

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Mai/Juni 1998 – 19. Jahrg.

Übersicht

Candida-Infektionen - Prävention und Therapie

Erkrankungen durch die Spezies *Candida* sind keine seltenen Infektionen im Krankenhaus. In den Vereinigten Staaten von Amerika stehen sie mittlerweile an vierter Stelle der Isolate aus Blutkulturen. Epidemiologische Studien zeigten darüberhinaus, daß in letzter Zeit zunehmend „nicht-albicans-Isolate“ klinische Probleme aufwerfen, da die Empfindlichkeit dieser Keime im Vergleich zu *C. albicans* deutlich ungünstiger ist. Um den zum Teil äußerst widersprüchlichen Vorstellungen über die Prävention und Behandlung von Candidainfektionen eine rationale Basis zu geben, wurde 1997 das Ergebnis einer Konsensuskonferenz veröffentlicht. Ziel dieses Treffens war es, Unterschiede hinsichtlich der Therapie von Candidainfektionen klar zu benennen und wenn möglich, eine Übereinkunft auf der Basis von publizierten Studienergebnissen zu erzielen.

1. Positive Blutkulturen mit *Candida* spp. beim nichtneutropenischen Patienten (neutrophile Zellen > 500/µl):
Nachweis von *Candida* spp. im Blut ist per se ein prognostisch ungünstiges Zeichen, allerdings ist bei liegenden zentralvenösen Zugängen die Indikation zu einer antimykotischen Therapie umstritten. Aufgrund der hohen Letalität einer Candidämie, der Schwierigkeit, die Patienten zu definieren, die keiner Behandlung bedürfen, sowie aufgrund der Tatsache, daß effektive und gut verträgliche Substanzen als Alternative zu Amphotericin B (AMPHOTERICIN B, in AMBISOME) zur Verfügung stehen, bestand klarer Konsens, diese Patienten antimykotisch zu behandeln. Therapie der Wahl bei klinisch stabilen Patienten ohne hämatogene Absiedlungen ist Fluconazol (DIFLUCAN). Amphotericin B mit oder ohne 5-Flucytosin (ANCOTIL) wurde nur bei Patienten mit Fluconazol-Vorbehandlung, instabilem klinischen Verlauf oder mit Nachweis resistenter *Candida* spp. favorisiert. Aufgrund der besseren Prognose und rascheren Erregerelimination sollten trotz finanzieller Bedenken die intra-vasculären Katheter ausgetauscht werden. Bei

Achtung: Korrektur

In unserer Tabelle „Dosierung von Antibiotika bei Patienten mit eingeschränkter und aufgehobener Nierenfunktion“ in der ZCT 1998; 19:13 sind leider Fehler enthalten.

Die Korrektur zu dieser Tabelle finden Sie auf der letzten Seite dieser Ausgabe.

Trotz dreifacher Korrekturen ist es zu diesem Problem gekommen.

Interessenten können die korrigierte Tabelle kostenlos als Neudruck beim Verlag anfordern.

chirurgisch implantierten Kathetern, wie Hickman- oder Broviac-Kathetern, wird von einigen Experten der Versuch zur lokalen Sterilisierung mit Antimykotika für berechtigt gehalten, bei persistierender Candidämie ist allerdings die Entfernung der Katheter nicht zu umgehen.

Die prophylaktische Gabe von Antimykotika bei nichtneutropenischen Patienten

ist nur speziellen Risikogruppen vorbehalten – sie kann nicht generell empfohlen werden. Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Candidainfektion, die unter einer ausreichenden antibiotischen Therapie nicht entfiebern und bei denen *Candida* in nichtsterilen Überwachungskulturen bzw. Urin nachgewiesen wird, sollte empirisch mit Fluconazol, wahlweise auch mit Amphotericin B behandelt werden. Uneinigkeit bestand im Fall steriler Überwachungskulturen. Hierzu gibt es keine Studien, die eine eindeutige Antwort erlauben würden. Aufgrund von Spätkomplikationen bei candidämischen Patienten in Form einer Endophthalmitis, Osteomyelitis bzw. einer chronisch-disseminierten Infektion von Leber, Milz oder Nieren sind Verlaufsuntersuchungen über mindestens drei Monate erforderlich.

2. Candidämie bei neutropenischen Patienten

Inhalt

3'98

Übersicht – Candida-Infektionen	Seite 17–19
Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (21) – Exazerbation der chronischen Bronchitis	Seite 19
Neueinführung – Nevirapin	Seite 19–20
Korrespondenz – Levofloxacin oder ein Cephalosporin?	Seite 20
Resistenz – Atemwegsinfektionserreger in England – Glykopeptid-resistente Enterokokken – <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in Italien – Streptokokken in Spanien	Seite 20–21
Mittel der Wahl – Fußinfektionen bei Diabetikern – MRSA-Infektionen	Seite 21–22
Prophylaxe – Malaria: Azithromycin und Doxycyclin wirksam? – Ulkusprophylaxe bei Beatmungspatienten – Einmal wöchentlich Azithromycin bei MAC	Seite 22–23
Fragen zu wichtigen Infektionen (26) – CMV-Infektionen bei organtransplantierten Patienten	Seite 23
HIV/AIDS – Zidovudin in der Spätschwangerschaft	Seite 24

ten (neutrophile Zellen $< 500/\mu\text{l}$):

Es besteht Einigkeit darüber, daß neutropenische Patienten mit nachgewiesener Candidämie antimykotisch behandelt werden. Die Auswahl des geeigneten Antimykotikums muß sich nach der Gefährdung des Patienten durch die Pilzinfektion richten. Risikofaktoren sind Ausmaß und Dauer der Neutropenie, Art der antimykotischen Prophylaxe (die wesentlich die Art und Resistenz der Pilzerreger bestimmt), Form der zytostatischen Chemotherapie (Grad der mukosalen Schädigung), Einsatz von intravaskulären Kathetern und die lokale epidemiologische Situation. Bei fehlenden Risikofaktoren und stabilem Patienten kann mit Fluconazol behandelt werden; Itraconazol (SEMPERA) erscheint aufgrund der eingeschränkten oralen Bioverfügbarkeit und der fehlenden parenteralen Applikationsform nicht als Mittel der Wahl.

Bei allen Patienten, die Azole, insbesondere Fluconazol, vor Entwicklung der Candidämie erhalten hatten, sollte Amphotericin B der Vorzug gegeben werden. Dies gilt auch für den Fall, daß nicht-albicans-Stämme identifiziert werden wie *C. krusei* und *C. glabrata*. Es ist bekannt, daß Infektionen durch diese Stämme eine statistisch signifikant höhere Letalität zeigen als Infektionen durch *Candida albicans*. Falls andere nicht-albicans-Stämme isoliert werden, kann bei einem klinisch stabilen oder sich verbessernden Patienten Fluconazol weiter verabreicht werden.

Bei klinisch instabilen Patienten bzw. bei metastatischen Absiedlungen im Rahmen der Candidämie bevorzugt die Mehrheit der Experten Amphotericin B entweder in Kombination mit 5-Flucytosin oder Fluconazol. Azole werden in dieser Situation nicht allein verabreicht. Allerdings besteht zu dieser Frage eindeutiger Klärungsbedarf in Form prospektiver Studien.

Empfehlungen zur Applikation der Antimykotika in der Behandlung von Candidämien bei neutropenischen Patienten sehen Dosierungen im oberen Bereich und auf jeden Fall die parenterale Gabe vor. Fluconazol sollte in einer täglichen Dosis von 800 mg gegeben werden, Amphotericin B in einer Tagesdosis von 0,7 mg/kg bis 1,5 mg/kg.

