

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

März/ April 1998 – 19. Jahrg.

Übersicht

Antibiotika-Therapie der Pyelonephritis

Infektionen der Harnwege stellen neben den Atemwegsinfektionen die häufigsten bakteriellen Infektionen dar, mit denen ein niedergelassener oder klinisch tätiger Arzt konfrontiert wird. In Nordamerika erfolgen zum Beispiel jährlich etwa 8 Millionen Arztbesuche wegen einer Harnwegsinfektion. Von diesen Patienten leiden etwa 300.000 an einer Pyelonephritis, die in ihrer schweren Form häufig eine Krankenhauseinweisung notwendig macht. Pyelonephritiden sind darüber hinaus die häufigste Ursache für eine nosokomiale gramnegative Sepsis, insbesondere bei Patienten mit Dauerkatheter. Während die Behandlung der unkomplizierten Infektion der unteren Harnwege heute weitgehend standardisiert ist, gibt es für die Behandlung der Pyelonephritis keine derartigen Empfehlungen. Die Behandlung einer Nierenbeckenentzündung erfolgt daher meistens empirisch. Dieser Umstand beruht auch auf der Tatsache, daß die Ergebnisse bakteriologischer Urinuntersuchungen mit den dazugehörigen Resistenztestungen meistens nicht innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Erkrankung vorliegen.

Basierend auf diagnostischen und therapeutischen Überlegungen ist es sinnvoll, die Pyelonephritis in eine unkomplizierte und eine komplizierte Form zu unterteilen. Die unkomplizierte Form findet sich zumeist bei Frauen, seltener bei Männern mit einem Lebensalter von unter 60 Jahren. Eine komplizierte Pyelonephritis wird insbesondere dann angenommen, wenn sie

- (1) bei Männern über 60 Jahren auftritt,
- (2) bei Männern oder Frauen verbunden ist mit Grunderkrankungen wie Immunstörungen, Zustand nach Nierentransplantation oder bei Patienten mit Diabetes mellitus, sowie beim Vorliegen von Fehlbildungen bzw. angeborenen Funktionsstörungen oder nach urologischen Manipulationen und schließlich bei Infektionen durch bekanntermaßen resistente Erreger.

Grundlagen der Therapie

Ziel jeder antibiotischen Therapie der Pyelonephritis ist die Beseitigung der ursächlichen Erreger, die sich bei dieser Infektion im

Nierenparenchym befinden und gelegentlich auch durch Blutkulturen nachgewiesen werden können. Wichtig für den Erfolg der Therapie ist darüber hinaus, daß strukturelle Anomalien des Urogenitaltraktes oder Funktionsstörungen möglichst beseitigt werden. Es muß auch bedacht werden, daß bei nicht entfernbaren Fremdkörpern in den Harnwegen (z.B. Steinen) eine komplette Heilung der Infektion nicht möglich ist. In derartigen Situationen kann die Therapie nur die Infektion kontrollieren und eine Dissemination unterdrücken bzw. verhindern.

Erreger

Die häufigsten Erreger einer Pyelonephritis sind gramnegative Keime wie *E. coli*, *Proteus* spezie, Klebsiellen und in komplizierten Fällen *Pseudomonas aeruginosa*. Aber auch grampositive Erreger wie Enterokokken, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* und auch *Corynebakterien* werden nicht selten als alleinige - oder bei Mischinfektionen zusammen mit anderen Erregern - im Urin bei entsprechenden Patienten nachgewiesen.

Leider ist es in den letzten Jahren zu einer vermehrten Resistenz insbesondere der grampositiven Erreger gekommen. So sind die Enterokokken vermehrt resistent gegenüber Ampicillin (BINOTAL u. a.) und Aminoglykosiden, eine zunehmende Zahl von *S. aureus*-Stämmen ist resistent gegenüber Methicillin (in Deutschland nicht im Handel) bzw. Oxacillin (STAPENOR).

Pharmakodynamik

Die Urinkonzentrationen der meisten Antibiotika sind bekannt. Bei der Behandlung der Pyelonephritis ist jedoch nicht die Urinkonzentration, sondern der Antibiotika-Spiegel im infizierten Nierenparenchym von Bedeutung. Kenntnisse über die Verteilung von Antibiotika im Nierenparenchym bei akuter oder subakuter Pyelonephritis sind bisher sehr lückenhaft. Weder Serum- noch Urinkonzentrationen geben klare Hinweise auf die Spiegel des Antibiotikums in der Rinde, der Medulla oder in den Tubuli der infizierten Niere. Auch durch die Infektion

Inhalt

2'98

Übersicht – Antibiotikatherapie der Pyelonephritis	Seite 9–10
Neueinführung – Levofloxacin	Seite 10–13
Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (20) – Akute Tracheobronchitis	Seite 11
Virusinfektionen – Therapie viraler Atemwegsinfektionen – Influenza A (H5N1)-Virus Hongkong - vom Geflügel zum Menschen?! – Ganciclovir/Aciclovir-Prophylaxe nach Lebertransplantation	Seite 12–15
Antibiotikadosierungen bei Niereninsuffizienz – Ausführliche Tabelle	Seite 13
Fragen zu wichtigen Infektionen (25) – Die häufigsten Fragen zu Proteaseinhibitoren (II)	Seite 15
Infektionsepidemiologie – AIDS in Deutschland - aktuelle Zahlen	Seite 16
Neueinführungen im Internet – Einzelheiten	Seite 16

Das Register 1997 kann ab sofort zum Selbstkostenpreis von DM 7,00 bestellt werden.

Die ZCT geht ins Internet – Einzelheiten auf Seite 16!!

selber - und möglicherweise auch durch Endotoxine - kann die intra-renale Konzentration von antimikrobiellen Substanzen verändert werden. Aus Tierexperimenten ist bekannt, daß Aminoglykoside und Chinolone im Nierengewebe beim Vorliegen einer Infektion vermehrt angereichert werden, hingegen Betalaktam-Antibiotika in geringeren Konzentrationen vorhanden sind. Die Konzentrationen von Trimethoprim und Sulfamethoxazol [Cotrimoxazol (BACTRIM u. a.)] werden offensichtlich durch eine bestehende Infektion nicht beeinflusst. Eine Kombinationstherapie aus einem Aminoglykosid (für 3 Tage) plus Ampicillin bzw. Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.), gefolgt von einer 14tägigen Ampicillin- bzw. Amoxicillin-Monotherapie erbrachte sowohl im Tierexperiment, wie auch bei kontrollierten klinischen Studien ausgezeichnete Ergebnisse, wenn die Resistenz der jeweiligen Erreger berücksichtigt wurde. Anstelle von Ampicillin/Amoxicillin kann auch Cotrimoxazol verabreicht werden. Diese Therapien erwiesen sich als gleich wirksam wie eine dreitägige intravenöse Behandlung mit einem Fluorchinolon, gefolgt von einer oralen Applikation des gleichen Präparates.

Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis

Patienten mit einer milden oder mittelschweren Form einer unkomplizierten Pyelonephritis können ambulant behandelt werden. Urinkulturen müssen abgenommen werden und danach muß mit einer Therapie begonnen werden. Weiterführende diagnostische Verfahren (Sonographie, Computertomogramm etc.) sollten frühestens bei mangelndem Erfolg der Behandlung nach 72 Stunden überlegt werden. Mittel der ersten Wahl sind in oraler Form Cotrimoxazol (BACTRIM u. a.) oder ein Fluorchinolon wie Ciprofloxacin (CIPROBAY) oder Ofloxacin (TARIVID). Alternativen sind Sulbactam plus Ampicillin (UNACID) oder Amoxicillin plus Clavulansäure (AUGMENTAN). Bei einer schweren Pyelonephritis, die zu einer stationären Behandlung führt, sollte nach Abnahme der Urinprobe zur mikrobiologischen Diagnostik eine Therapie mit Aminoglykosiden erfolgen; die gesamte Tagesdosis sollte als Infusion über eine Stunde verabreicht werden. Alternativ können Cotrimoxazol bzw. ein Fluorchinolon intravenös über drei Tage gegeben werden, gefolgt von einer oralen Gabe des jeweiligen Medikamentes auf der Basis der dann vorliegenden Resistenzbestimmung. Weitere Alternativen stellen hier Ceftriaxon (ROCEPHIN) oder auch die Kombination von Ampicillin bzw. Amoxicillin mit einem Betalaktamase-Inhibitor dar. Die Therapiedauer sollte 14 Tage betragen.

