

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Januar/Februar 2000 – 21. Jahrg.

## Übersicht

### Therapie bakterieller Infektionen des männlichen Urogenitaltraktes: Urethritis, Prostatitis und Epididymitis

Die Infektionen des männlichen Urogenitaltraktes sind überwiegend sexuell übertragbare Krankheiten. Die häufigsten Erreger sind *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* und Mykoplasmen - überwiegend *Mycoplasma genitalium*. Insbesondere die Inzidenz der nicht-gonorrhoeischen Urethritis hat in den letzten zehn Jahren deutlich zugenommen, obwohl effektive Möglichkeiten für Diagnostik und Therapie zur Verfügung stehen.

#### Urethritis

Die Urethritis stellt sich klinisch als eine Entzündung der vorderen Urethra mit mukoidem oder purulentem Ausfluss sowie Dysurie dar. Bei Männern bis zum 35. Lebensjahr sind *C. trachomatis* (25-40 %) und *N. gonorrhoeae* (20 %) die häufigsten Erreger. Die Diagnose kann klinisch gestellt werden. Bei purulentem Ausfluss liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Beteiligung von *N. gonorrhoeae* vor; Koinfektionen mit Chlamydien sind jedoch sehr häufig. Die Diagnose sollte nach Möglichkeit mikroskopisch (mehr als fünf Granulozyten pro Gesichtsfeld) und bakteriologisch bzw. serologisch - bei *C. trachomatis* - bestätigt werden. Bei beschwerdefreien Patienten ist die serologische Diagnostik wenig empfindlich, so dass bei diesen Patienten die PCR aus dem Harn vorzuziehen ist.

Als Komplikation der Chlamydienurethritis kann eine Epididymitis auftreten, demgegenüber sind die häufigsten Komplikationen der Gonokokkenurethritis die hämatogene Streuung, Harnröhrenstrikturen oder auch die Epididymitis.

Mykoplasmen wie *M. genitalium* und *M. hominis* treten überwiegend im Rahmen von Mischinfektionen zusammen mit Chlamydien und Gonokokken auf. Da jedoch keine verlässlichen Routinetests zum Nachweis dieser Spezies zur Verfügung stehen, beschränkt sich der Nachweis dieser Erreger auf klinische Studien.

Auch *Haemophilus spp.* wurde in einigen Studien bei Urethritis in unterschiedlicher Häufigkeit nachgewiesen.

#### Therapie der Urethritis

In einer französischen multizentrischen Studie wurde die Wirksamkeit von Antibiotika zur kalkulierten Therapie der Urethritis anhand der Häufigkeit der verschiedenen Erreger und deren Empfindlichkeitstestung analysiert. Aus dieser Untersuchung ergab sich eine Erfolgswahrscheinlichkeit für Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) und Ofloxacin (TARIVID) um 90 %, für Erythromycin (ERYTHROCIN u. a.) um 50 % für die Therapie der Urethritis bei unbekanntem Erreger. Jedoch waren in dieser Studie die neueren Fluorchinolone und Makrolide nicht eingeschlossen.<sup>1</sup>

Problematisch ist die Resistenzsituation von Gonokokken gegenüber Doxycyclin (28 % resistent) und Amoxicillin (14 % resi-

stent), die mit Berichten über zunehmende Penicillinase-produzierende Gonokokkenstämme einhergeht. Daher wird von einigen Autoren der Einsatz von Ampicillin in Kombination mit Sulbactam (UNACID) empfohlen. Auch Cephalosporine wie Ceftriaxon (ROCEPHIN) oder Cefixim (CEPHORAL u. a.) stellen bisher eine zuverlässig wirksame Alternative dar.

