte Situation, wenn man bedenkt, daß die Wirksamkeit bei Herpesinfektionen oder beim Zoster oft nur marginal ist, und daß ein klinischer Erfolg ausbleibt, wenn die Therapie zu spät begonnen wird.

Die Risiken einer topischen oder oralen Gabe von Aciclovir sind gering. Das Präparat ist gut verträglich, unerwünschte Wirkungen treten nur selten auf. Andererseits sind jedoch einige Aspekte einer möglichen Resistenzentwicklung der Herpesviren ungeklärt. Neueste Arbeiten deuten darauf hin, daß auch bei immunkompetenten Patienten Aciclovir-resistente Viren vorkommen und zu Erkrankungen führen können (siehe Bericht in dieser Ausgabe der „ZCT").

SCHWABE, U., PAFFRATH, D. (Hrsg.) Arzneimittelverordnungs-Report 1990, 1993

Antibiotika in der Tiermedizin und die öffentliche Gesundheit

Der – übermäßige – Einsatz von Antibiotika in der Tiermedizin wird seit langem für die Verschlechterung der Resistenzlage von vielen Erregern mitverantwortlich gemacht, zuletzt wurde in der „ZCT" 11: 27–28, 1990 dazu Stellung genommen.

Inzwischen kommen aus Spanien Untersuchungsergebnisse über eine sprunghafte Resistenzentwicklung von Campylobacter jejuni/coli gegenüber Nalidixinsäure (NOGRAM), Ciprofloxacin (CIPROBAY) und Enrofloxacin (BAYTRIL, nur als Tierarzneimittel zugelassen). In der Studie wurden sowohl viele menschliche Stuhlproben als auch Proben von ungekochtem Hühnerfleisch untersucht. Jeweils die Hälfte der 1993 untersuchten Stämme war resistent gegen Nalidixinsäure, interessanterweise waren nur zwei von 103 Nalidixinsäure-resistenten Stämmen empfindlich gegen Ciprofloxacin. Alle Stämme, die gegen Enrofloxacin resistent waren, zeigten auch Resistenz gegen Nalidixinsäure und Ciprofloxacin.

Die Autoren bringen den deutlichen Anstieg der Resistenzen mit der Einführung von Enrofloxacin als Tierarzneimittel in Spanien in Zusammenhang, sie weisen auch darauf hin, daß Enrofloxacin u.a. zu Ciprofloxacin metabolisiert wird.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Einführung von Enrofloxacin (BAYTRIL) als Tierarzneimittel steht offenbar in Zusammenhang mit dem verstärkten Auftreten von chinolonresistenten Stämmen beim Menschen. Effektive Regulierungen des Arzneimitteleinsatzes bei Tieren könnten im Rahmen der Europäischen Union erreicht werden.

ANMERKUNG DER REDAKTION: Ungeachtet der schlechten Erfahrungen, die z.B. mit dem verbreiteten Einsatz von Tetrazyklinen bei Tieren gemacht worden sind, wird nun mit den Fluorochinolonen die nächste Substanzklasse durch übermäßigen Einsatz in der Veterinärmedizin entwertet.

PEREZ-TRALLERO, E. et al. Lancet 342: 1371–1372, 1993

Virusinfektionen

Aciclovir zur Prophylaxe von Zytomegalievirus-Infektionen bei Transplantationspatienten

Infektionen durch Zytomegalieviren sind eine häufige Komplikation bei Transplantationspatienten. Es gibt verschiedene Möglichkeiten diese Infektionen zu vermeiden, dazu gehören aktive und passive Immunisierungsmaßnahmen oder die prophylaktische Gabe von Virustatika. Aciclovir (ZOVIRAX) ist zwar in vitro deutlich schwächer wirksam gegen Zytomegalieviren als Ganciclovir (CYMEVEN), doch ist es andererseits aus mehreren Gründen dem Vergleichspräparat überlegen (z.B. Verträglichkeit, Preis, orale Applikation). Bei Patienten nach Lebertransplantation erwies sich die orale Verabreichung von Aciclovir in relativ hoher Dosierung (3200 mg pro Tag) als wirksam hinsichtlich einer Reduktion von Infektionen durch Zytomegalieviren. Die Inzidenz der Virämie – die eine Voraussetzung für die Entwicklung einer manifesten Infektion darstellt – lag bei 14% der Aciclovir-Patienten im Vergleich zu 75% bei der Gruppe, die Aciclovir nicht bekommen hatte.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die prophylaktische Gabe von Aciclovir (ZOVIRAX) bei Patienten nach Lebertransplantation scheint eine geeignete Maßnahme zu sein, um die Inzidenz von Infektionen durch Zytomegalieviren zu reduzieren. Weitere Studien an größeren Patientengruppen sind notwendig, um diese ersten Ergebnisse zu verifizieren. Als Nachteil der Studie muß die Tatsache angesehen werden, daß sie nicht als randomisierte Untersuchung angelegt war.