Patienten mit Schüttelfrost, hohem Fieber, allgemeinen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und/oder hämodynamischen Auswirkungen sollten unbedingt stationär

behandelt werden. Falls keine Faktoren einer komplizierten Pyelonephritis vorliegen, können prinzipiell die gleichen antibiotischen Substanzen eingesetzt werden wie bei milden bis mittelschweren Erkrankungen, wobei jedoch bei der schweren Form unbedingt intravenös begonnen werden soll.

Komplizierte Pyelonephritis

Bei männlichen Patienten über 60 Jahren oder wenn funktionelle bzw. strukturelle Veränderungen der Harnwege vorliegen (beide Geschlechter), wird von einer komplizierten Pyelonephritis ausgegangen. Die Anfangstherapie sollte sich an einem Grampräparat des Urins orientieren; nach Erhalt des bakteriologischen Resultats und der Resistenztestung sollten diese Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik als Grundlage einer gezielten Antibiotikalauswahl dienen. In der Regel werden bei leichten bis mittelschweren Erkrankungen Fluorchinolone wie zum Beispiel Ciprofloxacin über zwei bis sechs Wochen eingesetzt. Bei schweren Infektionen werden bei normaler Nierenfunktion ein Aminoglykosid in Kombination mit Ampicillin oder Cotrimoxazol oder auch ein Fluorchinolon zunächst intravenös eingesetzt. Bei gutem und schnellem Ansprechen kann die intravenöse Therapie nach drei bis zehn Tagen auf eine orale Folgetherapie umgesetzt werden. Die Dauer der Therapie sollte bei der schweren komplizierten Pyelonephritis nicht unter drei Wochen liegen. Bei der komplizierten Pyelonephritis ist eine schnelle radiologische Klärung einer eventuell vorliegenden Obstruktion anzustreben, die nach Möglichkeit operativ beseitigt werden sollte. Auch weitere Risikofaktoren wie ein Diabetes mellitus, Immunstörungen oder andere Risikofaktoren sollten geklärt werden.

Mißerfolg der Therapie

Bei der komplizierten Pyelonephritis wird in der Regel von einem Rezidiv bei 30-40 % der Patienten innerhalb von drei Monaten ausgegangen. Ursachen hierfür stellen ein chronischer Blasenkatheterismus dar, eine nicht zu beseitigende Obstruktion, ein hochresistenter Erreger, nicht zu beseitigende immunologische Faktoren und möglicherweise auch nicht ausreichende Spiegel der Antibiotika in der infizierten Niere.

Pyelonephritis in der Schwangerschaft

Eine akute schwere Pyelonephritis bei einer schwangeren Frau erfordert sehr häufig eine Krankenhausbehandlung; dieses ist insbesondere dann der Fall, wenn ein septischer Verlauf mit drohendem Organversagen oder auch ein Spontanabort drohen. Aminoglykosid-Antibiotika und Fluorchinolone sind in der Schwangerschaft kontraindiziert, sodaß die intravenöse Behandlung mit Betalaktamase-festen Cephalosporinen oder anderen Betalaktamantibiotika zunächst die Therapie der Wahl darstellt. Nach Entfieberung kann un-

ter Berücksichtigung der mikrobiologischen Ergebnisse auf eine orale Therapie mit Betalaktam-Antibiotika übergegangen werden.

FOLGERUNG DES AUTORS: Pyelonephritiden sind recht häufige Infektionen der Nieren und treten in unkomplizierter Form zumeist bei Frauen auf, als komplizierte Pyelonephritis zumeist bei Männern oder - bei beiden Geschlechtern - auf der Basis von funktionellen und/oder strukturellen Veränderungen im Bereich der Nieren und Harnwege. Die Therapie richtet sich nach den häufigsten Infektionserregern und sollte nach einer initialen empirischen Behandlung immer an den Ergebnissen einer Urinkultur mit Resistenzbestimmung der Erreger orientiert werden. Substanzen wie Cotrimoxazol (BACTRIM u. a.), Fluorchinolone, z. B. Ciprofloxacin (CIPROBAY), Amimopenicilline wie Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) oder auch die Kombination aus Ampicillin plus Sulbactam (UNACID) bzw. Amoxicillin plus Clavulansäure (AUGMENTAN) sind für leichte bis mittelschwere Erkrankungen ausreichend wirksam. Bei schweren Verlaufsformen und auch bei der komplizierten Pyelonephritis müssen basierend auf der Resistenzbestimmung häufig Aminoglykoside, β -Laktamase-feste Cephalosporine oder Fluorchinolone zunächst parenteral und dann als orale Folgetherapie über drei bis sechs Wochen eingesetzt werden. Insbesondere bei komplizierten Pyelonephritiden ist die Beseitigung von funktionellen und/oder strukturellen Veränderungen anzustreben, da bei persistierender Obstruktion oder auch bei verbleibenden Fremdkörpern eine Ausheilung der Infektion selten möglich ist.

BERGERON, M.G.
Antibiotics for Clinicians 1997; 1: 52-59

NICOLLE, L. E.
Drugs 1997; 53: 583-592

Neueinführung

Levofloxacin - die bessere Hälfte von Ofloxacin

Ofloxacin (TARIVID) ist seit mehr als 10 Jahren eines der am häufigsten angewandten Fluorchinolone (siehe ZCT 4/85). Chemisch gesehen, stellt der Wirkstoff Ofloxacin ein Gemisch (Racemat) aus zwei optischen Enantiomeren dar: einer R- und einer S-Form. Da nur eine dieser beiden unterschiedlichen Verbindungen antibakteriell wirksam ist, lag es nahe, den eigentlichen Wirkstoff zur Therapie anzubieten. Die S-Form aus dem Racemat Ofloxacin wird jetzt als Levofloxacin (TAVANIC) in den Handel gebracht.¹

Antibakterielle Eigenschaften

Wie Ofloxacin besitzt auch Levofloxacin eine gute bakterizide Wirkung gegenüber klinisch wichtigen gramnegativen Bakterien. Dazu gehören zum Beispiel *Haemophilus influenzae*, sowie zahlreiche Enterobacteriaceae, wie *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* und *Klebsiella pneumoniae*. Erwartungsgemäß ist die Aktivität etwa doppelt so hoch wie die des Ofloxacins. Trotzdem ist auch Levofloxacin gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* etwas weniger wirksam als Ciprofloxacin (CIPROBAY). Da Levofloxacin auch im grampositiven Bereich doppelt so aktiv ist wie Ofloxacin, sind Pneumokokken und andere grampositive Erreger als empfindlich eingestuft. Damit eröffnen sich neue therapeutische Möglichkeiten.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Levofloxacin wird praktisch vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration nach oraler Einnahme von 500 mg liegt bei etwa 5 mg/l und die „Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve“ wurde mit 48 mg x h/l berechnet. Etwas höhere Werte ergeben sich nach intravenöser Verabreichung (6,3 mg/l bzw. 55 mg x h/l). Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt etwa 6 - 8 Stunden, das Verteilungsvolumen wird mit etwa 1,21/kg angegeben, die Proteinbindung ist mit Werten zwischen 24 und 38% relativ niedrig.²

Die Elimination von Levofloxacin erfolgt fast ausschließlich renal und ist daher von der Nierenfunktion abhängig. Bei einer Kreatinin-Clearance von 20 bis 50 ml/min beträgt die Eliminationshalbwertszeit zum Beispiel etwa 27 Stunden. Diese Zusammenhänge müssen berücksichtigt werden, um eine Kumulation zu vermeiden. Prinzipiell ist zu bedenken, daß bei jedem älteren Patienten mit einer physiologischen Einschränkung der renalen Elimination zu rechnen ist. Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion ist nicht erforderlich.