Die durch Chlamydien verursachte Urethritis kann neben Doxycyclin auch mit Fluorchinolonen gut behandelt werden. Ofloxacin ist hierbei von den derzeit verfügbaren Chinolonen eines der wirksamsten und zudem bei dieser Indikation gut untersucht. Die minimale Hemmkonzentration (MHK<sub>50</sub>) von Sparfloxacin (ZAGAM) ist zwar rund zwei Größenordnungen niedriger als diejenige von Ofloxacin, jedoch ist Sparfloxacin in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen. Auch die Makrolide Clarithromycin (KLACID) und

## Inhalt

# 1/2000

|   |           |
|---|-----------|
| Übersicht<br>– Therapie von Urogenitalinfektionen beim Mann   | Seite 1–3 |
| Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (31)<br>– Pankreatitis   | Seite 3   |
| Neueinführung<br>– Lamivudin bei Hepatitis B  | Seite 4   |
| Akute Bronchitis<br>– Antibiotika sinnvoll?   | Seite 4–5 |
| Atemwegsinfektionen<br>– Exazerbation der COPD: Moxifloxacin versus Clarithromycin<br>– Sequenztherapie bei Pneumonien<br>– Sequenztherapie bei Kindern | Seite 5–6 |
| Vakzination<br>– Mehr Influenza - Vakzination notwendig<br>– Pneumokokken - Vakzination wirksam bei Risikogruppen                                       | Seite 6   |
| Interaktionen mit Antiinfektiva (1) - neue Serie<br>– Azole   | Seite 6–7 |
| Leserbrief<br>– Pharmapolitik<br>– Rücknahme der Zulassungsanträge für Clinafloxacin  | Seite 7   |
| Unverträglichkeitsreaktionen<br>– Chinolon-induzierte Tendopathien  | Seite 7–8 |
|   | Seite 8   |

Azithromycin (ZITHROMAX) sind gut gegen Chlamydien wirksam. Azithromycin bietet den Vorteil der langen Gewebepersistenz, so dass mit einer einmaligen Dosis von 1 g per os bei hoher Akzeptanz durch die Patienten ähnlich gute Therapieerfolge wie unter einer einwöchigen Gabe von Tetrazyklinen erzielt wurden.<sup>2</sup> Nach der abgeschlossenen Therapie sollte der Behandlungserfolg klinisch in einer Nachuntersuchung überprüft werden. (Tab. 1/2).

**Epididymitis**

Die Epididymitis ist eine häufige Komplikation der Urethritis beim Mann. Da sie zu Sterilität führen kann, sollte sie rasch behandelt werden. (Tab. 3).

Bei Patienten unter 35 Jahren entsprechen die nachgewiesenen Keime überwiegend den Erregern, die bei der Urethritis gefunden werden. Daher werden diese Patienten bei Epididymitis üblicherweise einmal mit Ceftriaxon und zusätzlich über 10-21 Tage mit zweimal täglich 100 mg Doxycyclin behandelt. Alternativ kommt Ofloxacin in Betracht (zweimal täglich 200-300 mg über 10-21 Tage).

Bei älteren Patienten sind Enterobacteriaceae häufiger. Wegen der Resistenzsituation sind Fluorchinolone wie Ciprofloxacin (CIPROBAY) oder Ofloxacin den Kombinationen von Aminopenicillinen mit einem  $\beta$ -Laktamaseinhibitor vorzuziehen.

**Prostatitis**

Die akute Prostatitis zeigt sich klinisch mit ausgeprägtem Krankheitsgefühl, hohem Fieber, Schüttelfrost, Myalgien und Schmerzen im Rücken oder Perinealbereich. Miktionsstörungen treten erst nach einigen Tagen auf. Die Palpation der Prostata zeigt eine überwärmte und schmerzhaft geschwollene Drüse, die verhärtet sein kann.

Material für die mikrobiologische Diagnostik sollte nicht durch die - sehr schmerzhafte - Massage der Prostata gewonnen werden, da es hierbei zur Bakteriämie kommen kann. Statt dessen sollte Spontanurin kultiviert werden. Bei etwa 80 % der Patienten ist *E. coli* in Reinkultur nachweisbar.<sup>3</sup>

Schwerkranke Patienten bedürfen der stationären Behandlung und werden zumeist kombiniert mit Penicillinen und Aminoglykosiden behandelt. Alternativ kommen auch Fluorchinolone in Frage, die in der Prostata hohe Konzentrationen erreichen. Unterstützend sind Analgetika und eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sinnvoll, auch ein weicher Stuhl ist anzustreben.<sup>4</sup>

Bei Patienten unter 35 Jahren wird die akute Prostatitis häufig durch Gonokokken und durch Chlamydien hervorgerufen. Daher sollten diese Patienten mit Ofloxacin (initial 400 mg, dann zweimal tägl. 200-400 mg über mindestens sieben Tage per os) behandelt werden. (Tab. 3)

