

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

September/Oktober 1998 – 19. Jahrg.

Übersicht

Sexuell übertragbare Krankheiten

Sexuell übertragbare Erkrankungen stellen insbesondere für die weibliche Fertilität ein erhebliches Risiko dar. Zudem konnte in klinischen Studien gezeigt werden, daß diese Erkrankungen die Übertragung von HIV fördern, indem sie einerseits die Ausscheidung von HI-Viren begünstigen und andererseits die Empfänglichkeit für die Infektion steigern. Eine konsequente Behandlung von sexuell übertragbaren Krankheiten führte in Entwicklungsländern zu einer verminderten HIV-Übertragung¹. In dieser Übersicht sollen neuere Erkenntnisse zu Diagnostik und Therapie der häufigsten sexuell übertragbaren Krankheiten (Infektionen durch Mykoplasmen, Herpes simplex Viren, Gonokokken und Chlamydien) dargestellt werden.

Mykoplasmeninfektionen

Mykoplasmen gehören zu den kleinsten Lebewesen mit eigenständigem Stoffwechsel. Da sie keine Zellwand besitzen, sind sie unempfindlich gegenüber β -Laktamantibiotika. Im Urogenitaltrakt kommen vor allem *M. hominis* und *Ureaplasma urealyticum* als Krankheitserreger in Frage. *M. hominis* wurde 1937 erstmals isoliert. Seine pathologische Bedeutung ist bisher noch nicht zweifelsfrei belegt: Während diese Mykoplasmenart alleine sich eher saprophytär verhält, wird sie häufiger als bei beschwerdefreien Patientinnen (10%) bei Patientinnen mit unspezifischer Vaginitis (über 65%) nachgewiesen, die zumeist eine Mischinfektion unter Beteiligung von *Gardnerella vaginalis* aufweisen. Auch bei 10% der Patientinnen mit Salpingitis konnte diese Mykoplasmenart in den Tuben nachgewiesen werden, jedoch häufig im Zusammenhang mit einer unspezifischen Vaginitis, so daß auch in diesem Zusammenhang die pathogenetische Rolle von *M. hominis* unklar ist.

Ureaplasmen sind als Erreger der nicht-gonorrhoeischen Urethritis klinisch und tierexperimentell belegt. *U. urealyticum* ist nach *Chlamydia trachomatis* und *M. genitalium* der dritthäufigste Erreger dieser Erkrankung. Eine erneute Infektion ver-

läuft zumeist ohne klinische Beschwerden, was den häufigen Nachweis von *U. urealyticum* bei beschwerdefreien Patienten erklärt. Daneben ist *U. urealyticum* zusammen mit *M. genitalis* ein wichtiger Erreger der chronischen Urethritis. Bei Frauen mit Adnexitis scheinen Ureaplasmen jedoch eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Üblicherweise ist der Nachweis von Mykoplasmen in Praxis und Klinik schwer zu führen. Daher ist im allgemeinen eine kalkulierte Therapie, die auch andere mögliche Erreger wie Chlamydien berücksichtigt, angezeigt. Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.), 100 mg zweimal täglich für 7 Tage, erfaßt etwa 80% (*M. hominis*) bis 90% (*U. urealyticum*) der Mykoplasmenstämme. Erythromycin (ERYCINUM u. a.), 500 mg 4x täglich für 7 Tage, ist bei den meisten Tetrazyklin-resistenten Stämmen wirksam. Therapieergebnisse mit Azithromycin (ZITHROMAX) sind bei Ureaplasmeninfektionen unbefriedigend².

Herpes genitalis

Herpes genitalis wird durch Herpes simplex Viren (HSV) hervorgerufen. Zumeist ist HSV vom Typ 2 nachweisbar; bei Frauen in den industrialisierten Ländern wird jedoch bereits jede zweite Erstmanifestation eines Herpes genitalis durch HSV Typ 1 hervorgerufen. Üblicherweise werden serologische Tests zur Diagnostik eingesetzt. Diese erlauben die Unterscheidung zwischen HSV Typ 1 und HSV Typ 2, sind jedoch teilweise nicht sehr zuverlässig³.

Die Primärinfektion führt zur Bildung von sehr schmerzhaften perigenitalen Vesikeln mit Neigung zur Ulceration und zur Dysurie. Unbehandelt können die Beschwerden drei Wochen und länger anhalten. Durch Erregerpersistenz in den Spinalganglien kann es insbesondere bei durch HSV Typ 2 hervorgerufenen Infektionen zu Rezidiven kommen (teilweise öfter als zwölfmal pro Jahr), die in der Regel schneller abheilen als die primären Manifestationen. Häufige Rezidive des

Inhalt

5'98

Übersicht	Seite 33–35
– Sexuell übertragbare Krankheiten	
Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (23)	Seite 35
– Zystische Fibrose	
Neueinführung	Seite 36–37
– Trovafloxacin	
Pneumonien	Seite 37–38
– Piperacillin/Tazobactam versus Co-Amoxiclav plus Aminoglykosid	
– Legionellen-Infektionen	
Epidemiologie	Seite 38
– Aktuelles zu HIV/AIDS	
Korrespondenz	Seite 38
– Vergleich Cefepim/Ceftriaxon	
Resistenz	Seite 38–40
– Aminoglykoside noch wirksam bei Sepsiserregern?	
– Hochresistente Pneumokokken in Großbritannien	
– Vorschläge zur Resistenzbekämpfung	
Fragen zu wichtigen Infektionen (28)	Seite 39
– CMV-Infektionen bei organtransplantierten Patienten III	

Herpes genitalis stellen auch psychisch eine schwerwiegende Belastung für die Betroffenen dar.

Besonders problematisch ist die perinatale Infektion des Neugeborenen, die vor allem bei einer Erstinfektion während der Schwangerschaft zu befürchten ist. Sie kann zu einer Erkrankung der Schleimhäute, der Augen, der inneren Organe und insbesondere des Zentralnervensystems führen und ist häufig mit neurologischen Folgeschäden verbunden.

Neben Aciclovir (ZOVIRAX u.a.) stehen seit einigen Jahren mit Valaciclovir (VALTRES, ZCT 1996: 4-5, oder online: <http://www.zct-berlin.de>) und Famciclovir (FAMVIR, ZCT 1995: 12-13 oder online <http://www.zct-berlin.de>) weitere Virustatika mit Wirksamkeit gegen Herpesviren zur Verfügung. Diese haben eine wesentlich bessere orale Bioverfügbarkeit, so daß sie seltener als Aciclovir gegeben werden können. Ein klinischer Nutzen ist jedoch mit diesen drei Substanzen nur bei frühzeitigem Beginn der Therapie nachweisbar. Diese Virustatika sind auch zur Rezidivprophylaxe geeignet. Es gibt jedoch bisher keinen klini-

schon Hinweis, daß durch die Therapie oder die Rezidivprophylaxe die Persistenz der Viren in den Ganglien reduziert würde.

Antikörper gegen HSV Typ 2 ließen sich in einer großen epidemiologischen Studie, die 1989-1990 in den Vereinigten Staaten durchgeführt wurde, bei über 20 % der Untersuchten nachweisen. Die Seroprävalenz nahm mit zunehmendem Alter zu und war zusätzlich von sozialen Faktoren abhängig. Verschiedene Untersuchungen stimmen darin überein, daß etwa zwei Drittel der seropositiven Patienten beschwerdefrei sind. Diese Patienten stellen vermutlich ein wichtiges Erregerreservoir dar, da auch beschwerdefreie Patienten häufig Viren ausscheiden.