Ob Azole mit Amphotericin B kombiniert werden können, ist bis jetzt nicht geklärt. Es wurden sowohl tierexperimentelle Studien publiziert, die einen Antagonismus nahe legen als auch in vivo-Untersuchungen, aus denen ein antagonistischer Effekt nicht abgeleitet werden konnte. Ebenfalls ist bisher nicht entschieden, in wieweit bei Patienten, bei denen sich die klinische Situation unter Amphotericin B stabilisierte, ein Wechsel auf ein Azolderivat möglich und ungefährlich ist. Auf der Basis klinischer Erfahrung und Einschätzung plädierten die meisten Experten für ein Umsetzen auf

Fluconazol.

Zur Verkürzung einer neutropenischen Episode wird von onkologischen Fachgesellschaften die Gabe von Granulozyten-(NEUPOGEN) bzw. Granulozyten-Makrophagen-stimulierenden Faktoren (LEUCOMAX) empfohlen, insbesondere dann, wenn in vorausgegangenen Episoden Fieber aufgetreten war. Dies gilt in besonderem Maße auch für den fiebernden neutropenischen Patienten mit nachgewiesener Candidasepsis, zumal Wachstumsfaktoren die antimikrobielle Aktivität von neutrophilen Zellen zu stimulieren vermögen.

Eine antimykotische Chemoprophylaxe bei neutropenischen Patienten ist in ihrer klinischen Bedeutung umstritten. Ältere Studien, die mit Amphotericin B oral, Miconazol (DAKTAR) oder Clotrimazol (CANESTEN) durchgeführt wurden, sind heute nicht mehr aktuell, da sich die zytostatische Therapie tiefgreifend gewandelt hat. Bei neutropenischen Leukämie-Patienten gibt es zur Zeit keine Daten, die darauf schließen lassen, daß durch eine Pilzprophylaxe die Häufigkeit oberflächlicher oder disseminierter Pilzinfektionen signifikant beeinflusst werden könnte. Eine allgemeine Empfehlung wird daher nicht ausgesprochen. Etwas optimistischer sieht die Datenlage bei Knochenmarktransplantierten Patienten aus, bei denen mit Fluconazol in verschiedenen Dosierungen (200 bis 400 mg/d) sowohl oberflächliche als auch disseminierte Candidainfektionen reduziert werden konnten. Die Empfehlungen sehen vor, bei diesen Patienten, sowie nach autologer Knochenmarktransplantation, Fluconazol in einer Dosierung von 400 mg/d (i.v. oder oral) als Prophylaxe einzusetzen. Die Gefahr der Selektion von resistenten Pilzen ist zwar gegeben, wird allerdings als sehr gering eingeschätzt. Die Indikation zur Pilzprophylaxe ist um so mehr gegeben, wenn in Überwachungskulturen *Candida* spp. nachgewiesen wurden. Die Indikation für eine empirische antimykotische Behandlung bei neutropenischen Patienten ist gegeben, wenn Fieber über mindestens drei Tage trotz einer adäquaten antibiotischen Behandlung besteht und keine Infektionsquelle erkennbar ist. Die Datenlage ist zwar limitiert, dennoch zeigen einzelne Studien einen Nutzen durch Amphotericin B und Fluconazol. Fluconazol sollte bevorzugt dann eingesetzt werden, wenn Aspergilleninfektionen weniger wahrscheinlich sind und keine Azolprophylaxe durchgeführt wurde. Amphotericin B gilt als Alternative.

3. Behandlung der Candidurie:

Eine Candidurie stellt häufig ein schwieriges klinisches Problem dar, da nicht klar ist, (1) ob es sich um eine Kolonisation oder Infektion handelt, (2) ob sich die Infektion nur in der Harnblase oder auch im Nierenparenchym abspielt und (3) ob es sich um eine ascendierende Infektion han-

delt oder sie Ausdruck einer hämatogenen Streuung ist.

Eine klare Einschätzung besteht bei candidurischen Patienten ohne Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Nierentransplantation oder urogenitale Anomalien. Bei diesen Patienten ist keine antimykotische Therapie indiziert. Eine Kolonisation ist in dieser Situation sehr wahrscheinlich. Dennoch sollte eine Behandlung durchgeführt werden, wenn ein urologischer Eingriff geplant ist, um eine Dissemination zu verhindern. Mittel der Wahl sind Fluconazol oder Amphotericin B. Die Entfernung von Fremdmaterial aus dem Urogenitaltrakt sollte in jedem Fall angestrebt werden.

4. Behandlung spezifischer Organcandidosen:

– *Candida*-Peritonitis –

Candida spp. sind Teil der physiologischen Darmflora, wobei sie unter normalen Verhältnissen nicht im oberen Gastrointestinaltrakt vorkommen. Bei Patienten mit Achlorhydrie, Ileus oder unter antibiotischer Therapie kann es zu einer Besiedlung auch des Duodenums und Magens kommen. Bei fehlenden Risikofaktoren ist daher eine antimykotische Behandlung von Patienten mit frischer Perforation im oberen Magen-Darm-Kanal nicht eindeutig indiziert. Bei Nachweis von *Candida* im Wundsekret bzw. Peritonealabstrich ist die Indikation für eine Pilzbehandlung umstritten – sowohl aktives Zuwarten als auch die sofortige Einleitung einer antimykotischen Therapie gilt als mögliche Option. Einheitlich ist die Empfehlung jedoch bei Patienten mit Darmperforation, bei denen eine *Candida*-Peritonitis als wahrscheinlich gelten kann. Neben den erwähnten Risikofaktoren sind zusätzliche Risiken zu berücksichtigen, wie chronische Perforation (> 24 h), Immunsuppression, abdominalchirurgischer Zweiteingriff, Leberzirrhose, Pankreatitis oder Darmperforationen, die im Krankenhaus entstanden sind. Bei Nachweis von *Candida* spp. direkt aus der Bauchhöhle, auch als Teil einer Mischflora mit Bakterien, besteht eine klare Indikation zur Pilzbehandlung, wobei möglichst Fremdmaterial (z. B. Drains) entfernt oder ausgetauscht werden sollte.

– Disseminierte Candidiasis nach rekonstruiertem Knochenmark –

Patienten können während der neutropenischen Phase eine disseminierte Candidiasis entwickeln, die sich nach Normalisierung der Knochenmarkfunktion klinisch häufig als hepatosplenale Candidainfektion manifestiert. Amphotericin B gilt als Mittel der Wahl. Da die Behandlung über Wochen durchgeführt werden muß, sind Alternativen wünschenswert. In zwei Studien ließ sich zeigen, daß Fluconazol als Sequenztherapie nach einer initialen Amphotericin B Behandlung effektiv war. Erst bei Versagen einer Azolbehandlung sollte wieder auf Amphotericin B zurückgegriffen werden.

– Candida-Endophthalmitis –

Die Datenlage zu dieser Infektion ist ausgesprochen dürftig. Da eine Candida-Endophthalmitis typischerweise eine subakute bis chronische Progression zeigt und die Läsionen ophthalmologisch leicht zu beobachten sind, wird bei sonst unkompliziertem Verlauf eine Behandlung mit Fluconazol allein oder in Kombination mit 5-Flucytosin empfohlen. Bei rasch progredientem Verlauf, Gefährdung der Macula oder extraokularen Komplikationen gilt Amphotericin B als Mittel der ersten Wahl.