Als **Komplikationen** der akuten Prostatitis kann es zu Pyelonephritis und Sepsis kommen; selten zur Entwicklung eines Prostata-Abszesses. Prostata-Abszesse erfordern neben einer geeigneten antiinfektiven Therapie eine zusätzliche Drainage. Eine weitere seltene Komplikation ist die chronische Prostatitis, die auch ohne vorhergehende akute Prostatitis auftreten kann. Sie geht mit diffusen Unterleibsschmerzen und rezidivierenden Bakteriurien einher, bei denen sich überwiegend Enterobacteriaceae nachweisen lassen.

Zur Therapie der chronischen Prostatitis gibt es keine kontrollierten Studien. Trimethoprim-Sulfamethoxazol (div. Warenzeichen) führt auch nach dreimonatiger Behandlung zu einer Erfolgsrate von nur 30-40%. Die Behandlung mit Ciprofloxacin über zwei bis vier Wochen erbrachte hier mit Heilungsraten über 50% Fortschritte. Diese Daten basieren auf zwei Studien einer Arbeitsgruppe mit jeweils weniger als 20 Patienten, die jedoch mehr als zu drei Jahre im Verlauf beobachtet wurden.<sup>5,6</sup>

Die Bedeutung von Chlamydien und Mykoplasmen bei der chronischen „nicht-infektiösen Prostatitis“ wird derzeit noch kontrovers diskutiert; die Zahl der Übersichtsartikel über die Prostatitis übersteigt die Zahl der publizierten klinischen Studien bei weitem.

Tabelle 1: Kalkulierte Therapie der Urethritis (modifiziert nach 7 und 8)

| Klinik                 | Erregerspektrum  | Behandlung pro Tag   |
|------------------------|--|--|
| Eitriger Ausfluss      | <i>N. gonorrhoeae</i> (20-50 %)+<br>Koinfektion mit Chlamydien(30 %)   | Ceftriaxon 125-250 mg i.m. oder Cefixim 400 mg p.o. einmalig<br>oder<br>Ofloxacin 400 mg p.o. * oder Ciprofloxacin 500 mg p.o. einmalig *<br><b>plus</b><br>Doxycyclin zweimal 100 mg für sieben Tage oder Azithromycin 1g p.o. einmalig |
| Kein eitriger Ausfluss | <i>C. trachomatis</i> (40%)<br>Mykoplasmen ( <i>Ureaplasma urealyticum</i> ,<br><i>M. genitalium</i> )<br><i>H. influenzae</i> | Doxycyclin zweimal 100 mg für sieben Tage  |

\* Wurde die Infektion in Asien erworben, sollten wegen der dortigen Resistenzsituation keine Fluorchinolone eingesetzt werden

Tabelle 2: Therapie der Urethritis bei bekanntem Erreger (modifiziert nach 7 und 8)

| Erreger  | Behandlung pro Tag   |
|--|--|
| <i>N. gonorrhoeae</i><br>(Chlamydien mitbehandeln !)                 | Ceftriaxon 125-250 mg i.m. oder Cefixim 400 mg p.o. einmalig<br>oder<br>Ofloxacin 400 mg p.o. * oder Ciprofloxacin 500 mg p.o. einmalig *<br><b>plus</b><br>Doxycyclin zweimal 100 mg für sieben Tage oder Azithromycin 1g p.o. einmalig |
| <i>C. trachomatis</i> (40%)  | Doxycyclin zweimal 100 mg für sieben Tage oder Azithromycin 1g p.o. einmalig<br><b>alternativ</b><br>Ofloxacin zweimal 500 mg für sieben Tage oder Erythromycinbase viermal 500 mg für sieben Tage                                       |
| Mykoplasmen ( <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>M. genitalium</i> ) | Doxycyclin zweimal 100 mg für sieben Tage  |
| <i>H. influenzae</i>   | Ceftriaxon 125-250 mg i.m. oder Cefixim 400 mg p.o. einmalig<br>oder<br>Ofloxacin 400 mg p.o. oder Ciprofloxacin 500 mg p.o. einmalig  |