Zur Infektionsprophylaxe werden verschiedenen Maßnahmen diskutiert: Serologische Untersuchungen, Gebrauch von Kondomen und Virustatika zur Verminderung der Virenausscheidung. Der Nutzen dieser Maßnahmen ist bisher jedoch nicht belegt und insbesondere der Einsatz von Chemotherapeutika ist wegen hoher Kosten und der notwendigen täglichen Einnahme sicherlich schwer zu realisieren. Eine wirksame Prophylaxe wird von Impfstoffen erhofft, die sich jedoch zur Zeit noch im

Entwicklungsstadium befinden⁴.

Gonorrhö

Nachdem die Inzidenz der Gonorrhö in Großbritannien von 1992 bis 1995 abgenommen hatte, hat sie seither wieder zugenommen.

Während Männer in der Regel aufgrund ihrer Beschwerden so früh den Arzt aufsuchen, daß Folgeschäden vermieden werden können, ist dies nicht bei allen betroffenen Frauen der Fall, da hier die Infektion häufig symptomarm verläuft. Eine mögliche Folge der unbehandelten Infektion bei der Frau ist insbesondere die ascendierende Adnexitis, die zu Infertilität und Extrauterin-gravidität führen kann. Daher kommt Screeninguntersuchungen eine besondere Rolle zur Erkennung betroffener Frauen zu. Da Patienten, die mit Gonokokken infiziert sind, häufig eine Koinfektion mit *C. trachomatis* aufweisen, werden zur Therapie der Gonorrhö Chemotherapeutika empfohlen, die gleichzeitig Chlamydien erfassen. Ein derartiges Vorgehen führte in einigen Regionen der USA zu einer Reduktion von Chlamydieninfektionen⁵.

Ein zunehmendes Problem stellen Peni-

Erreger/Diagnose	Antibiotikum	Dosierung	Therapiedauer
C. trachomatis	Doxycyclin	100 mg 2x täglich	7 Tage einmalig
	Azithromycin	1 g	
	Alternativ:		
	Erythromycinbase	500 mg 4x täglich	7 Tage
	Erythromycin Ethylsuccinat	800 mg 4x täglich	7 Tage
	Ofloxacin	300 mg 2x täglich	7 Tage
M. hominis, U. urealyticum	Doxycyclin p.o.	100 mg 2x täglich	7 Tage
	Erythromycinbase	500 mg 4x täglich	7 Tage
	Alternativ:		
	Azithromycin (unbefriedigend bei U. urealyticum!)	1 g	einmalig
N. gonorrhoeae	Cefixim	400 mg p.o.	einmalig
	Ceftriaxon	125 mg i.m.	einmalig
	Ofloxacin <i>plus</i> Azithromycin	400 mg / 1 g	einmalig
	Doxycyclin	100 mg 2x täglich	7 Tage
Herpes genitalis, Erstmanifestation	Aciclovir	400 mg p.o. 3x täglich	7-10 Tage
	Aciclovir	200 mg p.o. 5x täglich	7-10 Tage
	Famciclovir	250 mg p.o. 3x täglich	7-10 Tage
	Valaciclovir	1 g p.o. 2x täglich	7-10 Tage
Herpes genitalis, Rezidiv	Aciclovir	400 mg p.o. 3x täglich	5 Tage
	Aciclovir	200 mg p.o. 5x täglich	5 Tage
	Aciclovir	800 mg p.o. 2x täglich	5 Tage
	Famciclovir	125 mg p.o. 2x täglich	5 Tage
	Valaciclovir	500 mg p.o. 2x täglich	5 Tage
Herpes genitalis, Suppressionstherapie	Aciclovir	400 mg p.o. 2x täglich	
	Famciclovir	250 mg p.o. 2x täglich	
	Valaciclovir	250 mg p.o. 2x täglich	
	Valaciclovir	500 mg p.o. 1x täglich	
	Valaciclovir	1 g p.o. 1x täglich	

Tabelle 1: Empfehlungen zur Therapie *unkomplizierter* Formen sexuell übertragbarer Krankheiten

collinase-produzierende Stämme von *Neisseria gonorrhoeae* dar. In einigen Regionen werden diese bereits so häufig angetroffen, daß eine Penicillintherapie dort nicht sinnvoll ist und Fluorchinolone als Mittel der ersten Wahl gelten (z.B. in Großbritannien). Auch gegenüber Cephalosporinen und Tetracyclinen nimmt die Sensibilität der Gonokokken ab. Zunehmend wird jedoch auch über Infektionen von Gonokokken mit Resistenz gegen Fluorchinolone berichtet. Diese stellen insbesondere in Südostasien und in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion ein Problem dar, und ein Auftreten solcher Stämme in Mitteleuropa ist zu befürchten⁶.

Chlamydieninfektionen

Infektionen mit *Chlamydia trachomatis* verlaufen häufig asymptomatisch und sind insbesondere bei Frauen eine häufige Ursache von Infertilität. Etwa ein Drittel der Frauen, die nicht ausreichend behandelt werden, entwickeln aufsteigende Infektionen, die bei etwa einem Fünftel dieser Frauen zu Sterilität und bei etwa einem Zehntel zu ektopischen Schwangerschaften führen.

Nachdem zur Diagnostik zunächst nur die relativ aufwendige Zellkultur und die recht wenig sensitiven Enzym-Immunoassays zur Verfügung standen, sind nunmehr auch die "Ligase-Kettenreaktion" und die "Polymerase-Kettenreaktion" zum Erregernachweis verfügbar. Die Sensitivität und Spezifität dieser modernen Techniken liegen für Genitalabstriche bei annähernd 100 %, bei Harnuntersuchungen ist die Sensitivität niedriger.

Doxycyclin, 100mg zweimal täglich für sieben Tage, ist für die Behandlung von Chlamydieninfektionen - mit Ausnahme von schwangeren Frauen - weiterhin das Mittel der ersten Wahl. Azithromycin, einmalig 1 g, stellt insbesondere bei zu befürchtenden Compliance-Problemen eine Alternative dar. Die Erfolgsrate von etwa 90 % ist mit derjenigen der Doxycyclinbehandlung vergleichbar (6,7,8).

ZUSAMMENFASSUNG Eine konsistente Behandlung der sexuell übertragbaren Erkrankungen ist vor dem Hintergrund der HIV-Übertragung und zur Verhütung von Infertilität dringend erforderlich. Die Diagnostik wurde teilweise um sehr spezifische molekularbiologische Tests erweitert. Die Resistenzsituation der Gonokokken hat sich deutlich verschlechtert, so daß Penicillin nicht mehr generell als Therapie der Wahl empfohlen werden kann. Mit Cephalosporinen und Fluorchinolonen stehen zur Zeit noch wirksame Substanzen zur Verfügung. Zur Therapie von Chlamydien verfügen wir mit Azithromycin (ZITHROMAX), zur Therapie der Herpes simplex Infektion mit Famciclovir (FAMVIR) und Valaciclovir (VALTRESX)

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (23)

Zystische Fibrose - Mukoviszidose

Kasuistik: Ein 18 Jahre alter Patient klagt über eine deutliche Zunahme seines purulenten Auswurfs mit verstärktem Husten, Fieber bis 39 °C, Müdigkeit, Appetitlosigkeit sowie vermehrter Atemnot. Der Patient ist in der Praxis seit vielen Jahren als Mukoviszidose-Patient bekannt und ist immer wieder ambulant und stationär wegen schwerwiegender rezidivierender Infektionen seines Bronchialsystems behandelt worden. Die körperliche Untersuchung des sehr schlanken untergewichtigen Patienten ergibt eine deutliche Zyanose, über der Lunge ein Gemisch aus feuchten und auch trockenen vermehrten bronchitischen Geräuschen, eine erhöhte Atemfrequenz um 28/Min. und bei den kapillären Blutgasanalysen eine Hypoxie mit einem PaO₂ von 61 Torr.