Therapeutische Wirksamkeit

Die übliche therapeutische Dosis von Levofloxacin bei Atemwegsinfektionen beträgt einmal täglich 500 mg, bei Harnwegsinfektionen einmal täglich 250 mg. Levofloxacin kann prinzipiell bei allen Indikationen angewandt werden, bei denen sich Ofloxacin als wirksam bewährt hat; darüberhinaus kommt Levofloxacin auch zur Behandlung von ambulant erworbenen Infektionen der Atemwege in Frage. Bei purulenter Bronchitis und Pneumonie hat es sich als effektiv erwiesen. In einer großen Studie war das neue Medikament im Vergleich zu einer Cephalosporintherapie besser wirksam (siehe unten). Damit steht Levofloxacin neben Sparfloxacin (ZAGAM) und Grepafloxacin (VAXAR) als ein weiteres Fluorchinolon für die Therapie von Pneumokokken- verursachten Infektionen zur Verfügung. Die Verträglichkeit der

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (20)

Akute Tracheobronchitis

Kasuistik: In die Praxis kommt ein 65 Jahre alter Patient mit einem seit längerem bekannten Diabetes mellitus Typ II, der über Husten und purulenten Auswurf klagt. Begonnen hat die Erkrankung vor einigen Tagen mit Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, Mattigkeit, Hinfalligkeit, Schnupfen und unproduktivem Reizhusten sowie Fieber mit ansteigender Tendenz bis maximal 39°C. Seit zwei Tagen war der Hustenreiz plötzlich mit Auswurf verbunden, der sich grünlich-gelblich verfärbt hat; zusätzlich sei Luftnot bei Anstrengung aufgetreten. Die körperliche Untersuchung zeigt eine normale Atemfrequenz bei angedeuteter geringer Zyanose, über der Lunge sind insbesondere bei schneller Expiration vereinzelt trockene bronchitische Geräusche hörbar. Bei der Inspektion des Rachens zeigten sich im hinteren Pharynxbereich noch Reste eines purulenten Sekretes. Die Untersuchung der Nasennebenhöhlen ergibt keinen Druckschmerz, die weitere körperliche Untersuchung erbringt keine Auffälligkeiten.

Diagnose und Ätiologie: Die akute Tracheobronchitis ist zumeist eine Virusinfektion, wobei Influenza-, Parainfluenza-, RS- und Adenoviren die Haupterreger darstellen. Insbesondere bei Risikopatienten, aber auch bei Menschen ohne Grunderkrankung, kann es nach der primären Virusinfektion zumeist durch Verminderung der bronchialen Clearance-Mechanismen zu einer bakteriellen Superinfektion kommen. Die weitaus häufigsten bakteriellen Erreger einer derartigen purulenten Tracheobronchitis sind *Haemophilus influenzae* und Pneumokokken. Auf eine mikrobiologische Untersuchung kann bei unkomplizierten Fällen durchaus verzichtet werden, zumal eine adäquate Sputumuntersuchung logistisch sehr anspruchsvoll ist mit schnellen Transportwegen und optimaler Aufarbeitung im mikrobiologischen Labor.

Therapie: Bei den weitaus dominierenden Keimen Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* kann in Deutschland durchaus noch mit Aminopenicillinen wie Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) oder auch mit Tetracyclinen wie z. B. Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) behandelt werden. Nur bei Vorbehandlungen und/oder weiteren schwerwiegenden Risikofaktoren wie Leberzirrhose, Niereninsuffizienz, hohem Alter oder kürzlichem Krankenhausaufenthalt sollten orale Cephalosporinderivate [z. B. Cefuroxim (ELOBACT u. a.)] oder moderne Fluorchinolone [Grepafloxacin (VAXAR) oder Sparfloxacin (ZAGAM)] eingesetzt werden. Bei jungen, nicht-rauchenden und sonst gesunden Patienten kann auch auf eine antibiotische Therapie verzichtet werden, was in kontrollierten Studien gezeigt werden konnte.

Die Behandlungsdauer sollte in der Regel fünf bis sieben Tage nicht überschreiten.

Präparate und ökonomische Aspekte werden entscheiden, welches dieser Chinolone bei Infektionen der Atemwege in Zukunft bevorzugt eingesetzt wird.

Unerwünschte Wirkungen

Gastrointestinale Beschwerden sind die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die während der Therapie mit Levofloxacin registriert wurden. Daneben können zentralnervöse Störungen auftreten (Schlafstörungen, Benommenheit). In Vergleichsstudien mit Ofloxacin oder Ciprofloxacin erwies sich Levofloxacin als etwa gleich gut verträglich. Bekanntlich ist das phototoxische Potential von Ofloxacin (und damit auch das von Levofloxacin) gering, nur bei erheblicher Einwirkung von UV-Strahlung sind Hautreaktionen möglich. Auch hinsichtlich eventueller Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, die durch hepatische Monoxygenasen abgebaut werden [z. B. Theophyllin (EUPHYLLIN u. a.)], besteht kein Risiko für klinisch relevante Effekte. Es muß jedoch beachtet werden, daß durch Komplexbildung mit di- oder trivalenten Kationen die Bioverfügbarkeit aller Chinolone deutlich reduziert wird. Eine gleichzeitige Einnahme mit mineralischen

Antazida (z. B. MAALOX) muß daher vermieden werden.

ZUSAMMENFASSUNG: Levofloxacin (TAVANIC) ist ein neues Fluorchinolon, das chemisch gesehen den mikrobiologisch aktiven Anteil von Ofloxacin (TARIVID) darstellt (S-Enantiomer). Die Substanz weist eine doppelt so hohe antibakterielle Aktivität wie das Racemat auf. Aufgrund dieser **Aktivitätssteigerung** werden jetzt auch Pneumokokken zuverlässig erfaßt, die Substanz kann damit bei Infektionen der Atemwege angewandt werden. Die Empfehlung für eine höhere Einzeldosis trägt ebenfalls zu einer deutlich verbesserten therapeutischen Wirksamkeit bei (500 mg Levofloxacin entsprechen 1000 mg Ofloxacin!). Hinsichtlich der Verträglichkeit und des Interaktionspotentials sind Levofloxacin und Ofloxacin als vergleichbar anzusehen.

1) DAVIS, R. & BRYSON, H.M.
Drugs 1994; 47:677-700

2) FISH, D.N. & CHOW, A.T.
Clin. Pharmacokinet. 1997; 32: 101-119

Levofloxacin oder ein Cephalosporin bei ambulant erworbener Pneumonie?