– Candidasepsis –

Eine Candidämie bei septischen Patienten stellt eine klare Therapieindikation dar. Bei nicht mit Azolen vorbehandelten Patienten sollte Fluconazol dem Amphotericin B vorgezogen werden, sonst ist dieses Präparat Mittel der Wahl. Die Therapie sollte mindestens zwei Wochen nach den letzten positiven Blutkulturen fortgeführt werden. Bei instabilen Patienten besteht keine Klarheit, welchem Behandlungskonzept der Vorzug gegeben werden sollte: als Alternativen stehen zur Auswahl Fluconazol allein oder Amphotericin B allein (als Deoxycholat oder in Lipidzubereitung) oder in Kombination mit 5-Flucytosin bzw. Fluconazol. Bei Stabilisierung des Patienten sollte Fluconazol oral für mindestens drei Wochen nach der letzten positiven Blutkultur verabreicht werden.

Zur Vermeidung von Arzneimittelinteraktionen werden Schleimhautinfektionen durch Candida spp. primär mit topischen Antimykotika behandelt. In Frage kommen Nystatin (MORONAL) oder Clotrimazol. Erst bei Versagen sollte Fluconazol in einer Dosis von 200 bis 400 mg/d eingesetzt werden. Amphotericin B (niedrig dosiert mit 5 bis 10 mg/d) bleibt für therapieresistente Fälle reserviert.

Da eine asymptomatische Candidurie bei immunsupprimierten Patienten zu schweren Komplikationen in Form einer aufsteigenden Nierenparenchyminfektion oder Candidasepsis führen kann, wird eine präemptive Therapie allgemein akzeptiert.

Falls die Infektion nicht durch *C. krusei* oder *C. glabrata* hervorgerufen wird, gilt Fluconazol als Mittel der Wahl. Sonst kann niedrig-dosiertes Amphotericin B (eventuell zusammen mit 5-Flucytosin) gegeben werden. Ein identisches Vorgehen ist auch bei einer asymptomatischen Gallengangsinfektion nach Lebertransplantation vorgesehen.

Trotz unzureichender Studienergebnisse und Daten in der Literatur wird für Patienten in der Akutphase nach Organtransplantation eine antimykotische Prophylaxe mit Fluconazol empfohlen (für 10 bis 14 Tage), während in Zentren mit hoher Rate an Aspergillusinfektionen die präventiven Maßnahmen sich bevorzugt gegen diesen Pilz richten sollten.

ZUSAMMENFASSUNG: Infektionen durch *Candida* spp. werden immer häufiger im Krankenhaus nachgewiesen; *Candida* Spezies stellen in den USA mittlerweile den

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (21)

Exazerbation der chronischen Bronchitis

Kasuistik: Eine 73 Jahre alte Patientin mit einer seit längerem bekannten Herzinsuffizienz bei abgelaufenem Myokardinfarkt vor einigen Jahren sowie einem langjährigen Gebrauch von Zigaretten mit über 40 Packungsjahren klagt über zunehmende Luftnot, vermehrtem, insbesondere morgendlichen Auswurf und auch über eine deutliche gelbliche Verfärbung dieses Auswurfs. Es bestehen keine Temperaturen, jedoch hat die Luftnot ganz erheblich zugenommen. Begonnen hat die Symptomatik vor drei Tagen, nachdem die Patientin sich bei dem Enkel mit einem fieberhaften viralen Atemwegsinfekt angesteckt hatte. Die körperliche Untersuchung zeigt eine deutliche Zyanose, über der Lunge sind ubiquitär trockene bronchitische Geräusche mit verlängertem Expirium hörbar, darüber hinaus ist perkutorisch das Zwerchfell tiefstehend, wenig beweglich und der Klopfeschall hypersonor. Hinweise für eine Pneumonie ergeben sich bei der Auskultation nicht. Die arterielle Blutgasanalyse zeigt eine deutliche Hypoxie mit einem pO_2 von 55 Torr und der "Peak flow", den die Patientin regelmäßig selbst mißt, ist auf unter 150 l/min abgefallen. Die peripheren Ödeme an den Unterschenkeln sind deutlicher ausgeprägt als bei der letzten Untersuchung.

Diagnose und Ätiologie: Diese Patientin leidet als Folge ihres kräftigen Nikotinabusus seit vielen Jahren an einer chronischen mukopurulenten und obstruktiven Bronchitis, die jetzt offensichtlich, beginnend mit einem Virusinfekt, bakteriell exazerbiert ist. Die Patientin erkrankt etwa drei- bis viermal jährlich, insbesondere in den Wintermonaten, an derartigen Exazerbationen und hat schon eine erheblich fortgeschrittene Verminderung ihrer Atmungsfunktion. Bei derartig häufigen Exazerbationen und dem Bild einer fortgeschrittenen chronischen obstruktiven Lungenerkrankung muß neben den üblichen Erregern der purulenten Bronchitis (*Haemophilus influenzae*, Pneumokokken) auch an *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella* Spezies, *Proteus* Spezies und *Enterobacter* Spezies gedacht werden. Prinzipiell ist bei diesen Patienten eine adäquate mikrobiologische Untersuchung des Sputums vorzunehmen; auf das Ergebnis dieser Analyse kann jedoch im akuten Fall, insbesondere um eine Krankenhauseinweisung zu vermeiden, nicht gewartet werden.

Therapie: Bei der mikrobiologischen Ätiologie muß unbedingt auch an die genannten gramnegativen Keime gedacht werden und eine entsprechende empirische Antibiotikatherapie gewählt werden. Empfohlen werden Aminopenicilline zusammen mit Betalaktamase-Inhibitoren [Ampicillin plus Sulbactam (UNACID), Amoxicillin plus Clavulansäure (AUGMENTAN)]. Weitere Alternativen sind orale Cephalosporin-derivate [z. B. Cefuroxim (ELOBACT u. a.) und Loracarbef (LORAFEM)]. Auch Fluorchinolone wie Ciprofloxacin (CIPROBAY) oder Ofloxacin (TARIVID) in ausreichend hoher Dosis sind bei diesem Krankheitsbild nach wie vor indiziert, Fluorchinolone wie Grepafloxacin (VAXAR), Sparfloxacin (ZAGAM), Levofloxacin (TAVANIC), Trova-floxacin (TROVAN) sind ebenfalls therapeutische Alternativen. Zusätzlich sollte bei dieser Patientin eine antiobstruktive und sekretolytische Therapie erfolgen, darüber hinaus muß die Einleitung einer Sauerstofflangzeittherapie geprüft werden.

Die antibiotische Behandlungsdauer wird bis drei Tage über die Entfärbung des Sputums reichen, was in der Regel etwa acht bis 14 Tage als Zeitrahmen bedeutet.

viert häufigsten Keim in Blutkulturen. Im Rahmen einer Konsensus-Konferenz, deren Ergebnisse 1997 veröffentlicht wurden, erstellten Experten auf dem Gebiet der klinischen Mykologie Vorschläge über die Behandlung von Candida-Infektionen bei verschiedenen Formen der Abwehrschwäche. Aufgrund der ungünstigen Prognose von Pilzinfektionen wird heute im Vergleich zu früher ein aggressiveres therapeutisches Vorgehen favorisiert. Dies nicht zuletzt auch deshalb, da hochwirksame, gut verträgliche Alternativen zu Amphotericin B (AMPHOTERIN B) zur Verfügung stehen, wie zum Beispiel Fluconazol (DIFLU-CAN) oder Itraconazol (SEMPERA).