MOLLISON, L. C. et al. J. Infect. Dis. 168: 721–724, 1993

Aciclovir-resistente Herpesviren bei immunkompetenten Patienten

Eine Grundregel der antimikrobiellen Chemotherapie besagt, daß mit häufigerer Anwendung eines Chemotherapeutikums die Wahrscheinlichkeit für Resistenzentwicklungen zunimmt. Dies ist für die antibakterielle Therapie vielfach belegt worden – bei antiviral wirksamen Medikamenten sind die Erfahrungen bisher spärlich.

Es ist seit langem bekannt, daß sich unter in vitro Bedingungen leicht Herpesviren züchten lassen, die sich gegenüber Aciclovir resistent verhalten. Diese Stämme galten jedoch lange Zeit als „Laborprodukte", die nicht mehr pathogen sind und damit medizinisch nicht relevant. Vor einigen Jahren wurde gezeigt, daß resistente Stämme, denen das Enzym Thymidinkinase fehlt, bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem schwere Infektionen hervorrufen können. Neu ist die Erkenntnis, daß auch bei immunkompetenten Patienten Aciclovir-resistente Viren zu rezidivierenden Infektionen führen können. Solche Mutanten wurden bei einem 24-jährigen Mann isoliert, der erstmals im Jahre 1990 mit ZOVIRAX Tabletten wegen Herpes genitalis behandelt worden war (fünfmal täglich 200 mg). Da es unter der Therapie zu Rezidiven kam, wurde die Dosis kontinuierlich bis auf 4800 mg/Tag gesteigert. Dennoch traten weiterhin Rezidive auf, obwohl alle Laboruntersuchungen zeigten, daß das Immunsystem des Patienten offenbar intakt war.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Beschreibung eines immunkompetenten Patienten mit rezidivierendem Herpes genitalis durch Aciclovir (ZOVIRAX)-resistente Viren zeigt die Grenzen der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten. Ähnliche Fälle sind wahrscheinlich häufiger als ursprünglich angenommen, doch werden sie offenbar nicht immer erkannt. Wachsamkeit scheint diesem Problem gegenüber ebenso geboten, wie die Entwicklung völlig neuer Strategien zur Prophylaxe und Therapie des Herpes genitalis.

KOST, R. G. et al.
N. Engl. J. Med. 329: 1777–1782, 1993

Mittel der Wahl

Rezidivierende Harnwegsinfekte in der Postmenopause – Prophylaxe durch intravaginale Gaben von Estriol

In der Postmenopause kommt es häufig zu rezidivierenden Harnwegsinfektionen. Als eine Ursache hierfür gilt die im Rahmen des Östrogenmangels auftretende Atrophie der Mukosa. Man schätzt, daß 10 bis 15% aller über sechzigjährigen Frauen von diesem Problem betroffen sind. Da bekannt ist, daß systemische Östrogengaben zu einem Wiederaufbau einer funktionsfähigen intravaginalen Mukosa führen und zusätzlich den pH-Wert der vaginalen Sekrete herabsetzt, prüfte eine israelisch-amerikanische Arbeitsgruppe, ob durch die intravaginale Gabe eines Östrogens die Inzidenz von Harnwegsinfektionen bei postmenopausalen Frauen vermindert werden kann.

Hierzu wurden 93 Patientinnen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen im Rahmen einer Doppelblind-Studie untersucht. In der Verumgruppe erhielten die Patientinnen eine Vaginalcreme mit der über zwei Wochen täglich abends 0,5 mg Estriol intravaginal eingebracht wurde, gefolgt von einer zweiwöchentlichen Applikation über weitere acht Monate. Die Placebogruppe erhielt stattdessen eine gleichartige jedoch ohne Östrogenderivate zubereitete Salbe. Zu Beginn der Studie wurde eine Mittelstrahlurinkultur durchgeführt, ebenso in monatlichen Abstand für die folgenden acht Monate. Zusätzliche Kulturen aus Mittelstrahlurin wurden angelegt, wenn Symptome einer Harnwegsinfektion auftraten. Am Beginn und am Ende der gesamten Studie nach acht Monaten wurden vaginale Kulturen und pH-Messungen aus den vaginalen Sekreten durchgeführt.