In einer randomisierten Studie, die an 40 verschiedenen Kliniken in USA und Kanada durchgeführt wurde, sollten die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Levofloxacin (TAVANIC) im Vergleich zu Cefuroximaxetil (ELOBACT, ZINNAT) bei Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie untersucht werden. Levofloxacin wurde einmal täglich in einer Dosis von 500 mg oral verabreicht, etwa jeder zweite Patient wurde initial parenteral behandelt. Die Vergleichsgruppe erhielt Cefuroximaxetil in einer Dosierung von zweimal täglich 500 mg; auch in dieser Gruppe wurde etwa jeder zweite Patient zunächst intravenös behandelt. Die Initialtherapie erfolgte hier mit Ceftriaxon (ROCEPHIN) in einer Dosierung von 1 g oder 2 g täglich. Mehr als 200 Patienten konnten pro Gruppe ausgewertet werden. Bei 15 bzw. 12 % der Patienten konnten Pneumokokken bzw. H. influenzae als Erreger nachgewiesen werden. Noch häufiger gelang der serologische Nachweis von Chlamydia pneumoniae (etwa jeder dritte Patient), wodurch die Bedeutung dieses Erregers bei ambulant erworbenen Pneumonien unterstrichen wird. Bei einer Bewertung des Therapieerfolges fünf bis sieben Tage nach Abschluß der Therapie ergab sich eine statistisch signifikante Überlegenheit für die Levofloxacin-Therapie (96 % versus 90 %). Auch die Auswertung der Eradikationsraten zeigte ein günstigeres Ergebnis nach Behandlung mit Levofloxacin. So wurde zum Beispiel bei allen 30 Patienten, bei denen H. influenzae nachgewiesen worden war, der Erreger eliminiert, jedoch nur bei 19 von 24 Patienten nach Gabe des Cephalosporins. Auch Pneumokokken wurden zuverlässig erfaßt. Unerwünschte Wirkungen traten bei 5,8 % der Chinolon-behandelten Patienten auf, in der Vergleichsgruppe lag die Inzidenz bei 8,5 %. Gastrointestinale Nebenwirkungen und ZNS-Störungen wurden am häufigsten beobachtet. Die Abbruchrate (<1 %) war in beiden Gruppen gleich.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer randomisierten Studie bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie ergab sich eine klinische Überlegenheit der Therapie mit Levofloxacin (TAVANIC) im Vergleich zu einer Behandlung mit Cephalosporinen [Ceftriaxon (ROCEPHIN) und Cefuroximaxetil (ELOBACT, ZINNAT)]. In beiden Gruppen wurde die Therapie initial parenteral durchgeführt, wenn der Schweregrad der Erkrankung dies erforderlich machte. Beide Therapiearten waren gut verträglich. Die bessere Wirksamkeit von Levofloxacin ist bemerkenswert, doch sollte bedacht werden, daß die Untersuchung nicht als Doppelblind-Studie angelegt war. Weitere klinische Erfahrungen mit Levofloxacin und anderen Pneumokokken-wirksamen Fluorchinolonen sind notwendig, bevor der

Stellenwert einer derartigen Therapie genau definiert werden kann.

FILE, T.M. et al.
Antimicrob. Agents Chemother. 1997; 41: 1965-1972

Virusinfektionen

Virusinfektionen der Atemwege und deren Therapie

Der „virale Infekt der Atemwege“ gehört insbesondere in den Wintermonaten zu den am häufigsten gestellten Diagnosen. Insgesamt sind zwar mehr als 200 Virustypen bekannt, die Infektionen der Atemwege hervorrufen können, doch beschränkt sich die Zahl auf lediglich sechs Arten, wenn seltene Erreger nicht berücksichtigt werden. Die häufigsten Viren, welche primär eine Infektion der Atemwege auslösen können, sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. Influenza-, RSV-, Rhinoviren und Coronaviren verursachen in den Wintermonaten häufiger Infektionen, als während des übrigen Jahres, Erkrankungen durch Parainfluenzaviren und Adenoviren kommen dagegen während des gesamten Jahres etwa in gleicher Häufigkeit vor.

Der Mensch ist das einzige Reservoir für diese Erreger. Die Übertragung erfolgt meist durch Tröpfcheninfektion. In einer Studie konnte gezeigt werden, daß beim Niesen Millionen von Virionen freigesetzt werden - in Versuchen mit Freiwilligen reichten aber bereits sieben Virionen eines Adenovirus aus, um eine Infektion des Respirationstraktes hervorzurufen und sich klinisch als banaler Schnupfen, Pharyngitis, Laryngitis, Laryngotracheobronchitis, Bronchitis, Bronchiolitis oder Pneumonie zu manifestieren. Adenoviren gehören allerdings zu den eher seltenen Erregern;

häufiger sind die in der Tabelle 1 aufgeführten Virusarten die Verursacher derartigen Infektionen.¹

Es ist schwierig, bzw. unmöglich, nach der Symptomatik Rückschlüsse auf die verursachenden Viren zu ziehen, da sie alle sehr ähnliche Krankheitsbilder erzeugen können. Mehrere Faktoren haben jedoch einen Einfluß auf die Ausprägung und den Schweregrad der Infektion: hierzu gehören das Inokulum sowie das Lebensalter und der Immunstatus des Patienten.

Infektionen durch RS (respiratory syncytial) Viren und Parainfluenza-Viren sind typischerweise nur von kurzer Dauer und die Viren sind in den Sekreten nicht mehr nachweisbar, wenn die Symptomatik nachläßt. Die Ausscheidung von Adenoviren kann jedoch über den Zeitraum der akuten symptomatischen Erkrankung hinaus andauern.

Prävention, Therapie

Angesichts der enormen Häufigkeit dieser Infektionen ist das Arsenal der Präventionsmaßnahmen und der therapeutischen Optionen sehr spärlich. In der Regel beschränkt sich die Behandlung auf symptomatische Maßnahmen, wie die Gabe von Antipyretika und sekretlösenden Präparaten. Einige wenige Ausnahmen bestätigen diese Regel.

Ribavirin (VIRAZOLE) ist ein Virustatikum, das bei schweren RSV-Infektionen als Aerosol angewandt werden kann. Bei diesen Erregern ist ein Nutzen der Substanz in klinischen Studien eindeutig belegt worden. Es eignet sich jedoch nur für die stationäre Behandlung von Kindern mit hohem Risiko. Wichtig ist ein frühzeitiger Behandlungsbeginn.

Bei Infektionen mit Influenza A-Viren kann Amantadin (GRIPPIN-MERZ u. a.) verabreicht werden. Die Wirkung ist allerdings nur

Tabelle 1: Virusinfektionen der Atemwege

	Erkrankung	Häufige Erreger*
A)	<u>Oberer Respirationstrakt</u>	
	Schnupfen	Rhinoviren, Coronaviren, RSV, Parainfluenza
	Pharyngitis	Rhinoviren, Coronaviren, HSV, Enteroviren, Influenza
	Laryngitis	Rhinoviren, Influenza
B)	<u>Unterer Respirationstrakt</u>	
	Laryngotracheobronchitis	Parainfluenza, RSV, Influenza
	Bronchitis	Influenza, Rhinoviren, Parainfluenza
	Bronchiolitis	RSV, Parainfluenza, Influenza
	Pneumonitis	RSV, Influenza, Parainfluenza

*Adenoviren können ebenfalls sämtliche Erkrankungen hervorrufen, doch sind sie insgesamt relativ selten die Ursache von viralen Infektionen der Atemwege

Dosierung von Antibiotika bei Patienten mit eingeschränkter und aufgehobener Nierenfunktion