Pathogenese: Im Jahre 1989 wurde auf dem langen Arm des Chromosoms 7 das Gen identifiziert, welches für das CFTR-Protein kodiert ist (CFTR ist ein in der apikalen Zellmembran lokalisierter Chloridkanal). Die durch diesen Defekt induzierte, stark erhöhte Viskosität des Bronchialsekretes bewirkt eine verminderte mukociliäre Clearance als deren Folge sich vermehrt Infektionen mit Bakterien und Pilzen manifestieren. Diese Infektionen führen über die Freisetzung von bakteriellen Toxinen und Enzymen, von Sauerstoffradikalen durch Granulozyten, durch eine direkte oder indirekte Zilienschädigung sowie Steigerung der Viskosität des Bronchialsekretes zur Disposition für rezidivierende bakterielle bronchiale Exazerbationen. Besonders problematisch für die Prognose der Mukoviszidose-Patienten ist die Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, da sich von diesem Zeitpunkt an die Prognose für die Patienten deutlich verschlechtert.

Diagnostik: Die Bestimmung des Differentialblutbildes bei dem Patienten ergab eine Vermehrung der Gesamtleukozytenzahl auf 15.000/µl und im Differentialblutbild 7 Stäbe sowie 85 % Granulozyten; weiterhin war das C-reaktive Protein deutlich erhöht, die BSG in der ersten Stunde auf 45 mm vermehrt sowie das eosinophile kationische Protein ebenfalls mäßig erhöht. Obwohl *P. aeruginosa* und *S. aureus* die häufigsten Erreger bei der zystischen Fibrose sind, kommen viele andere Spezies vor (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Haemophilus influenzae* und *parainfluenzae*, *Burkholderia cepacia*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*), so daß eine bakteriologische Analyse des Sputums möglichst mit quantitativer Keimbestimmung notwendig ist.

Therapie: Die Basis der Behandlung bei der zystischen Fibrose ist die Physiotherapie, weiterhin die Inhalationstherapie, die Förderung des Körpergewichtes durch eine hochkalorische mit fettlöslichen Vitaminen und Pankreasfermenten angereicherte Kost sowie eine antiinflammatorische unspezifische Therapie mit Ibuprofen (div. Warenzeichen). Bei deutlich erhöhter Sputumproduktion mit vermehrter Viskosität wird heute auch mit DNase (DANASE) inhaliert, wodurch die Viskosität des Bronchialsekretes vermindert wird. Antibiotisch kann prophylaktisch, kontinuierlich oder auch intermittierend behandelt werden. In der vorliegenden Exazerbation des 18 jährigen Patienten wird bei Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* trotz des geringen Körpergewichtes von 50 kg bei normaler Nierenfunktion mit einer hoch dosierten Ciprofloxacin (CIPROBAY)-Behandlung in einer Dosis von zweimal 750 mg täglich begonnen. Zusätzlich sollte mit Tobramycin (GERNEBCIN)-Inhalationen in einer Dosierung mit drei- bis viermal 80 mg täglich behandelt werden. Falls sich unter dieser Behandlung ambulant kein ausreichender Therapieerfolg einstellt, muß eine stationäre Kombinationsbehandlung entsprechend der Sensibilitätsergebnisse mit einem *Pseudomonas*-wirksamen Betalaktamantibiotikum in Kombination mit einem Aminoglykosid-Antibiotikum erfolgen.

DGPI-Handbuch 1997; 2. Aufl.: 628-34

über wichtige neue Substanzen.

1. COHEN, M.S.
Lancet 1998; 351 (Suppl 3): 5-7

2. TAYLOR-ROBISON, D. & FURR, P.M.
Lancet 1998; 351 (Suppl 3): 12-15

3. FIELD, P.R., et al.
Pathology 1993; 25: 175-179

4. MINDEL, A.
Lancet 1998; 351 (Suppl 3): 16-18

5. Centers for Disease Control and Prevention.
Morb.Mortal.Wkly.Rep. 1998; 47: 1-111

6. CARNE, C.
BMJ. 1998; 317: 129-132

7. LAUHARANTA, J., et al.
J.Antimicrob.Chemother 1993; 31 (Suppl E):177-183

8. STEINGRIMSSON, O., et al.
Sex.Transm.Dis 1994; 21: 43-46

Neueinführung

Trovafloxacin - ein neues Fluorchinolon mit breiterem Spektrum

In der vergangenen Ausgabe der ZCT wurde eine neue Einteilung der Fluorchinolone vorgestellt, die von einer Arbeitsgruppe der PEG ("Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie") erarbeitet wurde (ZCT 1998;19: 27-28). Nach diesem Vorschlag der PEG kann zwischen 4 Gruppen unterschieden werden. Die neueren Substanzen der Gruppe III [z. B. Grepafloxacin (VAXAR, ZCT 1997; 18:35-36) oder Levofloxacin (TAVANIC, ZCT 1998; 19:10-11)] besitzen im Gegensatz zu den älteren Fluorchinolonen (Gruppen I und II) eine relevante Aktivität gegen Pneumokokken. Eine gute Pneumokokkenaktivität weisen auch die Substanzen der Gruppe IV auf, zu denen Trovafloxacin (TROVAN) gehört, das seit einigen Wochen in Europa zugelassen und zur Therapie erhältlich ist.¹

Antibakterielle Wirkung

Die antibakterielle Wirkung gegen gramnegative Bakterien ist gut und vergleichbar mit der von Ciprofloxacin (CIPROBAY, ZCT 1986; 7: 43-45); gegen *Pseudomonas aeruginosa* ist Trovafloxacin in vitro jedoch etwas schwächer wirksam. Trovafloxacin unterscheidet sich von den anderen bisher erhältlichen Fluorchinolonen unter anderem durch eine therapeutisch ausreichende Aktivität gegen anaerobe Bakterien, weshalb es in die Gruppe IV eingeordnet wurde.