Die Inzidenz von Harnwegsinfektionen in der mit Estriol behandelten Gruppe betrug lediglich 0,5 Episoden pro Patienten/Jahr, wohingegen in der mit Placebo behandelten 5,9 Infektionsepisoden pro Patienten/Jahr auftraten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Bei einer Analyse nach Kaplan-Meyer konnte nachgewiesen werden, daß signifikant mehr Frauen in der mit Estriol behandelten Gruppe über den Studienzeitraum ohne erneute Harnwegsinfektion blieben, als dieses in der Placebogruppe der Fall war. Bei 61% der mit Estriol behandelten Frauen konnte eine Überbesiedelung der vaginalen Flora mit Laktobakterien nachgewiesen werden. Dieses gelang bei keiner der Frauen die Placebo erhielten. Unter der Estriolgabe fiel der intravaginale pH von 5,5 auf 3,8, während er bei Placebogabe keine Änderung zeigte. Hingegen kam es zu einer deutlichen Abnahme der Besiedlung der Vagina mit Enterobacteriaceae unter der Verumgabe (67% Kolonisation vor Therapie, 31% nach Therapie), während in der Placebo behandelten Gruppe die Enterobacteriaceae-Kolonisation am Beginn der Studie 67% und am Ende 63% betrug. Als wesentliche unerwünschte Wirkungen wurden bei zehn mit Estriol behandelten Frauen vaginales Mißempfinden, ein Brennen im Bereich der vaginalen Schleimhaut sowie leichtere Schmerzen beobachtet. Zehn Patienten aus der Verum- und vier aus der Placebogruppe brachen die Therapie wegen dieser oben beschriebenen Nebenwirkungen ab.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die intravaginale Gabe von Estriol verhindert rezidivierende Harnwegsinfektionen bei postmenopausalen Frauen. Als Ursache für den Effekt muß eine Änderung der vaginalen Flora mit dem Wiederauftreten von Laktobazillen und der Abnahme der Kolonisation durch Enterobacteriaceae angesehen werden.

RAZ, R., STAMM, W. E.
N. Engl. J. Med. 329: 753–756, 1993

Ciprofloxacin und Cotrimoxazol gegen Placebo bei akuter, unkomplizierter Salmonellenenteritis

Durch Salmonellen ausgelöste Enteritiden treten meist sechs bis 24 Stunden nach Verzehr einer kontaminierten Speise auf; gefürchtet sind Gruppeninfektionen in Altersheimen und Kliniken. Bei leichten Infektionsverläufen findet eine Spontanheilung statt, nur schwere Formen mit Fieber, blutigen Stühlen oder mit positiver Blutkultur sollten chemotherapeutisch behandelt werden. Zur Behandlung kommen Cotrimoxazol (BACTRIM u.v.a.) und Fluorochinolone [z. B. Ciprofloxacin (CIPROBAY)] in Frage.

Der Nutzen einer chemotherapeutischen Intervention bei akuter Salmonellenenteritis wurde in einer doppelblind durchgeführten Studie gegen Placebo geprüft. Patienten mit akuter Enteritis und einer mikrobiologisch gesicherten Salmonelleninfektion wurden entweder mit 500 mg Ciprofloxacin, mit 960 mg Cotrimoxazol oder mit Placebo behandelt. Wegen strikter Auswahlkriterien blieben von den initial rekrutierten 156 Personen nur 65 auswertbare Patienten übrig. Weder Ciprofloxacin noch Cotrimoxazol hatten einen signifikanten Einfluß auf den Krankheitsverlauf. Eine mögliche Resistenz der Salmonellenstämme gegen die Chemotherapeutika wurde getestet, alle Stämme waren sensibel.

ANMERKUNG DER REDAKTION: Diese Studie zeigt recht deutlich wie wenig sinnvoll ein Einsatz von Chemotherapeutika bei einer akuten, unkomplizierten Salmonellenenteritis ist.

SANCHEZ, C. et al.
J. Infect. Dis. 168: 1304–1307, 1993

Antibiotische Monotherapie bei schweren Krankenhausinfektionen

Krankenhausinfektionen sind häufig schwer verlaufende, lebensbedrohliche Erkrankungen mit einer hohen Letalität.

Dies gilt im besonderen Maße für nosokomiale Pneumonien bei beatmeten Patienten. In einer prospektiven, offenen multizentrischen Studie wurde die klinische und bakteriologische Effektivität sowie Verträglichkeit von Ceftazidim (FORTUM) gegen Imipenem-Cilastatin (ZIENAM) bei schwerkranken Patienten mit einer Krankenhausinfektion verglichen. 26 europäische Zentren nahmen an dieser Untersuchung teil. Die Dosis von Ceftazidim betrug zweimal 2 g, die von Imipenem-Cilastatin viermal 0,5 g. 393 Patienten, hiervon 254 mit einer Pneumonie, 91 mit einer Sepsis und 48 mit einer Harnwegsinfektion wurden in die Studie aufgenommen. Beide Patientengruppen waren gut miteinander vergleichbar. Die klinische Effektivität war in beiden Gruppen gleich. Eine Heilung/Besserung fand sich bei Pneumoniepatienten in 63% für beide Therapiearme. Die entsprechenden Ergebnisse für die Sepsis lauteten 53% für Ceftazidim und 59% für Imipenem. Es ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Versagerquote.