Substanz	Einzel-dosis (g)	Dosisintervall (h) bei Niereninsuffizienz [reduzierte Dosis]				Dosierung bei Dialyse	
		normal	> 80	80 - 50 (Kreatinin-Clearance; ml/min)	50 - 10	<10	Dosis nach HD (g)
Penicilline							
Amoxicillin	0,25 - 0,5	8	8	8 - 12	12 - 16	0,25 - 0,5	
Amoxicillin / Clavulansäure	0,25 - 0,5	8	8	12	12 - 24	0,25	
Ampicillin	0,5 - 2,0	4 - 6	4 - 6	8	12	0,5 - 2,0	1,0 - 4,0
Ampicillin / Sulbactam	1,5 - 3,0	6 - 8	6 - 8	8 - 12	24		
Azlocillin	2,0 - 4,0	4 - 6	4 - 6	8	12	3,0	
Cloxacillin	0,5 - 1,0	6	6	6	6	unverändert	unverändert
Dicloxacillin	0,125 - 0,5	6	6	6	6	unverändert	unverändert
Flucloxacillin	0,5 - 1,0	6	8	8	12		
Mezlocillin	3,0 - 4,0	4 - 6	4 - 6	8	8 [2,0 g]	2,0 - 3,0	3,0 [12 h]
Oxacillin	0,5 - 2,0	4 - 6	4 - 6	4 - 6	4 - 6	unverändert	unverändert
Penicillin G	1 - 4 Mio E	4 - 6	4 - 6	4 - 6	4 - 6	0,5 Mio E	
Penicillin G - Procaïn	0,6 - 1,2 Mio E	12	12	12	[0,5 - 2,0 Mio E]	12	
Penicillin V	0,25 - 0,5	6	6	6	6	0,25	
Piperacillin	3,0 - 4,0	4 - 6	4 - 6	8	12	1,0 ⁽¹⁾	
Piperacillin / Tazobactam	2,5 - 4,5	6 - 8	6 - 8				
Ticarcillin / Clavulansäure	3,1	4 - 6	4 - 6	6 - 8 [2 - 3,1]	12 [2,0]	3,1	3,1 [12 h]
Cephalosporine (oral)							
Cefaclor	0,25 - 0,5	8	8	8	8	0,25 - 0,5	
Cefadroxil	0,5 - 1,0	12 - 24	12 - 24	12 - 24 [0,5]	36 [0,5]	0,5 - 1,0	
Cefalexin	0,25 - 1,0	6	6	8 - 12	24 - 48	0,25 - 1,0	
Cefixim	0,4	24	24	24 [0,3]	48	nicht verwendbar	nicht verwendbar
Cefpodoxim-Proxetil	0,1 - 0,4	12	12	24	24	übliche Dosis [3 x wöchentlich]	
Cefuroxim-Axetil	0,125 - 0,5	12	12	12	24 [0,25]		
Loracarbef	0,2 - 0,4	12 - 24	12 - 24	24 - 48	3 - 5 Tage	0,2 - 0,4	
Cephalosporine (parenteral)							
Cefamandol	0,5 - 2,0	4 - 8	6	8	12 [0,5 - 1,0]	0,5 - 1,0	
Cefazolin	0,5 - 2,0	8	8	8 - 12 [0,5 - 1,0]	18 - 24 [0,5 - 1,0]	0,25 - 0,5	
Cefepim	1,0 - 2,0	12	12	24	48		
Cefotaxim	0,5 - 2,0	8 - 12	8 - 12	12 - 24	24	0,5 - 2,0	
Cefoxitin	1,0 - 2,0	6 - 8	8 - 12	12 - 24	12 - 48 [0,5 - 1,0]	1,0 - 2,0	
Ceftazidim	1,0 - 2,0	8 - 12	8 - 12	12 - 24	24 - 48 [0,5]	1,0	24 [0,5]
Ceftizoxim	1,0 - 3,0	6 - 8	8 [0,5 - 1,5]	12 [0,25 - 1,0]	24 [0,5]		48 [3,0]
Ceftriaxon	0,5 - 2,0	12 - 24	12 - 24	12 - 24	12 - 24	nicht verwendbar	
Cefuroxim	0,75 - 1,5	8	8	8 - 12	24 [0,75]	0,75	
Carbapeneme, Monobactame							
Aztreonam	1,0 - 2,0	6	8 - 12	12 - 18	24	1/8 der Initialdosis	1 x Normdosis, dann 1/4 der Initialdosis
Imipenem	0,5 - 1,0	6	6 - 8 [0,5]	8 - 12 [0,5]	12 [0,25 - 0,5]		
Meropenem	0,5 - 1,0	8	8	12	24		
Aminoglykoside							
Amikacin	5,0 - 7,5	8	8 - 12	12 - 48	Serumkonz. ⁽²⁾	2,5 - 3,75	2,5 [24]
Gentamicin	1,0 - 1,7	8	8 - 12	12 - 48	Serumkonz. ⁽²⁾	1,0 - 1,7	1 mg / 21 ⁽³⁾
Netilmicin	2,0 - 2,2	8	8 - 12	12 - 48	Serumkonz. ⁽²⁾	2,0	
Streptomycin	(0,5 - 1,0)	12	24 [7,5mg/kg]	24 [7,5mg/kg]	72 - 96 [7,5mg/kg]	0,5	
Tobramycin	1,0 - 1,7	8	8 - 12	12 - 48	Serumkonz. ⁽²⁾	1,0	1 mg / 21 ⁽³⁾
Tetrazykline							
Doxycyclin	0,1	12	12	12	12	0,1 [12]	0,1 [12]
Minocyclin	0,1	12	12	12	12	0,1 [12]	0,1 [12]
Oxytetracyclin	0,25 - 0,5	6	6		[Doxycyclin verwenden]		
Tetracyclin	0,25 - 0,5	6	6		[Doxycyclin verwenden]		
Makrolide							
Azithromycin	0,5 ⁽⁴⁾			unverändert			
Clarithromycin	0,25 - 0,5	12	12	12 - 24	24		
Erythromycinbase	0,25 - 0,5	6	6	6	6	unverändert	unverändert
E.-stearat	0,25 - 0,5	6	6	6	6	unverändert	unverändert
E.-ethylsuccinat	0,4	6	6	6	6	unverändert	unverändert
E.-lactobionat	0,5 - 1,0	6	6	6	6	unverändert	unverändert
Lincosamide							
Clindamycin	0,15 - 0,3	6	6	6	6	unverändert	unverändert
Lincomycin	0,5	6 - 8	6 - 8	6 - 8	24		
Andere Antibiotika und Chemotherapeutika							
Chloramphenicol	0,25 - 0,75 g	6	6	6	6		unverändert
Cotrimoxazol	3 - 5 mg/kg ⁽⁵⁾	6 - 12	18	24	nicht verwenden	4 - 5 mg/kg ⁽⁵⁾	0,16 / 0,80 g [48]
Fusidinsäure	0,5 g - 1,0 g	8	8	8	8		
Metronidazol	0,25 - 0,5 g	8	8	8	8	unverändert	unverändert
Polymyxin B	15.000 - 25.000 E/kg/Tag	12	12	12	12 [2250 - 3750 E/kg/Tag]		
Teicoplanin	0,4 g	24	48	48	72		
Vancomycin	15 mg/kg	12	nach Nomogramm dosieren			1,0 g / Woche	0,5 - 1,0 g / Woche

(1) anschließend 2 g alle 8 Stunden
 (2) bei einer Kreatinin-Clearance von < 10 ml/min muß sich die Dosierung an den jeweiligen Serumkonzentrationen orientieren.
 (3) 1 mg pro 2 Liter Dialysat
 (4) Azithromycin wird üblicherweise 3 Tage lang in einer Dosierung von 0,5 g verabreicht
 (5) Dosierung des Trimethoprim-Anteils, intravenöse Gabe

dann eindeutig nachweisbar, wenn die Substanz prophylaktisch eingesetzt wird. Ob auch noch nach Auftreten der ersten Symptome eine Wirkung erwartet werden kann, ist umstritten. Bei Infektionen mit Influenza B oder anderen Viren wirkt Amantadin nicht. Da zudem die Verträglichkeit der Substanz nicht optimal ist (ZNS-Wirkungen, wie Konzentrationsstörungen, Unruhe, Tremor, Ataxie etc.), ist der mögliche Einsatz des Präparates sehr eingeschränkt. Es kommt praktisch nur in Frage im Zusammenhang mit einer Influenza A-Epidemie bei Personen, die ein hohes Risiko besitzen (ältere Patienten, Personen mit Grunderkrankungen etc.) und keine Grippe-Impfung erhalten haben. Die Vakzination bleibt in jedem Falle die günstigere Alternative.