Hinsichtlich der Pneumokokkenaktivität ist es in vitro das bisher aktivste Fluorchinolon: eine Konzentration von 0,25 mg / l reicht aus, um mehr als 90 % der Pneumokokken zu hemmen (MHK₉₀). Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, daß auch Penicillin-resistente Pneumokokken in diesem niedrigen Konzentrationsbereich erfaßt werden. Diese Erreger spielen zwar derzeit in Deutschland noch eine untergeordnete Rolle, doch könnten sie in den kommenden Jahren - ähnlich wie heute bereits in einigen anderen Ländern - zu einem therapeutischen Problem werden. Da Trovafloxacin auch eine gute antibakterielle Aktivität gegenüber den sogenannten "atypischen Erregern" besitzt, sind die pharmakodynamischen Voraussetzungen für ein wirksames Therapeutikum bei bakteriellen Infektionen der Atemwege gegeben.^{1,2}

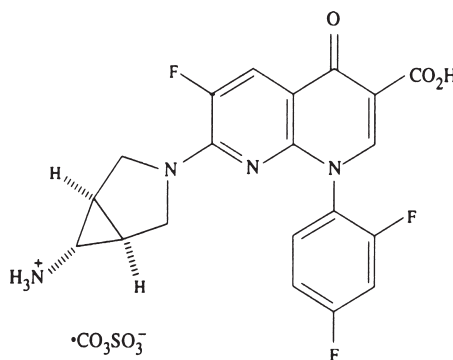
Pharmakokinetik

Trovafloxacin wird rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 90 % und wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht in relevanter Weise beeinflusst. Da Trovafloxacin nur in geringem Maße wasserlöslich ist, wurde zur intravenösen Therapie ein Bis-Ala-

nin-Derivat (Alatrofloxacin) entwickelt, aus dem nach der Infusion innerhalb weniger Minuten Trovafloxacin durch Hydrolyse freigesetzt wird. Die Substanz wird zu etwa 76 % an Plasmaproteine gebunden. Trovafloxacin wird mit einer Halbwertszeit von etwa 11 Stunden überwiegend in unveränderter Form über die Galle und Fäces ausgeschieden. In der Leber wird Trovafloxacin durch Konjugation metabolisiert, die Verstoffwechslung über Cytochrom P450-abhängige Monoxygenasen ist gering. Zu den wichtigsten Metaboliten gehören ein Glukuronid, ein Sulfatkonjugat und N-Acetylderivate. Ein geringer Anteil (6 %) einer verabreichten Dosis läßt sich im Urin unverändert nachweisen; zusätzlich finden sich etwa 13% der Substanz im Urin als Glukuronid. Die Gewebegängigkeit des Chinolons ist gut. In vielen Geweben sind die Konzentrationen höher als im Blut. In den broncho-alveolären Makrophagen findet eine Anreicherung bis auf das 20fache der Plasmakonzentration statt.^{1,3}

Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei mäßiggradiger Einschränkung muß berücksichtigt werden, daß es zu einer verzögerten Elimination bei diesen Patienten kommt. Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen nicht vor.

Bei Patienten mit eingeschränkter oder aufgehobener Nierenfunktion (Dialyse) kann Trovafloxacin unverändert dosiert werden [siehe auch Tabelle "Dosierung von Antiinfektiva bei Niereninsuffizienz" auf unserer Internet-Seite (www.zct-berlin.de)].



Trovafloxacin-Mesilat

Klinische Wirksamkeit

Trovafloxacin ist in mehr als 30 klinischen Studien (Phase II und III), die zum Teil doppelblind durchgeführt wurden, untersucht worden. Bei zahlreichen Indikationen konnte eine gute klinische Wirksamkeit nachgewiesen werden. Aufgrund dieser bisherigen Erfahrungen wird es bei den folgenden Erkrankungen empfohlen: nosokomiale und ambulant erworbene Pneumonie, akute Exazerbation der chronischen Bronchitis, akute Sinusitis,

komplizierte intraabdominale Infektionen, akute Beckenentzündung, Salpingitis, Gonokokken-Urethritis und Zervizitis, Chlamydien-Zervizitis, sowie komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen.¹

Meist ist die einmal tägliche Einnahme einer Tablette mit 200 mg Trovafloxacin ausreichend, bei schweren Infektionen kann initial eine Dosis von 300 mg intravenös verabreicht werden; bei der unkomplizierten Gonorrhö ist die Einmalgabe von 100 mg ausreichend.

Angesichts des umfangreichen Indikationskatalogs stellt sich die Frage nach dem Stellenwert der Substanz im Vergleich zu den bisher angewandten Antibiotika. Eine einseitige, undifferenzierte Anwendung von Trovafloxacin ist nicht ratsam. Vielmehr gilt nach wie vor, daß mit einem möglichst rationalen Einsatz von Substanzen aus verschiedenen Wirkstoffgruppen den Problemen der Resistenzentwicklung am besten begegnet werden kann. Dies bedeutet, daß zum Beispiel bei bakteriellen Infektionen der Atemwege auch Antibiotika wie Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.), die Makrolide oder auch die Cephalosporine eine Bedeutung besitzen. Ohne Zweifel stellt Trovafloxacin jedoch aufgrund seiner günstigen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften eine interessante therapeutische Alternative bei Infektionen der Atemwege und auch bei abdominalen Infektionen dar.

Unerwünschte Wirkungen

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Trovafloxacin betreffen den Magen-Darm-Trakt und das ZNS: etwa 10 % der Behandelten geben vor allem zu Beginn der Therapie ein Gefühl von Benommenheit an, daß im Englischen als "dizziness" oder "light headedness" bezeichnet wird. Über dieses Symptom wurde von Frauen häufiger als von Männern und von jüngeren Patienten häufiger als von älteren Personen geklagt. Es ist nach Trovafloxacin offenbar häufiger als nach Gabe anderer Chinolone. Im Allgemeinen verschwindet dieses Symptom bei wiederholter Gabe.

Das phototoxische Potential von Trovafloxacin ist gering. Trotzdem sollten die Patienten auf die phototoxischen Risiken bei einer massiven Sonnenlichtexposition (bzw. anderen UV-Lichtquellen) während einer Chinolontherapie hingewiesen werden. Anzeichen kardiotoxischer Wirkungen (z. B. Verlängerung des QTc-Intervalls), wie sie unter anderen Chinolonen beschrieben worden sind, wurden in den klinischen Prüfungen mit Trovafloxacin nicht beobachtet. Die Abbruchrate lag bei 5,7 % der insgesamt mehr als 8000 Patienten, die im Rahmen von klinischen Studien behandelt worden sind.

Aufgrund chondrotoxischer Wirkungen im Tierexperiment, die sich als Veränderungen

im Gelenkknorpel oder der Epiphysenfuge äußern, ist eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bis zum Abschluß des Wachstums sowie bei schwangeren und stillenden Frauen kontraindiziert.

Interaktionen

Trovafloxacin besitzt wie alle Chinolone eine Affinität zu di- und trivalenten Kationen. Bei gleichzeitiger Einnahme mit Magnesium-, Kalzium- oder Aluminiumhaltigen Antazida oder anderen Präparaten kann es zu erheblichen Einbußen der Bioverfügbarkeit kommen. Auch die gleichzeitige Einnahme von Morphin führt zur Reduktion der Bioverfügbarkeit. Bei einer entsprechenden Therapie muß daher ein zeitlicher Abstand von 2 bis 4 Stunden zwischen der Einnahme der Präparate eingehalten werden. Eine Interaktion mit dem Abbau von Theophyllin oder anderen Arzneistoffen, die durch hepatische Monooxygenasen metabolisiert werden, ist bei Gabe von Trovafloxacin nicht beobachtet worden.^{1,5}

ZUSAMMENFASSUNG: Trovafloxacin (TROVAN) ist ein Fluorchinolon, das bei guter antibakterieller Aktivität gegen gramnegative Bakterien, auch gegen Pneumokokken, andere grampositive Bakterien sowie gegen atypische und anaerobe Erreger wirksam ist. Es steht zur oralen und intravenösen Therapie zur Verfügung. Bei einer Halbwertszeit von 11 Stunden ist die einmal tägliche Verabreichung ausreichend (200 mg bzw. 300 mg). In der klinischen Prüfung erwies es sich als gut wirksam bei Infektionen der oberen und unteren Atemwege, bei abdominalen Infektionen und bei Infektionen des Genitaltraktes. Die häufigste unerwünschte Wirkung besteht in einem Benommenheitsgefühl, das bei wiederholter Gabe nachläßt. Andere unerwünschte Wirkungen waren selten, insbesondere sind das phototoxische und kardiotoxische Potential dieses Fluorchinolons gering. Das neue Chemotherapeutikum stellt eine wichtige Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten dar. Es bleibt abzuwarten, welchen Stellenwert Trovafloxacin im Vergleich zu anderen Chinolonen mit Pneumokokkenwirksamkeit und zu Antibiotika aus anderen Wirkstoffgruppen einnehmen wird.