Mikrobiologisch dokumentiert wurden Infektionen bei 230 Patienten mit insgesamt 258 Erregern. Es waren überwiegend gramnegative Erreger, vor allem E. coli und Pseudomonas Spezies. Während für alle mikrobiologisch dokumentierten Infektionen zwischen beiden Gruppen kein Unterschied hinsichtlich der Erfolgsrate festgestellt werden konnte, fand sich bei Pseudomonas-Pneumonien in der Ceftazidimgruppe eine Heilungs/Besserungsrate von 85%. Diese war signifikant günstiger als die der Imipenemgruppe mit 54%. Auch wurden mehr Pseudomonaskeime in der Imipenemgruppe mit sekundärer Resistenzentwicklung nachgewiesen. Unverträglichkeitsreaktionen waren in beiden Gruppen selten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: **In einer prospektiven, offenen vergleichenden Untersuchung zur Behandlung von schweren Krankenhausinfektionen mit Ceftazidim (FORTUM) versus Imipenem-Cilastatin (ZIENAM) zeigte sich hinsichtlich der Heilungsrate und der Verträglichkeit zwischen beiden Antibiotika kein Unterschied. Allerdings besserten sich signifikant mehr Patienten mit einer Pseudomonas-Pneumonie in der Ceftazidimgruppe. Auch fanden sich häufiger Resistenzentwicklungen bei Pseudomonaskeimen in der Imipenemgruppe. Sowohl Ceftazidim als auch Imipenem-Cilastatin sind wertvolle Substanzen in der Behandlung von schwersten Krankenhausinfektionen.**

NORRBY, S. R. et al.
J. Antimicrob. Chemother. 31: 927–937, 1993

AIDS

Der Einfluß eines Frühstückes auf die Pharmakokinetik von Zidovudin bei Patienten mit AIDS

Die Beeinflussung der Resorption von oral angewandten Arzneimitteln durch eine gleichzeitig erfolgende Nahrungsaufnahme ist häufig beschrieben worden, in den meisten Fällen ist eine Verschlechterung der Bioverfügbarkeit die Folge.

Zidovudin (RETROVIR) hat mit 70% eine zufriedenstellende Bioverfügbarkeit, der Einfluß eines Standardfrühstückes auf die Resorption wurde an 27 Patienten mit AIDS überprüft. Am Morgen des Studientages erhielten die Patienten eine Kapsel mit 100 mg oder 250 mg Zidovudin. Nach Einnahme des Medikamentes mußten die Patienten noch zwei Stunden nüchtern bleiben. Im zweiten Teil der Studie wurde Zidovudin am Ende eines kontinentalen Frühstückes eingenommen. Zu verschiedenen Zeiten wurde Blut abgenommen und auf Zidovudin und den 5'-Glukuronidmetaboliten untersucht.

Bemerkenswert war die große interindividuelle Variabilität in beiden Gruppen. Dennoch ließ sich ein Einfluß des Frühstückes auf die Pharmakokinetik nachweisen, es waren sowohl die Spitzenkonzentrationen erniedrigt als auch die terminale Halbwertzeit im Plasma verlängert; der AUC-Wert (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) war nach dem Frühstück etwas reduziert. Als mögliche Ursachen für die beachtliche Variabilität wurden unerkannte Dysfunktionen von Leber oder Niere diskutiert. Die großen Schwankungen in der Pharmakokinetik könnten auch für die unterschiedlichen Ergebnisse einer Behandlung mit Zidovudin mitverantwortlich sein.