In der Zukunft ist mit der Entwicklung neuer therapeutischer Möglichkeiten zu rechnen. Zanamivir (noch nicht im Handel) ist eine neue antiviral wirksame Substanz, die in Form eines Sprays und/oder per Inhalation bei Influenza A und B wirksam ist. Grundlage für die Entwicklung der Substanz war die Analyse der dreidimensionalen Struktur des viralen Enzyms „Neuraminidase“. Zanamivir wirkt als Inhibitor dieses Enzyms der Influenza-Virus-Typen A und B. Entscheidend für den Erfolg ist ein frühzeitiger Therapiebeginn. In einer großen Doppelblind-Studie an insgesamt mehr als 400 Patienten wurde gezeigt, daß durch das Medikament bereits nach vier Tagen eine Besserung der Symptomatik bewirkt wurde, während bei Gabe von Placebo sieben Tage vergingen. Dieses deutliche, statistisch signifikante Ergebnis gilt für Patienten, die innerhalb von 30 Stunden nach Auftreten der Symptome mit der Behandlung begannen.^{2,3} Weitere Derivate dieses Wirkstoffes, die auch oral anwendbar sind, befinden sich derzeit in der klinischen Entwicklung. Es wird aber noch einige Jahre dauern, bis zu-mindest die Influenza A- und B-Infektionen besser behandelbar sind.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Virale Infektionen der Atemwege sind häufig, doch beschränkt sich die Therapie fast ausschließlich auf symptomlindernde Maßnahmen. Die jährliche Gripeschutzimpfung stellt eine wirksame und empfehlenswerte Maßnahme dar, derartige Infektionen zu vermeiden. Die Möglichkeiten der antiviralen Chemotherapie sind bisher noch minimal und kommen auch nur bei bestimmten Infektionen in Frage.

1. AL-HAJJAR, S. & HUSSAIN QADRI, S.M. Infect. Dis. Pract. 1996; 20: 17-20
2. HAYDEN, F.G. et al. N. Engl. J. Med. 1997; 337: 874-880
3. COUCH, R.B. N. Engl. J. Med. 1997; 337: 927-928

Influenza A (H5N1)-Virus Hongkong - vom Geflügel zum Menschen!?

Bis zum 6. Januar 1998 sind insgesamt 16 gesicherte und drei vermutliche menschliche Infektionen durch das Geflügel-Influenza-A-Virus (H5N1) in Hongkong nachgewiesen worden. Als gesichert gelten solche Erkrankungen, bei denen das Virus isoliert oder eine Serokonversion mittels Neutralisationstest nachgewiesen wurde. Die erste bekannte Infektion eines Menschen mit diesem Virus trat im Mai 1997 bei einem drei Jahre alten Jungen auf, der an der Erkrankung im respiratorischen Versagen verstarb. Von den 15 übrigen gesicherten Fällen erkrankten fünf im November und zehn im Dezember. Nach dem 28. Dezember 1997 ist keine Infektion mehr aufgetreten. Während die Virusinfektion bei Kindern unter fünf Jahren einen eher mittelschweren bis leichten Verlauf nahm, kam es bei Patienten über 13 Jahren zu schweren Erkrankungen. Gastrointestinale Symptome verbunden mit erhöhten Leberenzymen, Nierenversagen und Panzytopenie waren die führenden Symptome. Ungünstige prognostische Faktoren waren ein höheres Lebensalter, eine verzögerte Krankenhauseinweisung, eine Beteiligung der tiefen Atemwege sowie niedrige Leukozytenwerte und eine Lymphopenie. Eine intensive molekularbiologische Aufarbeitung der vom Menschen und der vom infizierten Geflügel isolierten Viren ergab mittels Sequenzanalyse aller Gensegmente eine sehr enge genetische Verwandtschaft zwischen dem menschenpathogenen Virus A/Hongkong/156/97 und dem Geflügel-Virus A/Huhn/Hongkong/258/97. Umgebungsuntersuchungen mit umfangreichen Serumanalysen auf erhöhte neutralisierende Antikörper gegen das Influenza A (H5N1)-Virus erbrachten eindeutige Hinweise auf eine vermehrte Antikörperbildung bei Arbeitern aus Geflügelfarmen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die globale Erfassung von Influenza-Viren ist von großer Bedeutung. Wie diese Influenza-Erkrankungen in Hongkong gezeigt haben, kann es immer wieder zu kritischen Ausbrüchen mit neuen Influenza-Typen kommen. Bei den in Hongkong nachgewiesenen Influenza A (H5N1)-Virusinfektionen besteht offenbar nur eine geringe Übertragungsneigung vom Geflügel auf den Menschen. Dennoch ist die Vernichtung des Geflügels in Hongkong sicherlich ein adäquater Schritt gewesen. Die eingesetzte Therapie mit Amantadin (AMANTADIN ratiopharm u.a.) und bei einem Patienten auch mit intravenösem Ribavirin (in Deutschland nicht im Handel) erwies sich als nicht sehr erfolgreich.

1. MMWR 1998; 46: 1245-47
2. YUEN, K.Y. et al. Lancet 1998; 351: 467-71
3. CIAAS, E.C.J. et al. Lancet 1998; 351: 472-77

Ganciclovir/Aciclovir-Prophylaxe nach Lebertransplantation

Nach Lebertransplantation kommt es bei einem beträchtlichen Teil der Patienten entweder zu einer de-novo-Infektion mit Zytomegalieviren (CMV) oder zu einer Reaktivierung einer latenten CMV-Infektion. Risikofaktoren sind das Ausmaß der medikamentösen Immunsuppression, Organreaktionen und der CMV-Status des Empfängers (CMV-seronegativ) und Spenders (CMV-seropositiv). Parenteral verabreichtes Ganciclovir (CYMEVEN) führt zu einer signifikanten Reduktion symptomatischer CMV-Infektionen nach Transplantation. Untersuchungen mit Aciclovir (ZOVIRAX) haben bei nierentransplantierten Patienten gezeigt, daß in hoher Dosierung ebenfalls CMV-Infektionen verhindert werden können. In der vorliegenden randomisierten Studie wurde bei Kindern mit Zustand nach Lebertransplantation untersucht, ob Aciclovir nach initialer Gabe von Ganciclovir die Häufigkeit von CMV- und Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infektionen zu reduzieren vermag. Alle Patienten erhielten in den ersten 14 Tagen nach der Organverpflanzung 10 mg/kg/d Ganciclovir parenteral. Anschließend wurde randomisiert entweder keine Therapie oder über 50 Wochen Aciclovir 800 mg/qm viermal täglich oral verabreicht. Die Immunsuppression bestand aus Tacrolimus (PROGRAF) und Cortison. Eine CMV-Erkrankung war definiert als kultureller Nachweis von CMV aus irgendeiner Probe in Verbindung mit klinischen Symptomen (Fieber, Leukopenie, atypische Lymphozytose), eine invasive CMV-Infektion lag bei kulturellem oder histologischem Nachweis von CMV aus Gewebeproben vor. Eine EBV-Infektion beruhte auf dem zytologischen Nachweis von EBV-infizierten Zellen mit typischen klinischen Zeichen (Fieber, Mononukleose, Lymphknotenvergrößerung, Lymphom). Insgesamt konnten 48 Kinder in die Studie aufgenommen werden, von denen alle über die gesamte Beobachtungsperiode nachverfolgt werden konnten. Neun Kinder entwickelten eine CMV-Erkrankung im Mittel 2,2 Monate nach der Leberverpflanzung. In der Gruppe mit Ganciclovir/Aciclovir kam es nicht zu einer Verringerung an CMV-Erkrankungen - im Gegenteil trat in dieser Gruppe eine CMV-Infektion häufiger und früher auf (7 von 24 Kindern nach 1,7 Monaten versus 2 von 24 nach 5,4 Monaten). Auch in der Hochrisikogruppe der Patienten mit CMV-seropositivem Spender/CMV-seronegativem Empfänger, die mit der Kombination behandelt wurden, war die Rate an CMV-Erkrankungen signifikant höher. Bei 13 der 48 Patienten wurde eine EBV-Erkrankung nachgewiesen, alle diese Kinder waren vor der Transplantation EBV-seronegativ. Die Kombination Ganciclovir gefolgt von Aciclovir beeinflusste die Häufigkeit einer EBV-Infektion nicht: 8/24 versus 5/25 (nicht signifikant). Bezogen auf EBV-seronegative Kinder entwickelten Pa-