1) Trovan™ Produktmonographie, Stand Juli 1998, Pfizer GmbH, Karlsruhe

2) NEU, H. C., CHIN, N.X. Antimicrob. Agents Chemother. 1994; 38:2615-2622

3) VINCENT J. et al. J. Antimicrob. Chemother. 1997; 39 (Suppl. B): 75-80

4) FISHMAN A. J. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1998; 42: 2048-2054

5) STAHLMANN, R., LODE, H. In: Andriole, V. The Quinolones, 1998; S. 369-415

HINWEIS AN UNSERE LESER:

Dieser Artikel ist - ebenso wie alle anderen "Neueinführungen" der vergangenen Jahre - auf der ZCT-Seite im Internet abrufbar (www.zct-berlin.de). Sie können über diese Internet-Adresse auch eine direkte Verbindung zu den von uns zitierten Publikationen herstellen.

Pneumonien

Piperacillin/Tazobactam versus Co-Amoxiclav plus Aminoglykosid in der Behandlung der schweren Pneumonie

In der Behandlung der schweren ambulant erworbenen oder auch nosokomialen Pneumonie setzt sich heute zunehmend die Monotherapie durch. In einer prospektiven offenen randomisierten Multizenterstudie wurden in der Schweiz die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) in einer Dosis von dreimal 4,5 g täglich versus Co-Amoxiclav (AUGMENTAN) in einer Dosierung von 2,2 g dreimal täglich plus einer Einmaldosis von 3-6 mg/kg Netilmicin (CERTOMYCIN) oder Gentamicin (REFOBACIN u. a.) untersucht. 84 von 89 Patienten konnten abschließend analysiert werden; die Behandlungsdauer lag zwischen zwei und 21 Tagen. Das mittlere Lebensalter der Patienten (ca. 65 Jahre) unterschied sich nicht in beiden Behandlungsgruppen. In der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe wurden vier von 44 Patienten mit einer nosokomialen Pneumonie behandelt, in der Vergleichsgruppe sechs von 45 Patienten. Nach den heute üblichen Kriterien wurde ein günstiger klinischer Verlauf bei 90 % in der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe und in 84 % in der Co-Amoxiclav-Aminoglykosid-Gruppe festgestellt; dieser Unterschied war nicht signifikant. Unter den bakteriellen Erregern war *S. pneumoniae* führend, gefolgt von *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, *E. coli* und Streptokokken. Etwa jeder dritte Patient hatte positive Blutkulturen. Die bakteriologische Erfolgsrate war ebenfalls vergleichbar in beiden Behandlungsgruppen mit 96 % versus 92 %. Auffällig waren die Unterschiede in der Letalitätsrate. Es wurde nur ein letaler Verlauf unter Piperacillin/Tazobactam beobachtet, hingegen sechs tödliche Verläufe unter der Vergleichsbehandlung; alle tödlichen Verläufe wurden letztlich als Folge der Pneumonie eingeordnet. Insgesamt wurden vier Unverträglichkeitsreaktionen beobachtet, davon eine in der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe (Anstieg der Leberenzyme), hingegen drei in der Vergleichsgruppe. Hierbei fiel insbesondere die Manifestation von zwei akuten Nierenversagen auf.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser zahlenmäßig begrenzten, aber sorgfältig durchgeführten Schweizer Studie bei vorwiegend ambulant erworbenen schweren Pneumonien erwies sich Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) als Monotherapie mindestens gleich wirksam und besser verträglich als Co-Amoxiclav (AUGMENTAN) plus einem Aminoglykosid-Antibiotikum.

SPEICH, R. et al.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1998; 17: 313-17

Antibiotische Therapie der Legionellose

Erythromycin (ERYTHROCIN u.a.) ist seit der Erstbeschreibung der Legionärspneumonie vor jetzt 22 Jahren das Mittel der Wahl für diese Infektion. Zu bedenken ist dabei allerdings, daß bis heute keine kontrollierten Vergleichsstudien durchgeführt wurden, die diese Empfehlung eindeutig belegten. Die Erythromycin-Therapie wurde ausschließlich auf der Basis von retrospektiven Analysen empfohlen. Dennoch kann heute unverändert bei leichten bis mäßig schweren ambulant zu behandelnden Legionelleninfektionen mit Erythromycin oder auch mit Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) über zehn bis 14 Tage erfolgreich behandelt werden. Bei immunsupprimierten Patienten oder bei nosokomial erworbenen Infektionen sollte heute allerdings neueren Substanzen in der Therapie mehr Bedeutung beigemessen werden. Da statistisch überzeugende Studien mit mindestens 300 bis 900 Patienten in einem vergleichenden Studiendesign durchgeführt werden müßten, kann bei der relativen Seltenheit dieser Infektionskrankung eine derartige Studie sicherlich nicht mehr zur Entscheidungsfindung herangezogen bzw. erwartet werden. Die neueren Behandlungsempfehlungen basieren daher vorwiegend auf in vitro Daten und auch auf der Wirksamkeit von neueren Substanzen wie Levofloxacin (TAVANIC), Sparfloxacin (ZAGAM) und Trovafloxacin (TROVAN) in Tierexperimenten mit *Legionella pneumophila*. Derartige Tierexperimente mit Legionellenpneumonien bestätigen die deutlich verbesserte Aktivität der meisten neueren Fluorchinolone und auch des Azithromycins (ZITHROMAX) gegenüber dem herkömmlichen Erythromycin. In derartigen Infektionsmodellen erzeugte eine Einmaldosis von Azithromycin der Maus nicht nur eine Heilung, sondern es kam auch zu einer eindrucksvollen Verminderung der Legionellenkonzentration in der Lunge. Gleiche Ergebnisse konnten auch mit Trovafloxacin und Sparfloxacin erreicht werden, was im Gegensatz zu den notwendigen mehrfachen und hohen Erythromycin-Dosierungen zur Erreichung der gleichen Heilungsraten stand. In unkontrollierten klinischen Studien konnten darüber hinaus gezeigt werden, daß neben

Levofloxacin und Trovafloxacin auch Ciprofloxacin (CIPROBAY) und Ofloxacin (TARIVID) zu günstigen klinischen Ergebnissen führten. Azithromycin hat sich zumindestens in Tierexperimenten als wirksamer als Clarithromycin (KLACID) erwiesen. Als Dosierungen werden von dem Autor empfohlen:

Levofloxacin mit 500 mg täglich über sieben bis zehn Tage, Azithromycin 500 mg täglich über drei bis fünf Tage; die zusätzliche Gabe von Rifampicin (RIFA u. a.) erscheint aufgrund der Laboraten keine größere antibakterielle Aktivität zu erreichen und ist deshalb nicht sinnvoll.