\* Wurde die Infektion in Asien erworben, sollten wegen der dortigen Resistenzsituation keine Fluorchinolone eingesetzt werden

**ZUSAMMENFASSUNG:** Zur empirischen Therapie der purulenten Urethritis sind insbesondere Fluorchinolone wie Ofloxacin (TARIVID) oder Cephalosporine wie Ceftriaxon (ROCEPHIN) oder Cefixim (CEPHORAL u. a.) geeignet. Der Vorteil des Chinolons liegt in der gleichzeitigen Wirksamkeit gegen Chlamydien, mit denen häufig eine Koinfektion vorliegt. Die Resistenzrate der Gonokokken gegenüber den Fluorchinolonen nimmt jedoch zu. Cephalosporinresistenz ist bei Gonokokken zur Zeit noch sehr selten, jedoch werden Chlamydien durch Cephalosporine nicht erfasst. Die nicht-purulente Urethritis wird überwiegend durch Chlamydien und Mykoplasmen hervorgerufen und lässt sich zuverlässig mit Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) behandeln. Die Epididymitis wird als Komplikation der Urethritis meist durch dieselben Erreger verursacht und entsprechend behandelt. Demgegenüber wird die akute Prostatitis überwiegend durch Darmbakterien, allen voran E. coli, ausgelöst und in schweren Fällen parenteral mit Kombinationen von Penicillinen und Aminoglykosiden oder mit Fluorchinolonen behandelt. Die Therapie der chronischen Prostatitis ist bei schlechter Datenlage nach wie vor eine therapeutische Herausforderung wegen einer hohen Zahl von Rezidiven.

1. JOLY-GUILLOU, M.L. et al. Presse Med. 1996; 25: 342-348
2. CARLIN, E.M. & BARTON, S.E. Int. J. STD. AIDS 1996; 7: 185-189
3. ARAKAWA, S. et al. Int. J. Antimicrob. Agents. 1999; 11: 201-203
4. SCHAEFFER, A.J. Int. J. Antimicrob. Agents. 1999; 11: 205-211
5. WEIDNER, W. & SCHIEFER, H.G. Infection 1991; 19 Suppl 3: S. 165-166
6. WEIDNER, W. et al. Am. J. Med. 1987; 82: 280-283
7. JOLY-GUILLOU, M.L. & LASRY, S. Drugs 1999; 57: 743-50
8. GILBERT, D.N et al. The Sanford guide of antimicrobial therapy 1999, Antimicrobial Therapy, Inc., Vienna, VA; 1999

## Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (31)

### Akute Pankreatitis

**Kasuistik:** Der Hausarzt wird am späten Abend zu einem 68 Jahre alten Patienten in die Wohnung gerufen, der seit vier Stunden akut erkrankt ist mit plötzlich einsetzenden, gürtelförmig in den Rücken ausstrahlenden Oberbauchschmerzen, verbunden mit Übelkeit, Erbrechen und hohem Fieber bis 39,8°C. Die Angehörigen des Patienten berichten über einen erheblichen Alkoholgenuß in den letzten 24 Stunden bei zusätzlich auch sehr fetter Nahrungsaufnahme. Die körperliche Untersuchung ergibt einen deutlichen Meteorismus, einen Druckschmerz im linken Oberbauch, eine abgeschwächte Peristaltik sowie eine Tachykardie mit niedrigen Blutdruckwerten um 100/60 mmHg.

**Diagnose:** Die Anamnese, die Symptomatik und die klinischen Befunde deuten auf eine akute Pankreatitis hin. Der Patient wird sofort in die Klinik eingewiesen. Laborchemisch finden sich eine Leukozytose von 30000 /µl mit Linksverschiebung im Differentialblutbild sowie deutlich erhöhte Pankreasfunktionswerte. Im Computertomogramm des Oberbauches stellt sich eine nekrotisierende Pankreatitis dar.