tienten mit Ganciclovir/Aciclovir im Trend mehr akute EBV-Infekte als die Kinder mit Ganciclovir allein (8/12 versus 5/15). Die Verträglichkeit beider Substanzen war gut. Eine Erklärung für die erhöhte Inzidenz von CMV- und EBV-Infektionen unter Aciclovir-Prophylaxe wurde darin gesehen, daß durch Prävention von Herpes simplex-Infektionen die Entwicklung einer kreuzreagierenden Immunität gegenüber anderen Herpesviren verhindert wurde.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer randomisierten Studie wurde die prophylaktische Effektivität von Ganciclovir (CYMEVEN) über 14 Tage, gefolgt von Aciclovir (ZOVIRAX) über 50 Wochen im Vergleich zu Ganciclovir über 14 Tage allein bei Kindern nach Lebertransplantation untersucht. In der Gruppe mit kombinierter Gabe fanden sich mehr Erkrankungen durch CMV und EBV, so daß Aciclovir nicht zur Prophylaxe empfohlen werden kann.

GREEN, M. et al. Clin. Inf. Dis. 1997; 25: 1344 - 1349

Orale Gabe von Ganciclovir bei Patienten nach Lebertransplantation

In einer Placebo-kontrollierten Studie über die Prävention einer CMV-Erkrankung bei Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von oralem Ganciclovir gegen Placebo verglichen. Die Patienten wurden über 98 Tage behandelt. Ein wesentliches Hauptaugenmerk dieser Studie betraf zwei Hochrisikogruppen: Gruppe 1 beinhaltete Patienten, die vor der Transplantation CMV-seronegativ waren und ein Organ von einem CMV-seropositiven Spender erhielten; in Gruppe 2 waren Patienten, die Antikörper gegen Lymphozyten zur Behandlung von Rejektionen erhielten. Die orale Verabreichung von Ganciclovir führte zu einer signifikanten Reduktion von CMV-Erkrankungen innerhalb der ersten sechs Monate (4,8 % versus 18,9 %). Dieses Ergebnis ist vor allem deshalb bemerkenswert, da Ganciclovir nach oraler Verabreichung nur sehr schlecht resorbiert wird. Von besonderer Bedeutung war auch die Beobachtung, daß in beiden Hochrisikogruppen die Häufigkeit einer CMV-Erkrankung ebenfalls signifikant gesenkt werden konnte. Auch die Rate an CMV-Infektionen wurde insgesamt gesenkt, dies galt auch für die Häufigkeit symptomatischer Herpes simplex-Infektionen.

Mehr als doppelt so viele Patienten in der mit oralem Ganciclovir behandelten Gruppe wiesen erhöhte Serumkreatininwerte > 200 µmol/l auf, ansonsten war die Verträglichkeit zufriedenstellend.

FOLGERUNGEN DER AUTOREN: In einer Placebo-kontrollierten Studie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von

Fragen zu wichtigen Infektionen (25)

Die zehn häufigsten Fragen zu Protease-Inhibitoren (Teil II)

6. Können Protease-Inhibitoren auch in späteren Stadien der AIDS-Erkrankung verabreicht werden?

Es gibt mindestens zwei Studien, die zeigten, daß Patienten mit CD4-Lymphozyten unter 200/µl, bei denen eine antiretrovirale Behandlung unter Einschluß der Protease-Inhibitoren begonnen wurde, klinisch davon profitierten. In einer Studie wurden Zidovudin (RETROVIR), Lamivudin (EPIVIR) mit und ohne Indinavir (CRIVAN) miteinander verglichen. Spätere AIDS-Stadien sind also keine Kontraindikation, dennoch wird der Effekt einer solchen Therapie auf die Immunrekonstitution am größten sein, solange das Immunsystem noch nicht völlig zerstört ist.

7. Welches Vorgehen empfiehlt sich bei Patienten, die sich noch nicht zu einer Proteasehemmer-Therapie entschließen können?

Die rationale Grundlage jeder Therapieentscheidung ist, daß jede HIV-Suppression besser ist als keine. Das heißt, wenn keine Kombinationstherapie mit Protease-Inhibitoren begonnen werden kann, sollte eine andere antiretrovirale Therapie, bestehend aus mehreren Reverse-Transkriptase-(RT)-Inhibitoren (nukleosidische und nichtnukleosidische Präparate) eingeleitet werden. Eine Option ist die Gabe von zwei Nukleosid-RT-Hemmern mit Nevirapin (in Deutschland nicht im Handel), was hinsichtlich der HIV-Suppression zu ähnlichen Ergebnissen wie herkömmliche Dreifachtherapien geführt hat.

8. Wie teuer ist eine Therapie mit Protease-Inhibitoren?

Die jährlichen Kosten einer solchen Behandlung belaufen sich auf 18.000-20.000 DM pro Jahr. Bei Berechnung der Kosteneffektivität basierend auf jährlich eingesparten Kosten ließ sich zeigen, daß mit einer Dreifachtherapie (Zidovudin, Lamivudin, Indinavir) im Vergleich zu einer Monotherapie mit Zidovudin zwischen 18.000 und 30.000 DM pro Jahr eingespart werden können.

9. Welche antiretroviralen Regime werden bei akzidentiellen Verletzungen bei Beschäftigten im Gesundheitswesen empfohlen?

Die Richtlinien der CDC/Atlanta sehen die Gabe von Zidovudin, Lamivudin und Indinavir vor. Saquinavir (INVIRASE) wird nicht empfohlen aufgrund seiner unzureichenden Bioverfügbarkeit, Ritonavir (NORVIR) wird insbesondere in den ersten Monaten häufig nicht gut toleriert. Eine Alternative ist der Proteasehemmer Nelfinavir (in Deutschland nicht im Handel) bzw. der nichtnukleosidische RT-Hemmer Nevirapin (in Deutschland nicht im Handel). Die Substanz braucht nur ein- bis zweimal pro Tag gegeben zu werden, die Verträglichkeit ist gut bis auf ein Exanthem, das ca. 16 % aller Patienten in den ersten Monaten der Behandlung entwickeln.

10. Was sind die Grenzen einer Therapie mit Proteasehemmern in Bezug auf Resistenzentwicklung?

Eine vollständige Suppression der HIV-Replikation sollte theoretisch eine Resistenzentwicklung verhindern. Dies ist allerdings bei Verwendung hochsensitiver Testsysteme nur in wenigen Fällen möglich. Eine inkomplette Virusunterdrückung wird auf dem Boden von Punktmutationen über kurz oder lang zur Ausbildung von resistenten Virusvarianten führen, die jedoch zu keiner vollständigen klassenspezifischen Resistenz gegen alle anderen Proteasehemmer führt. Bei Indinavir und Ritonavir allerdings gibt es Kreuzreaktionen, so daß ein Wechsel von der einen zur anderen Substanz bei Virusresistenz sinnlos ist. Absetzen eines Proteasehemmers bei Nachweis resistenter Virusmutanten wird zu einer Änderung der Viruspopulation führen: Verschwinden der resistenten Klone und Wiederauftreten des sensiblen Wildtyps. Allerdings werden bei erneuter Gabe des gleichen Proteasehemmers in sehr kurzer Zeit die resistenten Mutanten die HIV-Population dominieren, was dafür spricht, daß die resistenten Viren nicht eliminiert, sondern nur passager unterdrückt waren.

BARTLETT, J.G. Inf. Dis. Clin. Pract. 1997; 6: 366 - 368

oralem Ganciclovir (CYMEVEN) zur Prävention von CMV-Infektionen bei Patienten nach Lebertransplantation untersucht. Es zeigte sich, daß Ganciclovir die Häufigkeit von CMV-Erkrankungen bei allen

Patienten und vor allem auch bei Hochrisikopatienten signifikant senken konnte. Die Verträglichkeit war zufriedenstellend.