FOLGERUNG DES AUTORS: Erythromycin (ERYTHROCIN u. a.) sowie Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) sind nach wie vor zu empfehlende Antibiotika bei milden bis mittelschweren Legionelleninfektionen in der Praxis; die Therapiedauer sollte zehn bis 14 Tage betragen. Bei schweren Infektionen, insbesondere bei immungestörten Patienten und auch bei nosokomialen Legionellen-Infektionen sollten neuere Substanzen wie Levofloxacin (TAVANIC), Sparfloxacin (ZAGAM) oder Trovafloxacin (TROVAN) als sehr aktive moderne Fluorchinolone eingesetzt werden; eine sehr wirksame Alternative ist auch Azithromycin (ZITHROMAX).

EDELSTEIN, PH.
Ann. Intern. Med. 1998; 129: 328-30

mit HIV infiziert, in Botswana und Simbabwe ist es bereits jeder Vierte. Allein in Indien leben derzeit etwa 4 Mill. HIV-Infizierte, so viel wie in keinem anderen Land. In China hat sich die geschätzte Zahl der HIV-Infizierten im letzten Jahr auf 200.000 verdoppelt.

In den meisten westlichen Industriestaaten stabilisiert sich die Epidemie auf jeweils unterschiedlichem Niveau. Die Verbesserung der Therapiemöglichkeiten führt hier zu einem erfreulich deutlichen Rückgang der AIDS-Inzidenz und -Mortalität. Hinter der abnehmenden AIDS-Inzidenz verbirgt sich eine oft gleichbleibend hohe Zahl von HIV-Neuinfektionen, in einigen Regionen verbunden mit einem Trend zu vermehrt heterosexuell erworbenen Infektionen. Auch sind häufiger sozial und ökonomisch benachteiligte Schichten betroffen. Unterstützt durch die Ausbreitung von HIV bei iv-Drogenanwendern werden in einigen osteuropäischen Ländern dramatische Zunahmen von HIV-Infektionen beobachtet. Innerhalb weniger Jahre hat sich in der Ukraine die geschätzte Zahl der HIV-Infizierten von 1500 (1994) auf 110000 (1997) erhöht. Eine ähnliche Entwicklung zeichnet sich in der russischen Föderation ab, wo die Zahl der neu diagnostizierten HIV-Infektionen 1997 mit etwa 4400 dreimal so hoch war wie im Vorjahr.

Epidem. Bulletin/RKI 1998; 29: 205-208

pie der ambulant erworbenen Pneumonie im Krankenhaus u. a. Ceftriaxon in einer Dosierung von 1g alle 24 Stunden.

DIETRICH et al.
Antiinfect. Drugs Chemother. 1998; 16: 175-80

LOW, D.E. et al.
Can. J. Infect. Dis. 1994; 5 (suppl C): 3C-8C

SEGEV, S. et al.
Eur. J. Microbiol. Infect. Dis. 1995; 14 : 851-55

HUCHON, G. et al.
Eur. Respir. J. 1998; 8: 986-91

gez. Dr. Karl-Heinz Kullmann,
Dr. Kristina von der Maßen
Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen

Resistenz

Resistenz von gramnegativen Sepsiserregern gegen Amikacin und Gentamicin in einem Schweizer Universitätsspital

Gegenwärtig wird insbesondere in großen Krankenhäusern eine Zunahme der Resistenz von grampositiven wie auch gramnegativen bakteriellen Erregern gegenüber Cephalosporinen und Fluorchinolonen beobachtet. Die Anwendung der Aminoglykosidantibiotika ist durch die tägliche Einmalgabe einfacher und auch hinsichtlich der Verträglichkeit sicherer geworden. In dem Genfer Universitätsspital wurde die Resistenzepidemiologie von gramnegativen Erregern aus Blutkulturen in den Jahren 1989 und 1994 verglichen. 1904 Erreger [führend waren *E. coli* (n = 956), *Klebsiella* Spezies (n = 253), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 201)] wurden hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber Amikacin (BIKLIN) und Gentamicin (REFOBACIN u. a.) verglichen. Ein wesentlicher Anstieg der globalen Resistenzrate konnte in dieser Fünf-Jahres-Periode nicht beobachtet werden. Die Amikacin-Resistenz stieg von 0,57 % im Jahre 1989 auf 1,04 % und die entsprechenden Zahlen für Gentamicin lauteten 1,71 % (1989) und 4,02 % (1994). Es konnte auch kein Zusammenhang bezüglich des Verbrauches von Amikacin bzw. Gentamicin und der Veränderung der Resistenzquote gegenüber beiden Substanzen registriert werden. Nosokomiale gramnegative Isolate zeigten eine höhere Resistenzrate mit 3,9 % gegenüber Amikacin und 7,9 % gegenüber Gentamicin im Vergleich zu Erregern von ambulant erworbenen Infektionen (1,8 % gegen Amikacin und 3,1 % gegenüber Gentamicin). Auffällig war ein signifikanter Anstieg des Risikos einer Gentamicin-Resistenz bei Patienten mit nosokomialen gramnegativen Bakteriämien nach mindestens 14-tägigem Klinikaufenthalt. Dieses wurde besonders deutlich bei *Pseudomonas aeruginosa*-Stämmen, die von einer Empfindlichkeit von 97 %

Epidemiologie

Aktuelle Epidemiologie von HIV/AIDS

Der WHO wurden bis zum 20. Juli 1998 weltweit insgesamt 1.893.784 AIDS-Erkrankungen gemeldet. Gegenüber der Situation am Ende des ersten Halbjahres 1997 nahm die Zahl der gemeldeten Erkrankungsfälle um 15 % zu. Nach Schätzungen der WHO repräsentiert die gemeldete Gesamtzahl weniger als 15 % der insgesamt bisher aufgetretenen Fälle. Die Zahl der bisher an der Krankheit Gestorbenen wird auf annähernd 11,7 Mill. geschätzt, allein 2,3 Mill. im Jahre 1997. Gegenwärtig leben schätzungsweise 30,6 Mill. HIV-infizierte Kinder und Erwachsene auf der Welt, davon 69 % in Afrika und 21 % in Asien, in Europa 2 %. Die Schwerpunkte der weltweiten Epidemie liegen mit 21 Mill. Infizierten nach wie vor in Schwarzafrika und in Südostasien mit geschätzten fast 6 Mill. lebenden HIV-Infizierten. Besonders dramatisch stellt sich die Situation im südlichen Afrika dar. In 13 schwarzafrikanischen Ländern sind bereits mehr als 10 % der erwachsenen Bevölkerung