EDWARDS, J.E. et al.
Clin. Inf. Dis. 1997; 25: 43 - 59

Neueinführung

Nevirapin – ein nicht-nukleosidischer Hemmstoff der reversen Transkriptase

Mit Nevirapin (VIRAMUNE) wird ein weiteres Chemotherapeutikum zur Behandlung der HIV-Infektion angeboten. Diese Substanz gehört zu einer neuen Wirkstoffklasse und weist einen anderen Wirkmechanismus auf als die bisher bekannten Inhibitoren der Protease [z. B. Indinavir (CRIXIVAN)] oder die nukleosidischen Hemmstoffe der reversen Transkriptase [z. B. Zidovudin (RETROVIR)].

Antivirale Wirkung

Die neue Substanz hemmt zwar ebenfalls das virale Enzym „reverse Transkriptase“, doch handelt es sich nicht um ein Nukleosidanalogon und damit besteht ein anderer molekularer Angriffspunkt. Nevirapin und

ähnliche Verbindungen werden als NNRT-Hemmstoffe bezeichnet (nicht-nukleosidische reverse Transkriptase-Inhibitoren). Nevirapin hemmt selektiv die reverse Transkriptase von HIV-1; das entsprechende Enzym aus HIV-2 oder die Polymerasen aus eukaryontischen Zellen werden nicht inhibiert. In vitro nimmt die Empfindlichkeit der Viren rasch ab und auch in vivo erfolgt die Resistenzentwicklung rasch, wenn die Substanz als Monotherapie verabreicht wird. 1, 2

Pharmakokinetik

Nevirapin wird bei oraler Gabe gut resorbiert; die Bioverfügbarkeit liegt bei über 90%. Die Resorption wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme oder die Einnahme von Antazida nicht beeinflusst. Das Verteilungsvolumen wurde mit 1,2 l/kg Körpergewicht berechnet und die Proteinbindung beträgt etwa 60%. Nevirapin wird durch die Cytochrom P450-abhängigen Monooxygenasen der Familie CYP3A metabolisiert und glukuronidiert; nur etwa 5% einer verabreichten Dosis werden unverändert ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt zu Beginn der Behandlung im Mittel etwa 45 Stunden, jedoch besteht offenbar eine erhebliche interindividuelle Variabilität (22 bis 77 Stunden) und im Laufe der Behandlung erfolgt durch Induktion der hepatischen Monooxygenasen eine Verkürzung der Halbwertszeit auf etwa 25 bis 30 Stunden. 3, 4

Klinische Wirksamkeit

Nevirapin wird in Form von Kapseln mit 200 mg Wirkstoff angeboten, während der ersten 14 Tage der Behandlung wird täglich eine Kapsel genommen, anschließend erfolgt die Therapie mit zwei Kapseln täglich. Das Medikament kann in Kombination mit Zidovudin oder anderen Nukleosidanaloga bei HIV-positiven Patienten angewandt werden; die Indikation ist jedoch beschränkt auf Personen mit Progredienz der Symptomatik bzw. Verschlechterung der relevanten Laborwerte (z. B. Zahl der CD4-Zellen). Bisher liegen keine Ergebnisse aus umfangreichen klinischen Studien vor, die eine eindeutige Beschreibung des therapeutischen Nutzens der Substanz ermöglichen würden. Da die Anwendung mit erheblichen Risiken verbunden ist, muß eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen.

Unerwünschte Wirkungen, Interaktionen

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen zählt die Induktion von Exanthenen (ca. 30 bis 50% der Patienten). Hautreaktionen führten bei etwa 10% der Patienten zum Therapieabbruch. Bei etwa 1% der Behandelten muß mit schwersten dermatologischen Komplikationen (Stevens-Johnson-Syndrom) gerechnet werden. 6

Nevirapin senkt den Plasmaspiegel von Indinavir um etwa ein Drittel, so daß bei einer

Kombinationstherapie eine Dosisanpassung erforderlich erscheint. Der Einfluß auf die Spiegel von Ritonavir (NORVIR) ist offenbar geringer. Ausreichende Erfahrungen liegen für die Kombinationen zur Zeit noch nicht vor.

ZUSAMMENFASSUNG: Mit Nevirapin (VIRAMUNE) steht zum ersten Mal ein neuer Hemmstoff der reversen Transkriptase von HIV-1 zur Verfügung, der nicht zu den Nukleosidanaloga gehört. Das neuartige Wirkprinzip bietet prinzipiell neue Möglichkeiten zur Kombinationstherapie von HIV-infizierten Patienten. Die rasche Resistenzentwicklung, eine variable Pharmakokinetik, Interaktionen durch Beeinflussung hepatischer Monooxygenasen und vor allem ein erhebliches Risiko für schwere dermatologische Reaktionen limitieren jedoch die Einsatzmöglichkeiten des Medikamentes. Weitere klinische Erfahrungen sind dringend notwendig, bevor der Stellenwert einer Nevirapintherapie im Rahmen einer Behandlung von AIDS-Patienten definiert werden kann.

Literatur:

- 1) MERLUZZI, V.J. et al. Science 1990; 250:1411-1413
- 2) RICHMAN, D. et al. Antimicrob. Agents. Chemother. 1991; 35:305-308
- 3) Viramune (Prescribing Information, Boehringer Ingelheim 1997 (<http://www.viramune.com/ProductInfo/FullPrescribingInfo.html>))
- 4) CHEESEMAN, S.H. et al. Antimicrob. Agents. Chemother. 1993; 37:178-182
- 5) HAVLIR, D. et al. J. Infect. Dis. 1995; 171:537-545
- 6) WARREN, K.J. et al. Lancet 1998; 351: 567

Korrespondenz

Zum Artikel „Levofloxacin oder ein Cephalosporin bei ambulant erworbener Pneumonie?“, ZCT 1998; 19:12 erreichte uns folgende Zuschrift:

Der Artikel referiert eine Publikation von FILE, T. et al. (Antimicrobial Agents Chemother. 1997; 41: 1965-72), in der eine signifikante Überlegenheit von Levofloxacin (96 vs. 90%) gegenüber einer Behandlung mit Ceftriaxon oder/und Cefuroximaxetil bei ambulant erworbener Pneumonie berichtet wird. In der zugrunde liegenden Studie war es dem Prüfer überlassen, wann er eine orale oder eine i.v.-Therapie mit Levofloxacin oder den Cephalosporinen durchführte. Eine orale Behandlung erfolgte dabei in beiden Gruppen zu etwa 50%, d. h., in der Cephalosporingruppe erhielt jeder zweite Patient nur Cefuroximaxetil. Das Ergebnis der signifikanten Überlegenheit von Levofloxacin über Ceftriaxon bzw. Cefuroximaxetil ist daher mit großer Wahr-

scheinlichkeit auf eine Überlegenheit von oralem Levofloxacin gegenüber Cefuroximaxetil zurückzuführen. Leider wurde auch in der Originalarbeit keine Differenzierung vorgenommen bzgl. des Therapieergebnisses einer rein parenteralen Therapie (Levofloxacin i.v. vs. Ceftriaxon i.v.) und der oralen Behandlung (Levofloxacin oral vs. Cefuroximaxetil). Die Unterzeichner fragen sich: Welche Absicht verfolgen die Autoren bei der Konzeptionierung und Publikation solch einer Studie?

gez. Dr. K.H. Kullmann/Dr. K. von der Maßen, Hoffmann-La Roche, 79630 Grenzach Wyhlen

Resistenz

Antimikrobielle Empfindlichkeit von Atemwegsinfektionserregern in der Praxis in England