FOLGERUNG DER AUTOREN: **Zidovudin (RETROVIR) sollte nüchtern eingenommen werden.**

RUHNKE, M. et al.
Antimicrob. Ag. Chemother. 37: 2153–2158, 1993

Zidovudin-resistente HI-Viren bei behandelten und unbehandelten AIDS-Patienten

Zidovudin [=AZT (RETROVIR)]-resistente HIV1-Stämme wurden in den letzten Jahren vermehrt bei Patienten unter einer langdauernden Zidovudinbehandlung isoliert. In einer aktuellen Studie untersuchten die Autoren auch die Häufigkeit von resistenten HIV1-Isolaten bei unbehandelten seropositiven Patienten. 38 HIV-infizierte Patienten wurden analysiert. 24 dieser Paitenten erhielten Zidovudin, 15 von diesen wiesen AIDS auf, sechs hatten eine symptomatische HIV-Infektion und drei waren asymptomatisch. Die übrigen 14 Patienten ohne Behandlung wiesen in fünf Fällen AIDS auf, zwei waren symptomatisch und sieben waren asymptomatisch. Die HI-Viren wurden im Plasma und in peripheren Blut-Monozyten bestimmt. Hierbei wurden quantitative Verfahren eingesetzt. Von den 14 Patienten, die bisher keinen Kontakt zu Zidovudin hatten, boten acht eine Plasmavirämie allerdings ohne den Nachweis von Zidovudin-resistenten Viren. Im Gegensatz hierzu konnten in den mononukleären Zellen dieser 14 Patienten HI1-Viren nachgewiesen werden und elf dieser Isolate waren resistent gegen Zidovudin (inhibitorische Konzentration von $\geqq 1$ µM). Drei dieser 14 Patienten wiesen resistente HIV-Isolate auf, die erst durch Konzentrationen von $\geqq 25$ µM Zidovudin gehemmt wurden. Die molekularbiologische Erklärung für die Resistenz konnte in einer veränderten reversen Transkriptase bei den Zidovudin-resistenten Virusklonen gefunden werden. Bei den 24 Patienten unter einer laufenden Zidovudintherapie waren elf klinisch stabil und 13 zeigten einen Progreß. Sieben der elf klinisch stabilen Patienten hatten eine niedrig ausgeprägte HIV-Plasmavirämie; bei sechs dieser Patienten konnte eine Resistenz gegen Zidovudin nachgewiesen werden (inhibitorische Konzentration von $\geqq 1$ µM). Zehn der elf klinisch stabilen Patienten zeigten Zidovudin-resistente Viren in den Monozyten. Von den 13 Patienten mit einem Progreß unter Zidovudin boten alle hohe Titer einer HIV-Plasmavirämie und einen Virusnachweis in den Blutzellen. Sämtliche Patienten hatten Zidovudin-resistente Viren sowohl im Plasma wie auch in den mononukleären Zellen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: **Diese Befunde deuten erneut auf die Entwicklung einer Zidovudin (RETROVIR)-Resistenz unter einer Behandlung mit diesem Virustatikum hin. Darüber hinaus muß aber auch schon von neuen Infektionen mit diesen Zidovudin-resistenten HI1-Viren ausgegangen werden. Die Entwicklung neuer insbesondere kombinierter Anti-HIV-Behandlungen erscheint dringend erforderlich.**

MOHRI, H. et al.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 90: 25–29, 1993

Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit von Fluconazol bei Patienten mit AIDS

Fluconazol (DIFLUCAN) hat als systemisch anwendbares Triazolantimykotikum eine gewisse Bedeutung erlangt, insbesondere in der Behandlung und zur Rezidivprophylaxe der Kryptokokkenmeningitis bei AIDS-Patienten spielt die Substanz eine wichtige Rolle. Da bei Patienten mit AIDS häufig verschiedene

Funktionsstörungen im Gastrointestinaltrakt auftreten können, wurde die Pharmakokinetik von Fluconazol bei 10 Patienten mit AIDS untersucht.

Keiner der Patienten hatte eine etablierte opportunistische Infektion oder klinische Evidenz für eine Gastroenteritis, außerdem wurden Patienten mit einer AIDS-Enteropathie ausgeschlossen. Die Pharmakokinetik von Fluconazol wurde sowohl nach intravenöser Gabe als auch nach oraler Gabe von je 100 mg bestimmt und miteinander verglichen. Die Bioverfügbarkeit lag bei 100%, auch die anderen Parameter ließen sich gut mit denen vergleichen, die an gesunden Probanden ermittelt worden waren; nur die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration war etwas verlängert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Patienten mit AIDS, die nicht unter klinischen Symptomen einer Enteropathie leiden, ist keine Veränderung der oral gegebenen Fluconazol-(DIFLUCAN)-Dosierung erforderlich.

DeMURIA, M. et al.
Antimicrob. Ag. Chemother. 37: 2187–2192, 1993

Primärmanifestationen von AIDS im Zeitalter der PcP-Prophylaxe

Eine durch Pneumocystis carinii ausgelöste Pneumonie wurde früher bei etwa zwei Drittel aller AIDS-Patienten diagnostiziert. Dieser Anteil ist heute viel niedriger: die Gabe von Pentamidin (PENTACARINAT), Cotrimoxazol (BACTRIM u.a.) oder Dapson (DAPSONFATOL) stellt eine wirksame prophylaktische Maßnahme dar, die heute routinemäßig und mit Erfolg angewandt wird.