Korrespondenz

Die Besprechung der Studie von Zervos, M. et al.: "Cefepim versus Ceftriaxon bei ambulant erworbenen Pneumonien", ZCT 1998; 19: 28-29, veranlaßt uns zu folgender Stellungnahme: Die Studie vergleicht die Anwendung von zweimal 2g Cefepim mit zweimal 1g Ceftriaxon zur Behandlung ambulant erworbener Pneumonien. Es ergab sich eine 95 %ige Wirksamkeit von Cefepim und eine 98 %ige Wirksamkeit für Ceftriaxon. Der kritische Leser fragt sich, warum ein Cephalosporin der "4. Generation" wie Cefepim, das seine primäre Berechtigung bei nosokomialen Infektionen und Patienten mit Abwehrschwäche hat, bei ambulant erworbenen Infektionen geprüft wird. Man fragt sich ferner, warum Ceftriaxon mit zweimal täglich 1g eingesetzt wurde. Weltweit ist dieses Cephalosporin mit einer einmal täglichen Gabe geprüft worden und wird an den Kliniken auch praktisch ausschließlich in einmal täglicher Gabe eingesetzt. Für ambulant erworbene Infektionen, insbesondere Pneumonien, gibt es inzwischen zahlreiche Hinweise für die Wirksamkeit einer täglichen Einmaldosis von 1g Ceftriaxon. Auch die European Respiratory Society (ERS) empfiehlt in ihren jüngsten Leitlinien zur Thera-

bei Infektionen zwischen dem Tag 3 und Tag 10 abfielen auf eine Sensibilitätsrate von 80 %, wenn die Infektion nach 30 Tagen oder mehr im Krankenhaus erworben wurde.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Amikacin (BIKLIN) und Gentamicin (REFOBACIN u. a.) wiesen in diesem Schweizer Universitätshospital über einen Zeitraum von fünf Jahren eine unverändert hohe antimikrobielle Aktivität gegenüber gramnegativen Erregern aus Blutkulturen auf. Dieses unterschied sich positiv gegenüber der zunehmenden Resistenz von Cephalosporinen und Fluorchinolonen gegenüber den isolierten Erregern.

HARBARTH, S. et al.
Clin. Med. Microbiol. Infect. 1998; 4: 199-204

Erstmals hochresistente Pneumokokken in Großbritannien isoliert

Aus dem Londoner Antibiotika-Referenzlabor des zentralen Gesundheitswesens in Großbritannien wird über zwei Pneumokokken-Isolate mit hoher Resistenz gegenüber Betalaktamen berichtet. Ein Erreger wurde aus dem Sputum einer 50 Jahre alten Frau und der zweite Erreger aus dem Ohr-Abstrich bei einem zwei Jahre alten Mädchen isoliert. Beide Pneumokokken gehörten zur Serumgruppe 23. Die minimalen Hemmkonzentrationen gegenüber Penicillin (div. Präparate), Ampicillin (BINOTAL u. a.) sowie Cefotaxim (CLAFORAN) dieser Isolate lagen bei 8 mg/l; die entsprechenden MHK-Werte gegenüber Ceftriaxon (ROCEPHIN) und Meropenem (MERONEM) wurden mit 6 bzw. 1-2 mg/l bestimmt. Dieses sind insbesondere gegenüber Penicillin die höchsten MHK-Werte, die bisher in Großbritannien beobachtet wurden; die höchsten MHK-Werte wurden bisher mit 2 und 4 mg/l publiziert. Die Autoren äußern die Befürchtung, daß derartige Stämme auch mit einer hohen Dosis von Betalaktamantibiotika nicht mehr wirksam behandelt werden können. Insbesondere bei Pneumokokken-Meningitiden müssen derartige hochresistente Stämme therapeutisch berücksichtigt werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Offensichtlich ist es zu einer Ausbreitung des Pneumokokkenserotypes 23 mit hoher Resistenz, wie er schon in Ungarn und Polen beschrieben worden war, auch nach Großbritannien gekommen. Eine sorgfältige epidemiologische Kontrolle dieser Stämme ist notwendig. Therapeutisch muß bei schweren Krankheitsbildern, wie z. B. der Meningitis, eine derartige ungünstige Resistenzsituation vermehrt berücksichtigt werden.

JOHNSON, A.P. et al.
J. Antimicrob. Chemother. 1998; 42: 115-16

Fragen zu wichtigen Infektionen (28)

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

9. Was ist die beste Behandlung einer CMV-Erkrankung?

Die entscheidende Frage vor jeder Therapie ist die Differenzierung zwischen einer CMV-Infektion und einer CMV-Erkrankung. Da die Übergänge fließend sind, werden zwei unterschiedliche Therapiemodalitäten unterschieden: (1) die präemptive Behandlung stellt eine Art frühe Therapie oder Prophylaxe dar und wird dann initiiert, wenn noch vor Auftreten von klinischen Symptomen Hinweise auf eine CMV-Replikation (mittels Kultur, Antigen-test) gefunden wird. Eine manifeste CMV-Erkrankung sollte so rasch wie möglich mit antiviralen Substanzen behandelt werden. Mittel der Wahl ist Ganciclovir (CYMEVEN), ein DNA-Polymerase-Inhibitor, das in einer Dosis von 5 mg/kg Tag für 2 - 3 Wochen verabreicht wird. Nebenwirkungen betreffen vor allen Dingen das Knochenmark; es kommt zu Neutropenien. Alternativ kann Foscarnet (FOSCAVIR) gegeben werden, das ebenfalls über eine DNA-Polymerase-Hemmung die Replikation von CMV hemmt. Bekannt sind nephrotoxische Reaktionen als unerwünschte Arzneimittelwirkung.

Die Bedeutung von CMV-Hyperimmunglobulin für die Therapie von CMV-Erkrankungen ist bisher noch nicht hinreichend untersucht worden. Einige Zentren verabreichen 100 mg/kg jeden 2. Tag für 14 Tage bei besonders schweren, disseminierten CMV-Erkrankungen.

10. Was ist die beste Prophylaxe?

Aufgrund der hohen Inzidenz von CMV-Infektionen, der damit verbundenen Immunalterationen mit erhöhter Gefahr sekundärer Infektionen sowie der CMV-assoziierten Letalität ist eine wirksame Prophylaxe wünschenswert. Aufgrund des heterogenen Patientengutes, der häufig zu kleinen Fallzahlen in klinischen Studien und der unterschiedlichen immunsuppressiven Behandlungen, gibt es keine allgemein akzeptierten Prophylaxestandards. Drei Strategien werden unterschieden: (1) Risikominimierung, (2) immunologischer Schutz und (3) antivirale Prophylaxe.

(1) Risikominimierung beinhaltet die geeignete Spenderauswahl (CMV-negativer Spender und Empfänger) bzw. Auswahl nicht kontaminierter Blutprodukte. Insbesondere der Mangel an Spendern begrenzt die Wirksamkeit dieses Vefahrens.

(2) Die Etablierung eines immunologischen Schutzes durch aktive Immunisierung befindet sich noch im experimentellen Stadium. Mit einigen Impfstoffen konnte zwar die Schwere von CMV-Erkrankungen vermindert werden, nicht jedoch die Häufigkeit von CMV-Infektionen und die Infektion mit anderen CM-Viren. Die prophylaktische Gabe von Hyperimmunglobulinen ist bei einigen Organtransplantierten mäßig effektiv, jedoch ausgesprochen kostenintensiv.

(3) Die Kurzzeitprophylaxe mit Ganciclovir über 2 bis 4 Wochen zur Verhinderung einer primären Infektion war nicht effektiv, während eine Langzeitgabe über 100 Tage (oder 2 Wochen Ganciclovir, gefolgt von 10 Wochen Aciclovir (ZOVIRAX)) die Häufigkeit von CMV-Erkrankungen bei unterschiedlichen Organtransplantationen reduzieren konnte. Eine Alternative stellt die orale Gabe von Ganciclovir dar.