Für die empirische Anfangstherapie von ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen ist eine kontinuierliche Information über die antimikrobielle Empfindlichkeit der führenden Erreger notwendig. In der Wintersaison 1995/96 wurde in Großbritannien in insgesamt 27 mikrobiologischen Institutionen die Empfindlichkeit der drei häufigsten Erreger (Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis) hinsichtlich der wichtigsten Antibiotika untersucht. Das analysierte Keimmaterial setzte sich aus Stämmen von 1.078 H. influenzae, 348 Pneumokokken und 258 M. catarrhalis zusammen. Im Mittel produzierten 15,1% der H. influenzae-Stämme Betalaktamasen. 98,8% dieser Stämme waren empfindlich gegenüber Coamoxiclav (AUGMENTAN), 85,8% gegenüber Cefaclor (PANORAL), 96% gegenüber Clarithromycin (KLA-CID) – hier allerdings bei einem auffällig hohen Breakpoint mit 8 mg/l – gegenüber Ciprofloxacin lag eine 100%ige Sensibilität vor. Etwa 94% der M. catarrhalis-Stämme produzierten Betalaktamase und waren damit resistent gegenüber Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.). Sämtliche 258 Moraxella-Stämme waren allerdings sensibel gegenüber Coamoxiclav, Cefaclor, Clarithromycin und Ciprofloxacin. Bei den Pneumokokken ergab sich in 3,4% eine mäßige Empfindlichkeit gegenüber Penicillin (MHK = 0,12-1 mg/l) und in 3,7% eine hohe Penicillin-Resistenz mit MHK-Werten • 2mg/l 96,3% der Pneumokokken waren allerdings empfindlich gegenüber Amoxicillin (MHK - 0,5 mg/l), 96% sensibel gegen Cefaclor (MHK - 8 mg/l), 90,7% sensibel gegenüber Clarithromycin (MHK - 0,25 mg/l) und 89% sensibel gegenüber Ciprofloxacin (MHK - 1 mg/l).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Zunahme von Betalaktamase-bildenden Haemophilus influenzae-Stämmen muß bei

der Auswahl der Therapie vermehrt berücksichtigt werden. Darüber hinaus produzieren praktisch alle Stämme von *M. catarrhalis* Betalaktamasen, was ebenfalls therapeutische Relevanz hat. Auffällig ist die erstmals nachgewiesene, nicht unbeträchtliche Anzahl von hoch-resistenten Pneumokokken gegenüber Penicillin mit 3,7 %, was eine sorgfältige Beobachtung dieses Resistenzrends notwendig macht. Darüber hinaus ist in einigen Bereichen von Großbritannien auch eine vermehrte Makrolid-Resistenz von Pneumokokken zu beobachten.

FELMINGHAM, D. et al.
J. Antimicrob. Chemother. 1998; 41: 411-15

Glykopeptid-resistente Enterokokken in der Stuhlflora von niederländischen Patienten

Vom November 1995 bis zum Februar 1996 wurden 624 holländische Patienten in neun Krankenhäusern vorwiegend auf Intensivstationen bzw. hämatologisch-onkologischen Abteilungen sowie 200 Patienten außerhalb des Krankenhauses hinsichtlich einer Kolonisation von Vancomycin-resistenten Enterokokken in ihrer Stuhlflora untersucht. Bei 49 % der hospitalisierten Patienten wurden Enterokokken nachgewiesen, dieses war der Fall bei 80 % der Patienten außerhalb des Krankenhauses. 43 % und 32 % der nachgewiesenen Enterokokken wurden als *Enterococcus faecium*-Stämme identifiziert. Bei zwölf der 624 Patienten (2 %) konnten Vancomycin (VANCOMYCIN u. a.) -resistente Enterokokken, überwiegend *E. faecium*, nachgewiesen werden; in der gleichen Häufigkeit, [(vier von 200 (2 %)], ließen sich bei den ambulant untersuchten Patienten resistente Stämme bestimmen. Die überwiegende Mehrzahl dieser Stämme trug das sogenannte VanA-Gen (24 von 26 analysierten Keimen). Sämtliche Stämme waren kreuzresistent zu Avoparcin, aber empfindlich gegen das in der Entwicklung befindliche neue Glykopeptid-antibiotikum LY333328. Eine Genotypisierung der resistenten Keime zeigte einen hohen Umfang an genetischer Heterogenität.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese multizentrische Studie aus den Niederlanden konnte zeigen, daß sowohl bei hospitalisierten wie auch bei ambulanten Patienten Vancomycin (VANCOMYCIN u. a.) -resistente Enterokokken in 2 % existieren. Die genotypische Analyse dieser Stämme ergab keinen Hinweis auf eine bedeutsame inter- oder intrahospitaläre Ausbreitung dieser Stämme in den Niederlanden. Die Autoren vermuten, daß die resistenten Enterokokken (vorwiegend *E. faecium*) außerhalb des Krankenhauses von den Patienten akquiriert wurden und daß durchaus ein Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Antibiotika wie Avoparcin in der Tierzucht und den resistenten Entero-

kokken in der Stuhlflora von niederländischen Patienten anzunehmen ist.

ENDTZ, H.P. et al.
J. Clin. Microbiol. 1997; 35: 3026-31

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 %, Ceftazidim (FORTUM) 13,4 %, Piperacillin (PIPRIL) 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

Makrolid-Resistenz von *Streptococcus pyogenes* in Spanien

In der Provinz Gipuzkoa in der nordöstlichen Region des spanischen Baskenlandes wurde seit 1991 eine zunehmende Resistenz von Streptokokken gegen Erythromycin (ERYTHROCIN u. a.) beobachtet. Bis zum Jahre 1995 stieg die Resistenzrate auf 34,8 % und fiel im Jahre 1996 wiederum auf 17,8 % ab. Sämtliche 2.561 Stämme von *S. pyogenes* während des Untersuchungszeitraums von 1984-1996 blieben gegenüber Penicillin

(ISOCILLIN u. a.) sen-sibel. 96 % der Erythromycin-resistenten Streptokokken blieben empfindlich gegenüber Clindamycin (SOBELIN u. a.). Bei einer weiteren Analyse dieser Stämme mittels PCR stellte sich heraus, daß alle Makrolid-resistenten Streptokokken mit einer Empfindlichkeit gegenüber Clindamycin das so genannte mefA Gen aufwiesen. Dieses Gen ist kürzlich als Makrolid-Efflux-Resistenzdeterminante beschrieben worden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Der beobachtete erhebliche Anstieg von Makrolid-resistenten Streptokokken in der spanischen Provinz ging weitgehend parallel mit einer zunehmenden Verschreibung von Makroliden in diesem Zeitraum bis 1995 einher. Wie schon in anderen Ländern, z. B. in Finnland, gezeigt wurde, kann der zurückhaltende und nicht übertriebene einseitige Einsatz der Makrolide zu einer Verminderung dieses Resistenzproblems beitragen.