Die Prophylaxe kann die Manifestation der AIDS-Erkrankung um sechs bis 12 Monate verzögern. Da sich jedoch an der zugrunde liegenden HIV-Infektion durch die Pneumonie-Prophylaxe nichts ändert, werden andere Manifestationen der erworbenen Immunschwächekrankheit häufiger. Genaue Kenntnis über diese „neuen" Erstmanifestationen ist wichtig, um eine gezielte Diagnose zu ermöglichen und um neue Möglichkeiten der Prophylaxe zu entwickeln. In einer Gruppe von fast 1000 Männern mit AIDS waren die folgenden vier Erkrankungen häufiger, wenn eine Prophylaxe gegen Pneumocystis carinii erfolgte: (1) Infektionen durch Mycobacterium avium complex, (2) Ösophagus-Candidiasis, (3) „wasting" Syndrom, (4) Zytomegalie Virus-Infektionen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Prophylaxe gegen Pneumocystis carinii-Pneumonie ist eine erfolgreiche Maßnahme, um die Manifestation dieser opportunistischen Infektionen beträchtlich herauszuzögern. Die Notwendigkeit

Fragen zu wichtigen Infektionen (1)

Pilzinfektionen und ihre Behandlung:

1. Teil

1. Wie ist der Nachweis von Candida-Spezies im Sputum, der trachealen Absaugung und bronchoskopisch gewonnenen Materialien aus dem Respirationstrakt zu bewerten?

Candida Spezies gehören zur physiologischen Mundflora des Menschen. Dies gilt auch für Candida albicans, die am häufigsten für systemische Pilzinfektionen verantwortliche Candidaart und ist bei der Bewertung des Candidanachweises aus dem Sputum zu berücksichtigen. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Immunität kann eine Schleimhautmykose im Mund- bzw. im Rachenbereich zum Nachweis von Candida im Sputum führen. Hierbei handelt es sich jedoch ausschließlich um eine lokalisierte und nicht um eine systemische Infektion. Etwas schwieriger gestaltet sich die Bewertung aus Materialien, die bei der trachealen Absaugung von Intensivpatienten gewonnen werden bzw. beim Nachweis von Candida in endoskopisch gewonnenen Materialien mittels bronchoalveolärer Lavage, oder einer geschützten Bürstenbiopsie. Nach jeder Therapie mit β-Laktamantibiotika oder auch anderen Antibiotika mit breitem antibakteriellen Spektrum kommt es zu einer Verschiebung des Gleichgewichtes innerhalb der physiologischen Flora mit der Folge einer Überwucherung mit Candida Spezies. Wenn also bei einem Patienten nach vorausgegangener Antibiotikatherapie ein Candidanachweis erfolgt, so wird es sich in der Regel nicht um eine Infektion des tiefen Respirationstraktes handeln. Eine Ausnahme stellt der Nachweis von hohen Candidakeimzahlen ($> 10^2$/ml) beim Vorliegen einer pulmonalen Infiltration aus den Materialien der quantitativ mikrobiologisch untersuchten bronchoalveolären Lavage dar.

2. Welches ist der „Goldstandard" zur Diagnostik einer invasiven bronchopulmonalen Pilzinfektion?

Als diagnostischer „Goldstandard" einer parenchymatösen Pilzinfektion muß der histologische Nachweis von invasivem Wachstum des Pilzmyzels innerhalb des Gewebes angesehen werden. In diesem Zusammenhang sei jedoch darauf hingewiesen, daß bei granulozytopenischen Patienten mit persistierendem Fieber unter einer rationalen antimikrobiellen Chemotherapie bereits eine Indikation für eine antimykotische Therapie vorliegt, da bei diesen Patienten wegen der vitalen Bedrohung keine Zeit für eine weitere Diagnostik bleibt.