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

Antibiotika-Resistenz - was können wir tun?

Weltweit ist die ansteigende Resistenz gegenüber den verfügbaren Antibiotika ein zunehmendes Problem. Zwar ist diese Entwicklung vorwiegend in bestimmten Bereichen des Krankenhauses ausgeprägt, jedoch sind auch bei Erregern von ambulanten erworbenen Infektionen - z. B. Pneumokokken - zunehmend Resistenzentwicklungen zu beobachten. Besonders beunruhigend ist dabei, daß einige Bakterien, wie z. B. Pneumokokken, Gene aufweisen, die nicht nur gegen Penicillin eine Resistenz vermitteln, sondern auch gegenüber anderen Betalaktamantibiotika, Chloramphenicol (PARAXIN

u. a.), Makroliden, Trimethoprim, Sulfonamiden und Tetracyklinen. Viele Faktoren in der Entwicklung dieser beunruhigenden Resistenzen werden unzureichend verstanden. So ist es bisher nicht eindeutig geklärt, ob der Antibiotikaverbrauch mit einer verminderten Sensibilität der Erreger in Verbindung steht. Die Entwicklung von neuen antimikrobiell wirksamen Substanzen wird dem geschilderten Resistenzproblem nicht gerecht. Seit der Entwicklung und Einführung von Nalidixinsäure (nicht mehr im Handel; Vorläufer der Fluorchinolone) im Jahre 1962 sind keine völlig neuartigen Antibiotika zur systemischen Anwendung mehr entwickelt und zugelassen worden. Da auch in absehbarer Zukunft keine wesentlich neuen

Substanzgruppen erkennbar sind, sollten Strategien entwickelt werden, die derzeit verfügbaren Antibiotika wirksamer, rationaler und im Hinblick auf eine mögliche Resistenzentwicklung sorgfältiger einzusetzen. Die sogenannte Brockham-Gruppe - bestehend aus angloamerikanischen und schwedischen Experten - ist der Auffassung, daß die sorgfältige Analyse von klinischen Studien und die Verknüpfung von klinischen und bakteriologischen Daten aus größeren Datenbanken weiterführende Hinweise zur Bekämpfung der Resistenzentwicklung geben könnten. Die Gruppe empfiehlt folgende Strategien:

1. Schaffung von Evolutionsmodellen für die Entwicklung der antimikrobiellen Resistenz,
2. Forschung bezüglich der Ausbreitung und Persistenz von resistenten Stämmen,
3. Verbesserung der Analyse von klinischen Studien,
4. Verknüpfung zwischen Antibiotikaverschreibung und Parametern aus der klinischen Datenbank,
5. Forschung zur Entwicklung völlig neuer Antibiotikaklassen unter Berücksichtigung des bakteriellen Genoms, der Rezeptorforschung und der kombinatorischen Chemie,
6. die bedrohliche Resistenzentwicklung macht ein koordiniertes Vorgehen dringend erforderlich und die Zusammenarbeit zwischen Klinikern, Mikrobiologen, Pharmakologen, Behörden, pharmazeutischen Unternehmen, Versicherungsgesellschaften, Krankenkassen und betroffenen Patienten ist zwingend notwendig.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die bedrohliche weltweite Resistenzentwicklung sollte mit modernen technischen und molekularbiologischen Möglichkeiten analysiert und wichtige Problemkreise sollten koordiniert angegangen werden. Da zur Zeit und in absehbarer Zukunft wahrscheinlich keine wirklich neuen Antibiotikaklassen eingeführt werden, muß insbesondere das derzeit verfügbare antibakterielle Substanzreservoir sinnvoller und rationaler genutzt werden.

BAX, R.P. et al.
Nature Medicine 1998; 4: 545-46

Pharmakodynamische Analyse der Resistenzentwicklung von Erregern schwerer respiratorischer Infektionen

Infektionen der tiefen Atemwege im Rahmen einer Intensivbehandlung gelten als schwierig zu behandeln und sind insbesondere unter einer Beatmung häufig mit einer

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

Resistenzentwicklung der nachgewiesenen Erreger verbunden. Die Arbeitsgruppe um J. Schentag aus Buffalo in den USA bemüht sich seit vielen Jahren, pharmakodynamische Parameter zur Optimierung der antibakteriellen Therapie zu evaluieren. In einer neueren Analyse wurden 107 akut erkrankte Patienten mit Infektionen der tiefen Atemwege aus vier unterschiedlichen prospektiven klinischen Studien analysiert. Diese Patienten waren zumeist beatmet und erhielten fünf unterschiedliche Antibiotika bzw. Antibiotika-Kombinationen. Bei ihnen konnten insgesamt 128 Erreger nachgewiesen werden. Die pharmakokinetischen Daten wurden auf der Basis von fortlaufenden Serumkonzentrationsmessungen berechnet, die mikrobiologischen Parameter wurden auf der Basis von täglichen Tracheal-aspiraten bewertet. Diese Arbeitsgruppe favorisiert besonders den Quotienten aus Fläche unter der Konzentrationskurve (AUC) und der minimalen Hemmkonzentration (MIC), der bei einem Verhältnis von über 125 in mehreren Studien statistisch günstige klinische Ergebnisse gezeigt hatte. Es wurde in der vorliegenden Analyse die gleiche Formel eingesetzt, um den Zusammenhang zu einer möglichen Resistenzentwicklung unter der Therapie zu beschreiben. 32 der 128 untersuchten Erreger (25 %) entwickelten eine Resistenz während der Behandlung. Es zeigte sich wiederum, daß der Quotient aus AUC_{0-24}/MIC ein signifikanter Prädiktor hinsichtlich der Resistenzentwicklung war. Bei einem Quotienten unter 100 entwickelte die Mehrzahl der primär sensiblen Keime Resistenzen während der Therapie. Hiervon besonders betroffen waren Keime wie *Pseudomonas*

aeruginosa und Enterobakterien, die Beta-laktamasen vom Typ I bilden wie *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter Spezies*, *Morganella morganii* und *Proteus vulgaris*. Bei dieser Bakteriengruppe hatte auch der AUC/MIC -Quotient einen geringen prädiktiven Wert; erst in Kombination mit anderen Substanzen wurde eine deutlich verminderte Resistenzrate gesehen. Dieses Phänomen wurde von den Autoren ebenfalls auf einen in der Kombination höheren Quotienten von AUC_{0-24}/MIC über 100 zurückgeführt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Resistenzentwicklung primär sensibler Keime bei Patienten mit Infektionen der tiefen Atemwege auf der Intensivstation ist insbesondere bei Keimen wie *Pseudomonas aeruginosa* und Enterobakterien, die Beta-laktamasen vom Typ I bilden, kein seltenes Phänomen. Die pharmakodynamischen Parameter - Fläche unter der Kurve über 24 Stunden (AUC_{0-24}) zu den minimalen Hemmkonzentrationen (MIC) des individuellen Erregers - beschreiben bei einem rechnerischen Wert von unter 100 relativ zuverlässig die Resistenzentwicklung des individuellen Keims. Eine höhere Dosierung oder auch eine Kombination von zwei sich sinnvoll ergänzenden Antibiotika mit Erhöhung dieses Faktors auf über 100, können sehr wahrscheinlich die Resistenzentwicklung unter der Therapie vermindern.

THOMAS, J.K. et al.
Antimicrob. Agents Chemother. 1998; 42: 521-27

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

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.