PEREZ-TRALLERO, E. et al.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1998; 16: 25-31

Mittel der Wahl

Antibiotische Therapie von Fußinfektionen bei Diabetikern

Infektionen der unteren Extremitäten sind häufige Probleme bei Diabetikern und müssen zumeist stationär behandelt werden. Prospektive randomisierte Studien zu diesem Problem existieren nur wenige, wobei entweder nur sehr milde Infektionen bei ambulanten Patienten oder Infektionen bei Patienten mit peripheren Gefäßerkrankungen behandelt wurden. In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 108 behandelte Diabetiker mit einer gesicherten Fußinfektion entweder mit Ofloxacin (TARIVID) in einer Dosis von zweimal 400 mg intra-venös, gefolgt von der gleichen Dosis oral oder Ampicillin/Sulbactam (UNACID) in einer Dosis von 1,5 bis 3 g viermal täglich, gefolgt von einer oralen Therapie mit 625 mg Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN) alle acht Stunden behandelt. Eine antibiotische Therapie wurde dann für erforderlich gehalten, wenn die Infektion mit einer purulenten Sekretion, einem deutlichen Erythem und einer Schwellung einherging. Die Daten von 88 Patienten konnten abschließend analysiert werden, bei 24 % der Patienten lag eine Osteomyelitis vor. Unter den Erregern dominierten mit 68 % grampositive Kokken, darunter insbesondere *S. aureus* und Streptokokken; 28 % entfielen auf gramnegative Erreger, darunter führend *Proteus* spezie, *E. coli* und *Pseudomonas aeruginosa*. In 3 % wurden Anaerobier nachgewiesen. Die intravenöse Therapiedauer lag mit Ofloxacin bei 7,8 Tagen und bei der Aminopenicillin-Be-

handlung bei 7,1 Tagen. Die anschließende orale Weiterbehandlung betrug 13,2 bzw. 12,0 Tage und die Eradikationsrate der nach-gewiesenen Erreger betrug 78 % bzw. 88 %. Auch die Gesamterfolgsrate war mit 85 % und 83 % nicht unterschiedlich.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die stationär durchgeführte intravenöse Therapie in dieser Studie war deutlich kürzer als in den bisher veröffentlichten Untersuchungen. Auch die Gesamtbehandlungsdauer war mit etwa drei Wochen für beide Behandlungsregime relativ kurz. Die Therapie war recht erfolgreich und wurde gut toleriert. Wesentliche Unverträglichkeitsreaktionen waren im Ofloxacin-Arm (TARIVID) ZNS-Reaktionen, insbesondere Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit, im Amisobenzyl-Behandlungsarm (UNACID/AUGMENTAN) traten gastrointestinale Unverträglichkeitsreaktionen vergleichsweise häufiger auf, waren aber insgesamt selten.

LIPSKY, B.A. et al.
Clin. Infect. Dis. 1997; 24: 243-48

MRSA-Infektionen: Behandlungsalternativen zu Glykopeptidantibiotika

Vancomycin (VANCOMYCIN) ist prinzipiell das akzeptierte Antibiotikum zur Behandlung von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA)-Infektionen. Die vereinzelt in Japan und in USA beschriebene Resistenz von MRSA gegen Vancomycin, die nicht unbeträchtlichen Kosten sowie die Notwendigkeit zur parenteralen Applikation, lassen die Suche nach wirksamen Alternativen sinnvoll erscheinen. In einem Erfahrungsbericht über zehn Jahre berichtet ein englischer Mikrobiologe aus dem Norden von London über seine eigenen und auch über die eher unvollständigen Literaturdaten zu diesem Thema. Dieses Labor hat niemals MRSA-Stämme angezüchtet, die nicht noch zusätzlich neben Vancomycin auch gegenüber fünf weiteren Antibiotika-Klassen sensibel waren. Die Mehrzahl der MRSA-Isolate sind sensibel gegenüber Fusidinsäure (FUCIDINE), Novobiocin (nicht im Handel), Rifampicin (RIFA), häufig auch gegen Amikacin (BIKLIN) und Chloramphenicol (PARAXIN); viele Stämme zeigen auch Sensibilität gegenüber Erythromycin (ERYTHROCIN u. a.), Minocyclin (KLINOMYCIN), Tetracyclinen (div. Handelsnamen) und Clindamycin (SOBELIN). Auch Trimethoprim (TRIMANYL) ist zumeist bei allen Stämmen wirksam. In Entwicklung sind neuere Substanzen mit einer anti-MRSA-Aktivität wie z. B. die Streptograminderivate Quinupristin und Dalfopristin (SYNERCID) sowie neuere semisynthetische Tetracycline mit der Bezeichnung Glycylcycline; weitere

erfolversprechende Substanzen kommen aus der Klasse der Oxazolidinone sowie auch aus der Glykopeptidklasse wie z. B. LY333328.

Kontrollierte klinische Studien zur Analyse der vergleichenden Wirksamkeit unter den angegebenen Substanzen liegen bisher nicht ausreichend vor. Der Autor berichtet über sehr gute klinische Ergebnisse in der Kombination aus Rifampicin mit Fusidinsäure. Unter den oralen Therapieansätzen bei MRSA-Infektionen ist auch die Kombination aus Fusidinsäure mit Trimethoprim sehr erfolgreich. Auch Minocyclin oder Fosfomycin (FOSFOCIN) als alleinige Therapie oder auch in Kombination mit anderen Substanzen sind erfolgreich bei MRSA-Infektionen eingesetzt worden.

FOLGERUNG DES AUTORS: In der antibiotischen Behandlung von MRSA-Infektionen gibt es neben den Glykopeptidantibiotika als Standardtherapeutika genügend antibiotische Alternativen. In der Regel sind mindestens noch fünf weitere Substanzen aus unterschiedlichen Antibiotikaklassen in vitro sensibel. Die häufigste Kombination besteht aus Fusidinsäure (FUCIDINE) mit Rifampicin (RIFA), aber auch Mono- bzw. Kombinationstherapieformen aus Fusidinsäure mit Trimethoprim (TRIMANYL), Minocyclin (KLINOMYCIN) oder Fosfomycin (FOSFOCIN) sind wirkungsvolle Alternativen.

M. RAHMAN
J. Antimicrob. Chemother. 1998; 41: 325-28

Prophylaxe

Malaria-Prophylaxe: Azithromycin und Doxycyclin wirksam

Für die Malaria-Prophylaxe werden dringend neue Substanzen benötigt, da die Resistenz gegenüber den bisher eingesetzten Chemotherapeutika erheblich zugenommen hat. So ist in den meisten Teilen von Asien, Afrika und Südamerika von einer Resistenz gegenüber Chloroquin (RESO-CHIN u. a.) und Proguanil (PALUDRINE) auszugehen. Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) konnte als wirksam in der Prophylaxe gegen die Falciparum-Malaria in Asien belegt werden und bisher gibt es kaum Resistenzen. In einer Doppelblind-Studie wurde die Wirksamkeit von 100 mg Doxycyclin täglich verglichen mit einer Azithromycin (ZITHROMAX)-Dosis von 250 mg täglich, einer einmal wöchentlichen 1.000 mg Azithromycin-Einnahme und einer Placebo-Gabe bei insgesamt 232 Studienteilnehmern. Diese Untersuchung wurde in zwei Orten im westlichen Teil von Kenia vorgenommen, wobei diese Region durch eine der höchsten Transmissionsraten in der Welt für

Malaria bekannt ist. Die 213 einheimischen Teilnehmer an der Studie, die die Studie beendeten, wurden zunächst über eine Woche mit Chinin (div. Warenzeichen) und Doxycyclin von einer möglichen präexistierenden Parasitämie befreit. Danach erhielten die Studienteilnehmer über zehn Wochen die angegebenen Studienmedikamente. Doxycyclin war mit einer prophylaktischen Wirksamkeit von 92,6 % am wirksamsten, gefolgt von Azithromycin bei täglicher Einnahme mit 82,7 % sowie einer wöchentlichen Dosis von Azithromycin mit nur 64,2 %. Die Verträglichkeit sämtlicher Behandlungen war gut. In der Placebo-Gruppe mit 57 Teilnehmern entwickelten 84,2 % eine Parasitämie.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Beide Behandlungsformen mit 100 mg Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) sowie täglich 250 mg Azithromycin (ZITHRO-MAX) waren wirksam in der Verhinderung einer Parasitämie in einem intensiven Falciparum-Malaria-Gebiet in Afrika. Diese Befunde sollten allerdings auch bei nicht-immunen Patienten überprüft werden.