3. Welche Bedeutung hat die Fungiämie mit Candida Spezies?

Der Nachweis von Candida Spezies in der Blutkultur sollte niemals ignoriert werden. Ursächlich liegt meist eine Kolonisation oder eine Infektion durch intravenöse und intraarterielle Kathetersysteme vor. Insofern sollte jeder Nachweis von Candida im liegenden intravasalen Katheter Anlaß zur Entfernung des Katheters und zu einer mykologischen Untersuchung der Katheterspitze sowie erneuter Blutkulturen sein. Die Indikation zur Behandlung einer Candidämie wird kontrovers diskutiert. Einige Experten empfehlen in jedem Fall eine antimykotische Therapie. Allerdings ist bekannt, daß nach Entfernen des infizierten Kunststoffmaterials in der Regel eine hiervon ausgehende Fungämie auch spontan sistieren kann und es bei intakten immunologischen Verhältnissen nicht zu einer systemischen Mykose oder zu metastatischen Absiedelungen kommt. Die Therapie einer Fungiämie mit einem Candidanachweis von weniger als 48 Stunden Dauer, sollte über mindestens sieben Tage durchgeführt werden. Hierbei wird Amphotericin B (AMPHOTERICIN B SQUIBB) angewendet und eine kumulative Gesamtdosis von 250 mg in sieben Tagen empfohlen. Auch Fluconazol (DIFLUCAN) 200–600 mg/Tag kommt als therapeutische Alternative in Frage. Sollte die Candidämie länger als 48 Stunden nachweisbar sein, so ist in jedem Fall eine antimykotische Therapie indiziert. In diesen Fällen muß Amphotericin B in einer kumulativen Gesamtdosis von 1 g in Teildosen über einen entsprechend langen Zeitraum appliziert werden. Bei einer trotz Amphotericin B fortbestehenden Candidämie sollten die Amphotericin B-Gaben auf mehr als 1 mg/kg/Tag erhöht werden und bei entsprechender Empfindlichkeit zusätzlich 5-Flucytosin (ANCOTIL) in die Therapie eingeführt werden. Die angestrebte kumulative Gesamtdosis von Amphotericin B bei Fällen mit persistierender Candidämie liegt deutlich über 1 g.

Im Fall einer kurzfristigen Candidämie, bedingt durch einen infizierten intravasalen Verweilkatheter, kann alternativ auch die Gabe von parenteralem Fluconazol 200–600 mg/Tag über sieben Tage durchgeführt werden. Diese Therapie ist besser verträglich als die Gabe von Amphotericin B.

prophylaktischer Maßnahmen gegen die führenden anderen opportunistischen Infektionen ist umstritten.

HOOVER, D. R. et al.
N. Engl. J. Med. 329: 1922–1926, 1993

Korrespondenz

In den Artikel „Pharmakokinetik/Interaktionen" („ZCT" 14: 27, 1993) hat sich ein kleiner Fehler eingeschlichen. Cefpodoximproxetil (PODOMEXEF, ORELOX) weist bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme nicht, wie in dem Artikel zu lesen ist, eine verringerte, sondern eine erhöhte Bioverfügbarkeit auf (Clin. Pharmacol. Ther. 46: 674–685, 1989).

Dr. H. Kraeft, Luitpold Pharma, München

Nebenwirkungen

β-Laktam-induzierte Leukopenie bei Leberinsuffizienz

Die Entwicklung einer Leukopenie ist eine durchaus bekannte, wenn auch seltene Unverträglichkeitsreaktion während einer Therapie mit β-Laktamantibiotika. Eine mehr als zehntägige Behandlung mit β-Laktamantibiotika in hohen Dosierungen kann in drei bis acht Prozent der Behandlungen zu einer Leukopenie führen. In der vorliegenden Mitteilung wird auf das besondere Risiko von Neutropenien unter β-Laktamantibiotika insbesondere bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz hingewiesen. 39 Patienten, bei denen eine Indikation zur Lebertransplantation bestand, erhielten insgesamt 55 antibiotische Behandlungen, die in 39 Fällen mit β-Laktam- und in 16 Fällen mit anderen Antibiotika durchgeführt wurden. Eine Leukopenie trat nach im Mittel sechs Tagen bei 23 % der Patienten mit einer β-Laktamantibiotikatherapie auf, hingegen bei keinem Patienten in der anderen Gruppe. Die Leukopenie stand in engem Zusammenhang mit dem Schweregrad der Leberinsuffizienz; auch boten diese Patienten Parameter eines vermehrten Hypersplenismus. Von den beobachteten neun leukopenischen Episoden waren alle mit Cephalosporinen oder einem Breitspektrumpenicillin verbunden; es handelte sich um Cefotaxim (CLAFORAN, n=4), Ceftazidim (FORTUM, n=1), Cefapirin (in Deutschland nicht im Handel, n=1), Ticarcillin plus Clavulansäure (BETA-BACTYL, n=1) und Piperacillin (PIPRIL, n = 2). Sämtliche Substanzen waren als Einzeltherapeutika verabreicht worden. Die mittlere Leukozytenzahl am Nadir betrug 2100/mm^3 (zwischen 900 und 3300/mm^3). Die Leukozytenzahl normalisierte sich bei allen Patienten innerhalb von zwei bis sieben Tagen, im Mittel innerhalb von vier Tagen nach dem Ende der Behandlung. Fieber oder ein Hautexanthem wurde bei keinem Patienten gesehen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: β-Laktamantibiotika können in den üblichen empfohlenen Dosierungen bei Patienten mit fortgeschrittener Leberinsuffizienz relativ häufig eine Leukopenie induzieren. Der wahrscheinliche Mechanismus ist der gestörte hepatische Metabolismus der β-Laktamantibiotika mit nachfolgender Knochenmarkdepression. Diese Unverträglichkeitsreaktion steht im engen Zusammenhang mit dem Ausmaß der Leberdysfunktion und sollte Anlaß sein, die Dosierungen von β-Laktamantibiotika bei derartigen Patienten zu reduzieren.