GANE, E. et al. Lancet 1997; 350: 1729 - 1733

Infektions- epidemiologie

Aktuelle AIDS-Zahlen in Deutschland

Bis Ende Dezember 1997 sind im AIDS-Zentrum des Robert-Koch-Institutes Daten zur Epidemiologie von HIV und AIDS eingegangen, wonach sich eine geschätzte Gesamtzahl von HIV-Infektionen seit Beginn der Epidemie von etwa 50.000-60.000 ergibt. Die Gesamtzahl der AIDS-Fälle seit 1982 wird mit 17.048 angegeben, davon sind 64% der Patienten bereits verstorben. Die Geschlechtsverteilung zeigt, daß 89% der Patienten Männer sind, wobei allerdings im Jahre 1997 dieser Anteil auf 83% abgefallen ist. Die Infektionswege der im Jahre 1997 diagnostizierten Fälle zeigen an der Spitze unverändert homosexuelle Kontakte bei Männern (48%), gefolgt von iv-Drogengebrauch (16%) und heterosexuelle Kontakte (9%). Durch die in letzter Zeit deutlich verbesserten therapeutischen Ansätze hat die Zeitspanne von der HIV-Infektion bis zum Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen deutlich zugenommen. Dadurch geht die Zahl der neu diagnostizierten AIDS-Fälle deutlich zurück (1997 voraussichtlich auf etwa 1.000). 54% aller bisher an AIDS Erkrankten stammen aus den Großstädten Frankfurt am Main, München, Berlin (West), Köln, Düsseldorf und Hamburg. In den neuen Bundesländern nimmt die Zahl der HIV-Infektionen bzw. AIDS-Fälle auf niedrigem Niveau langsam zu; von den bisher diagnostizierten AIDS-Fällen stammen 307 (2%) aus den neuen Bundesländern (inklusive Ost-Berlin).

RKI: 128. Bericht des AIDS-Zentrums im RKI über aktuelle epidemiologische Daten, Januar 1998.

Zu unserer Rubrik „Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (19)“ erreichte uns folgende Zuschrift:

Leserbrief

...bei der sonst sehr guten Kasuistik einer Epiglottitis (ZCT 1: 3, 1998) fehlt der Hinweis, daß eine tiefere Racheninspektion (Benutzung eines Mundspatels) nur in Intubationsbereitschaft erfolgen darf, da es dabei reaktiv zu einem funktionell vollständigen Verschluss der Epiglottis kommen kann.

gez. G. Kersten, Lehrte

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36 a, 14050 Berlin

Rubrik „NEUEINFÜHRUNGEN“ ab sofort im Internet:

<http://www.zct-berlin.de>

Liebe Leserin, lieber Leser der ZCT!

Die „Zeitschrift für Chemotherapie“ (ZCT) erscheint im Jahre 1998 im 19. Jahrgang. Seit etwa 2 Jahrzehnten sind Herausgeber und Redaktion bemüht, Sie kontinuierlich und aktuell über wichtige Entwicklungen im Bereich der antiinfektiven Chemotherapie zu informieren. Wichtige Teile jeder Ausgabe sind die „Übersicht“ oder der „Leitartikel“, sowie die Rubriken „Mittel der Wahl“, „Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag“ und „Fragen zu wichtigen Infektionen“.

Besonders beachtet wird auch der Abschnitt „Neueinführung“. Wie wir aus Leserschriften wissen, wird die ZCT von vielen Lesern gesammelt - wir verweisen daher in unseren Beiträgen häufig auf bereits früher zu dem entsprechenden Thema gedruckte Artikel. Natürlich ist die Sammlung unserer Leser nicht immer lückenlos. Eine Hilfe für den Informationssuchenden könnte daher eine komplette Zusammenstellung aller „Neueinführungsartikel“ aus 18 Jahren ZCT sein.

Wir haben uns jetzt entschlossen, eine solche Zusammenstellung und einen Teil unserer Artikel im Internet kostenlos zur Verfügung zu stellen. Vor allem werden wir die Beschreibungen von neu eingeführten Arz-

neimitteln im Internet anbieten. Sie können ab sofort über Internet die Liste sämtlicher, seit 1980 als „Neueinführung“ beschriebenen Antiinfektiva abrufen (es waren übrigens insgesamt 85 neue Medikamente in den 108 Ausgaben zwischen 1/80 und 6/97). Sie erfahren den Freinamen, wichtige Handelsnamen und die Ausgabe der ZCT, in der die erste Beschreibung des Medikamentes erfolgte. Zunächst wird neben dieser Zusammenstellung auch der aktuelle Beitrag der Rubrik „Neueinführung“ [Levofloxacin (TAVANIC)] aus dieser Ausgabe der ZCT abrufbar sein. Im Laufe der nächsten Monate werden wir jedoch auch zurückliegende „Neueinführungen“ anbieten und sie jeweils durch eine kurze Aktualisierung ergänzen.

Wie freuen uns, Ihnen zusätzlich auch einen besonderen Service anbieten zu können: die wichtigsten, von uns zitierten Artikel sind direkt als Originalabstract per „Mausklick“ abrufbar. Wenn Sie Interesse an unserer Seite im Internet haben, probieren Sie es einfach mal aus!

Wir hoffen Ihnen damit ein wenig bei einem alltäglichen Problem helfen zu können und eine Lösung für die häufig gestellte Frage anbieten zu können: „Wie erhalte ich sachliche, neutrale und objektive Informationen über neue Arzneimittel?“

Ihre Herausgeber der ZCT.

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050

Herausgeber: Prof. Dr. med. H. Lode, Mitherausgeber:
Prof. Dr. med. R. Stahlmann (Arzt und Apotheker)

Redaktion: PD Dr. G. Höffken, Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Dr. med. K. Riecke, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Frau D. Mirr (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen DM 54,- für Studenten und Abonnenten aus den neuen Beitrittsländern DM 40,- (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern DM 108,-;

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.

L2-98-6

Resistenz von *Pseudomonas aeruginosa* in Italien

Pseudomonas aeruginosa ist einer der führenden nosokomialen Infektionserreger, der insbesondere bei immungestörten Patienten und/oder bei der Beatmungspneumonie nicht selten zu einem tödlichen Verlauf beiträgt. Im Jahre 1994 wurden in Italien unter 16.863 gramnegativen Erregern 20,9 % *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme in einer prospektiven Studie isoliert. In der vorliegenden Analyse wurden *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate von März bis Juni 1995 aus 15 Krankenhäusern Italiens gesammelt und im Institut für Mikrobiologie der Universität Catania einheitlich getestet. Insgesamt 1.005 Stämme wurden auf der Basis der sogenannten NCCLS-Empfehlungen untersucht. Es zeigten sich beträchtliche Resistenzquoten: Meropenem (MERONEM) 9,1 % Resistenz, Imipenem (ZIENAM) 19,3 %, Cefotaxim (FORTUM) 13,4 %, Piperacillin (PIPRIIL) 12 %, Ticarcillin/Clavulansäure (BETABACTYL) 22,8 %, Amikacin (BIKLIN) 10,6 % und Ciprofloxacin (CIPROBAY) 31,9 %. Resistenzen wurden erwartungsgemäß bei den Stämmen aus Intensivstationen häufiger registriert als in anderen Bereichen des Krankenhauses.

FOLGERUNG DER AUTOREN:

Die hier gefundenen Resistenzquoten deuten auf die erheblichen therapeutischen Probleme in der Behandlung von Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* hin. Nur eine sorgfältige mikrobiologische Resistenztestung und eine gezielte antibiotische Therapie kann die noch weitere Verschlechterung der insgesamt ungünstigen Resistenzsituation bei diesem Keim verhindern.

BONFIGLIO, G. et al.
J. Antimicrob. Chemother. 1998; 41: 307-10