ANDERSEN, S.L. et al.
Clin. Infect. Dis. 1998; 26: 146-50

ANMERKUNG DER REDAKTION: Nach einer aktuellen Information des RKI vom 27.02.1998 hat sich die Zahl der Malaria-Erkrankungen in Deutschland in den ersten fünf Wochen 1998 verdoppelt – es wurden 143 Fälle gemeldet. Mehr als die Hälfte dieser Patienten waren als Touristen in Kenia; sechs von sieben Todesfällen im Jahre 1998 betrafen ebenfalls Rückkehrer aus Kenia.

Ulkus- und Pneumonieprophylaxe bei Beatmungspatienten – Sucralfat oder Ranitidin?

Eine Streßulkusprophylaxe bei kritisch kranken Patienten, insbesondere unter einer Beatmung, wird heute allgemein durchgeführt. Diese Prophylaxe ist in Studien mit H₂-Rezeptorenantagonisten bzw. Antazida als wirksam gegenüber Placebo zur Verhinderung einer gastrointestinalen Blutung belegt worden. Welche der Prophylaxe-Formen auch hinsichtlich der weiteren Komplikationen wie Pneumonien und Mortalität überlegen ist, wird jedoch kontrovers diskutiert. In einer multizentrischen placebo-kontrollierten Studie zwischen den Jahren 1992 bis 1996 an 16 kanadischen Intensivstationen wurde geprüft, ob sich Sucralfat (ULCOGANT) oder Ranitidin (ZANTIC) in dieser Indikation unterscheiden. Insgesamt 1.200 beatmete Patienten erhielten in randomisierter Zuordnung entweder eine Sucralfatsuspension in einer Dosis von 1 g alle sechs Stunden oder Ranitidin in einer

Dosis von 50 mg iv alle acht Stunden. Die jeweiligen Vergleichsgruppen erhielten zusätzlich ein intravenöses Placebo bzw. eine nasogastrale Placebolösung. Beide Patientengruppen waren hinsichtlich der klinischen Basisparameter vergleichbar. Klinisch bedeutsame gastrointestinale Blutungen entwickelten zehn von 596 Patienten (1,7%) in der Ranitidin-Gruppe im Vergleich zu 23 von 604 Patienten (3,8%) im Sucralfat-Arm; dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,02 signifikant. Bezüglich der Inzidenz von Beatmungspneumonien hatten 19,1% der Patienten in der Ranitidin-Gruppe eine derartige Infektion im Vergleich zu 16,2% der Patienten in der Sucralfat-Gruppe, was statistisch keinen Unterschied bedeutete. Hinsichtlich der Letalität ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit 23,5% im Ranitidin-Arm und 22,8% im Sucralfat-Arm.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Insgesamt war die gastrointestinale Blutungsrate mit 1,7% unter Ranitidin (ZANTIC) und 3,8% unter Sucralfat (ULCOGANT) erfreulich niedrig; Ranitidin erwies sich je-doch statistisch als signifikant wirksamer. Hinsichtlich der Pneumonierate war diese zwar etwas geringer unter Sucralfat, jedoch nicht signifikant unterschiedlich. Bezüglich der Letalität ergaben sich bei beiden Behandlungsgruppen keine Unterschiede. Auch die Aufenthaltssdauer auf der Intensivstation war mit neun Tagen in beiden Behandlungsarmen gleich.

COOK, D. et al.
N. Engl. J. Med. 1998; 338: 791-97

Prophylaxe der *M. avium*-Infektion: einmal wöchentlich Azithromycin ist wirksam

Mykobacterium avium complex (MAC)-Infektionen sind die häufigste opportunistische bakterielle Infektion bei AIDS-Patienten in den USA. Bei AIDS-Patienten mit CD4-Zellen unter 50-75/mm³ steigt die MAC-Inzidenz auf 32% nach sechs Monaten und 51% nach einem Jahr. Auf der Basis dieser Datenlage wird heute eine Prophylaxe gegen *M. avium*-Infektionen bei CD4-Zellen unterhalb von 75-100/mm³ empfohlen. In einer placebokontrollierten multizentrischen Studie wurde analysiert, ob einmal wöchentlich 1.200 mg Azithromycin (ZITHROMAX) wirksam für die Prävention einer *M. avium*-Infektion eingesetzt werden kann. Zwischen Juni 1992 und August 1994 wurden 181 Patienten randomisiert in diese Studie aufgenommen, von denen letztlich 85 in der Azithromycin-Gruppe und 86 Patienten in der Placebo-Gruppe auswertbar waren. Die mittlere Dauer der Medikamentengabe betrug im Median 400 Tage für Azithromycin und 340 Tage für Placebo. Die Studie wurde frühzeitig im Mai 1995 abgebrochen, da angesichts der Ergebnisse einer parallelen Untersu-

Fragen zu wichtigen Infektionen (26)

Die zehn häufigsten Fragen zu Zytomegalievirus-(CMV)-Infektionen bei organtransplantierten Patienten (Teil I)

1. Woher stammen die Zytomegalieviren?

Drei unterschiedliche Quellen sind identifiziert: (1) das Spenderorgan, (2) kontaminierte Blutprodukte und (3) Reaktivierungen endogener CMV-Infektionen. In diesem Zusammenhang werden drei Arten von Infektionen differenziert: (1) primäre Infektion durch das Spenderorgan bzw. transfundiertes Blut bei einem initial CMV-seronegativen Empfänger, (2) Reaktivierung endogener Viren infolge der Immunsuppression bzw. Rejektion und (3) Superinfektion bei einem CMV-seropositiven Empfänger, der mit neuen Zytomegalieviren (im Spenderorgan oder Blut) infiziert wurde.

2. Was ist der Unterschied zwischen einer CMV-Infektion und CMV-Erkrankung?

Von einer CMV-Infektion spricht man dann, wenn es bei einem vor der Transplantation CMV-seronegativen Empfänger zur Serokonversion oder zum Nachweis von CMV aus Körpersekreten gekommen ist ohne Auftreten klinischer Symptome. Eine Erkrankung liegt erst vor, wenn bei CMV-Nachweis (Kultur, Histologie) entsprechende klinische Symptome auftreten.

3. Was sind die Risikofaktoren für die Entwicklung einer CMV-Infektion?

Der wichtigste Faktor ist der serologische Status des Spenders und des Empfängers. Eine primäre Infektion (CMV-positiver Spender, CMV-negativer Empfänger) ist mit der höchsten Inzidenz einer CMV-Erkrankung korreliert. Zu Risikofaktoren zählen auch Rejektionen, deren Behandlungen, insbesondere mit Antilymphozytenserum, sowie multiple Bluttransfusionen.

4. Wie ist der zeitliche Ablauf einer CMV-Infektion?

Eine CMV-Infektion wird meist zwischen dem ersten und sechsten Monat nach Transplantation beobachtet, im Durchschnitt nach vier Wochen. Die klinischen Symptome einer Erkrankung zeigen sich zwei Wochen nach Auftreten von Viren in Körperflüssigkeiten. Unter starker Immunsuppression kann eine Erkrankung auch Jahre nach der Organtransplantation auftreten.

5. Welches sind die häufigsten klinischen Manifestationen einer CMV-Erkrankung?

Die Spannweite der CMV-assoziierten klinischen Symptome ist groß und reicht von diskreten bis hin zu lebensbedrohlichen Symptomen. Von einem CMV-Syndrom wird bei Auftreten von Fieber gesprochen, was bei annähernd 2/3 der Patienten mit einer CMV-Infektion beobachtet werden kann. Dies ist häufig mit einem Mononukleose-ähnlichen Krankheitsbild mit Gelenksbeschwerden, Muskelschmerzen und körperlicher Schwäche verbunden. Im Labor könnten eine Leukopenie, Thrombopenie und atypische Lymphozytose auftreten.