SINGH, N. et al.
Am. J. Med. 94: 251–256, 1993

Hyperkaliämie unter hochdosiertem Trimethoprim

Bei 16 bis 21 % von hospitalisierten AIDS-Patienten wird über eine Hyperkaliämie berichtet. Neben einer Niereninsuffizienz wird bei AIDS-Patienten auch über Veränderungen der renalen Kaliumausscheidung berichtet, die durch eine Nebenniereninsuffizienz und einem Hyperaldosteronismus bedingt sein können. Bei einem 53 Jahre alten Mann mit einer Pneumocystis carinii-Pneumonie wurde am neunten Tag einer Behandlung mit Co-trimoxazol (BACTRIM) [Trimethoprim 1,9 g täglich plus Sulfamethoxazol (9,6 g täglich)] sowie auch 80 mg Prednisolon (DECORTIN H u. a.) täglich eine deutliche Hyperkaliämie mit 7,9 mmol/l nachgewiesen. Der Ausgangswert der Kaliumkonzentration im Serum lag vor Einleitung der Therapie bei 4,6 mmol/l. Der Serumkreatininwert betrug vor Behandlung der Therapie 212 µmol/l und am neunten Tag war er auf 274 µmol/l angestiegen. Um den Mechanismus dieser gefährlichen Unverträglichkeitsreaktion zu erforschen, benutzten die Autoren eine Zellinie (A6). Es konnte in diesen Untersuchungen nachgewiesen werden, daß Trimethoprim den Natriumtransport an den Tubulusepithelien behindert. Da Trimethoprim als heterozyklische schwache Base strukturell den Kalium-sparenden diuretischen Substanzen Amilorid (in DIAPHAL u. a.) und Triamteren (JATROPUR) ähnelt, wird eine Reabsorptionverminderung des Natriums im distalen Nephron angenommen und sekundär kommt es zu einer Störung der renalen Kaliumsekretion.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die experimentellen Daten deuten darauf hin, daß Trimethoprim (TRIMANYL u. a.) ein Natriumkanalinhibitor ist und demnach als kaliumsparendes diuretisches Medikament wirkt. Unter einer hochdosierten Trimethoprimbehandlung wie z. B. bei der Pneumocystis carinii-Pneumonie der AIDS-Patienten und auch bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz sollten die Serumkaliumkonzentrationen sorgfältig überwacht werden.

CHOI, M. J. et al.
N. Engl. J. Med. 328: 703–706, 1993

Postvertriebsstück A 3140 F Gebühr bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36 a, 14050 Berlin

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36 a, 14050 Berlin

Herausgeber: Prof. Dr. med. H. Lode, Mitherausgeber: Apotheker und Priv. Doz. Dr. med. R. Stahlmann

Redaktion: PD Dr. G. Höffken, Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), PD Dr. med. T. Schaberg, Dr. T. Schulz, PD Dr. med. R. Stahlmann, Frau R. Wiley (Fachärztin), Frau S. Schmidt (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen DM 42,–, für Studenten und Abonnenten aus den neuen Beitrittsländern DM 32,– (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern DM 84,–; Kündigung der Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.
Die gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 1980 Zeitschrift für Chemotherapie (H. Lode), Berlin. Alle Rechte weltweit vorbehalten. Diese Publikation darf auch nicht auszugsweise ohne schriftliche Einwilligung des Copyright-Eigentümers auf irgendeine Weise und in irgendeine Sprache vervielfältigt werden. Obwohl die in dieser Publikation enthaltenen Informationen mit großer Sorgfalt zusammengestellt und auf Richtigkeit geprüft wurden, übernehmen weder die Verfasser, der Herausgeber, die Angestellten oder ihre Vertreter die Verantwortung dafür, daß die Informationen ihre Gültigkeit behalten, noch haften sie für Irrtümer, Auslassungen oder Ungenauigkeiten in dieser Publikation, die durch Fahrlässigkeiten oder andere Ursachen entstanden sind sowie für alle sich hieraus ergebenden Folgen.