Das transplantierte Organ ist häufig das Zielorgan der CMV-Erkrankung. Daher werden CMV-Pneumonien besonders häufig bei Lungen- bzw. Herz-Lungen-transplantierten Patienten gesehen. Diese Entzündung ist durch unproduktiven Husten, Luftnot, Hypoxämie und interstitiellen Infiltrationen gekennzeichnet. Bei Lebertransplantierten steht eine Hepatitis mit Erhöhung der Transaminasen und Cholestaseparameter im Vordergrund, die erst durch eine Leberpunktion gesichert werden kann. Weitere betroffene Organe sind der Magen-Darm-Kanal mit Ulzerationen sowie die Retina. Eine Retinitis tritt häufig erst nach dem sechsten Monat nach der Organverpflanzung auf.

KANJ, S., HAMILTON,
J. Inf. Dis. Clin. Pract. 1997; 6: 29 - 32

chung ethische Bedenken geäußert wurden. Zum Zeitpunkt des Studienabschlusses waren immerhin 120 Patienten über den angestrebten Zeitraum von 18 Monaten an der Studie beteiligt. In der Intention-to-treat-Analyse hatten am Ende der Therapie neun von 85 Azithromycin-Patienten (10,6%) eine MAC-Infektion, hingegen 22 von 89 (24,7%) in der Placebo-Gruppe. Interessanterweise bestanden keine Unterschiede der minimalen Hemmkonzentrationen für Clarithromycin

oder Azithromycin zwischen der behandelten Gruppe oder der Placebo-Gruppe. Es verstarben vier (10,5%) von 38 Azithromycin-Studienpatienten und zwölf (31,6%) der 38 Patienten mit Placebogabe an einer MAC-Infektion. Auch die Anzahl anderer Infektionen war mit 43/100 Patienten pro Jahr in der Azithromycin-Gruppe im Vergleich zu 88 in der Placebo-Gruppe deutlich niedriger. Die häufigste Unverträglichkeit betraf den Gastrointestinaltrakt [71 von 90 Azithromycin-Patienten (78,9%)] im

Vergleich zu 27,5 % in der Placebo-Gruppe. Die führenden gastrointestinalen Unverträglichkeitssymptome waren Diarrhöen, Übelkeit und abdominale Schmerzen. Die Abbruchrate auf der Basis von Unverträglichkeitsreaktionen betrug 8,2 % in der Azithromycin-Gruppe und 2,3 % in der Placebo-Gruppe. Transaminasenanstiege wurden in 4,8 % in der Azithromycin-Gruppe versus 2,4 % in der Placebo-Gruppe gesehen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Azithromycin (ZITHROMAX) einmal wöchentlich in einer Dosis von 1.200 mg gegeben, erwies sich als wirksam und ausreichend gut verträglich in der Prävention einer disseminierten MAC-Infektion, in der Reduktion einer tödlich verlaufenden MAC-Infektion und auch hinsichtlich der Verminderung von respiratorischen bakteriellen Infektionen bei AIDS-Patienten mit einer CD4-Zellzahl unter 50-75/mm³.

Oldfield, E.C. et al.
Clin. Infect. Dis. 1998; 26: 611-19

HIV/AIDS

AIDS-Epidemiologie weltweit

Nach der letzten Statistik von Ende Dezember 1997 der WHO/UNAIDS wird weltweit von einer HIV-Infektion bzw. AIDS-Erkrankung in einer Größenordnung von 30,6 Millionen Menschen ausgegangen. Im Jahre 1997 haben sich 5,8 Millionen Menschen neu infiziert und an der Erkrankung sind im Jahre 1997 2,3 Millionen verstorben. Damit hat die Letalität an AIDS die Malaria-Zahlen überstiegen. Insgesamt wird bis zum Dezember 1997, seit Beginn der HIV-Epidemie, mit 11,7 Millionen Todesfällen gerechnet.

Eigenrecherche –
UNAIDS/WHO, Dezember 1997

Verkürzte Zidovudintherapie in der pätschwangerschaft senkt die perinatale HIV-Infektion

Es wird geschätzt, daß jährlich weltweit rund eine halbe Million Kinder, überwiegend in Entwicklungsländern, perinatal mit HIV-infiziert werden. Es ist bekannt, daß die Behandlung mit Zidovudin (RETROVIR) die Übertragungsraten um zwei Drittel senken kann¹, jedoch sind die etablierten Schemata (Behandlungsbeginn um die 14. Schwangerschaftswoche, peri-partale parenterale Zidovudintherapie, post-natale Behandlung der Kinder) für den Einsatz in Entwicklungsländern einerseits logistisch zu aufwendig und andererseits nicht bezahlbar. In Thailand führten die Centers for Disease Control and Prevention

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36 a, 14050 Berlin

(CDC) zusammen mit örtlichen Gesundheitsbehörden eine Studie durch, die den Effekt einer vereinfachten Therapie untersuchte: 198 Frauen erhielten ab der 36. Schwangerschaftswoche 300 mg Zidovudin zweimal täglich p.o. Mit Beginn der Geburt wurde diese Dosis alle drei Stunden gegeben. Eine Kontrollgruppe von 199 Frauen erhielt Placebo. Zwei und sechs Monate postnatal wurden die Kinder mittels PCR auf eine HIV-Infektion getestet, vorläufige Ergebnisse der Untersuchung nach zwei Monaten wurden kürzlich publiziert.² In der behandelten Gruppe wurde HIV bei 9,2 %, in der Kontrollgruppe bei 18,6 % der Kinder nachgewiesen. Diese Halbierung der Übertragung war statistisch signifikant.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Kurzzeitbehandlung mit Zidovudin (RETROVIR) ergab – bei Kosten, die den Einsatz in Entwicklungsländern ermöglichen [US\$ 50 versus US\$ 800 (Langzeittherapie)] – eine deutliche Verminderung der vertikalen HIV-Übertragung (51 %). In Thailand konnte mit dieser Behandlung bei mehreren tausend Kindern die perinatale HIV-Infektion verhindert werden.

1) SPERLING, R.S. et al.
N. Engl. J. Med. 1996; 355: 1621-29

2) Centers for Disease Control and Prevention.
MMWR 1998; 47: 151-54

Eratum

Korrekturen zur Tabelle "Dosierung von Antibiotika bei Patienten mit eingeschränkter und aufgehobener Nierenfunktion"

- 1) Die Angaben zur Dosierung der Aminoglykoside erfolgen in mg/kg Körpergewicht (Ausnahme: Angaben zu Streptomycin). Bei einer Kreatinin-Clearance von > 80 ml/min wird heute überwiegend die „einmal-täglich-Gabe“ der gesamten Tagesdosis angewandt (Dosisintervall: 24 Stunden). Dieses Dosisintervall kann auch bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion sinnvoll sein, bei zunehmender Einschränkung sollte sich die Therapie an den Serumkonzentrationen orientieren.
- 2) Die Dosierung von Cefprozim bei Patienten mit Peritonealdialyse beträgt 3,0 g alle 48 Stunden.
- 3) Die Dosierung von Cefazidim bei Patienten mit Peritonealdialyse beträgt 0,5 g alle 24 Stunden.
- 4) Ceftriaxon wird in einer Dosierung von 0,5 bis 2,0 g alle 24 Stunden verabreicht. Die Dosis gilt unverändert auch bei Dialysepatienten (Hämodialyse oder Peritonealdialyse).

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 irgendeiner 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.