**Pathogenese:** Hinsichtlich der komplexen pathophysiologischen Faktoren und Mechanismen, die bei der Auslösung und auch für den weiteren Verlauf der schweren akuten Pankreatitis beim Menschen eine Rolle spielen, gibt es keine klaren Erkenntnisse. Zwar ist es mittlerweile allgemein akzeptiert, dass die „Autodigestion“ der Bauchspeicheldrüse durch unphysiologische intrapancreatische Aktivierung der dort gebildeten Verdauungsenzyme pathophysiologisch gesehen das Endstadium in der Pathogenese dieser Erkrankung ist, doch die hierfür verantwortlichen wichtigen initialen Mechanismen sind noch weitgehend unbekannt. Als häufigste Ursachen bei der Auslösung einer Pankreatitis finden sich Gallenwegserkrankungen (40-50 %), Alkoholismus (30-40 %) und neben seltenen Ursachen wie Hyperlipoproteinämie, Hyperkalzämie oder nach einer ERCP in 10-20 % idiopathische Formen. Während die häufige (ca. 80 %) ödematös-interstitielle Verlaufsform mit einer Gesamtlethalität von 0-2 % klinisch keine wesentlichen Probleme aufwirft, stellt die seltenere (ca. 20 %) hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis mit einer Letalität von immer noch 20-30 % eine große therapeutische Herausforderung dar.

**Therapie:** Die Basistherapie der schweren nekrotisierenden akuten Pankreatitis besteht in der intensivmedizinischen Überwachung und Betreuung, der oralen Nahrungskarenz, einer Magenverweilsonde, einer ausreichenden parenteralen Volumensubstitution, einer Schmerztherapie, einer Streßulcusprophylaxe, einer low-dose-Heparinisierung sowie auch einer Antibiotikatherapie bzw. -prophylaxe. Es wird von einer Infektionsrate der Pankreasnekrose zwischen 40 und 70 % ausgegangen. Die vorwiegenden Erreger sind E. coli, S. aureus, P. aeruginosa, Klebsiellen, Proteus Spezies und Enterokokken. Es werden vorwiegend pankreasgängige Substanzen empfohlen mit breitem Spektrum, welche auch anaerobe Keime erfassen sollten. Dementsprechend kommen Carbapeneme, Mezlocillin (BAYPEN) oder Piperacillin (PIPRI) in Betracht; die zuletzt genannten Antibiotika sollten mit Betalaktamaseinhibitoren oder anaerob wirkenden Substanzen wie Metronidazol (CLONT u.a.) kombiniert werden. Die Dauer der antibiotischen Therapie richtet sich nach dem klinischen Verlauf, allgemein werden zehn bis 14 Tage empfohlen. LÖSER, C. und FÖLSCH, U.R. Internist 1999; 40: 1257-65

Tabelle 3: Kalkulierte Therapie der Epididymitis und Prostatitis (modifiziert nach 7 und 8)

|                        | Alter          | Erregerspektrum                                     | Behandlung pro Tag  |
|------------------------|----------------|---|---|
| Epididymitis           | Unter 35 Jahre | N. gonorrhoeae<br>Chlamydien                        | Ceftriaxon 125-250 mg i.m. plus Doxycyclin zweimal 100 mg für sieben Tage<br><b>oder</b><br>Ofloxacin 300 mg p.o. über zehn Tage *  |
|                        | Über 35 Jahre  | Enterobacteriaceae<br>E.coli                        | Ofloxacin zweimal 200 mg i.v./p.o. oder Ciprofloxacin zweimal 400 mg i.v. /500 mg p.o. für 10-14 Tage<br><b>alternativ</b><br>Ampicillin/Sulbactam viermal 3 g i.v.; Ceftriaxon 2g/die i.v für 10-14 Tage                             |
| Prostatitis            | Unter 35 Jahre | N. gonorrhoeae<br>Chlamydien                        | Ofloxacin initial 400 mg, dann zweimal 300 mg p.o. für mindestens sieben Tage (bis sechs Wochen)  |
|                        | Über 35 Jahre  | Enterobacteriaceae<br>E.coli                        | Mezlocillin + Gentamicin<br><b>alternativ</b><br>Ofloxacin 2x 200 mg i.v./p.o. oder Ciprofloxacin 2x 400 mg i.v. /500 mg p.o. für 10-14 Tage<br><b>alternativ</b><br>Trimethoprim/Sulfamethoxazol „forte“ zweimal tägl für 10-14 Tage |
| chronische Prostatitis |                | Enterobacteriaceae<br>Enterokokken<br>P. aeruginosa | Ofloxacin zweimal 200-400 mg p.o. für sechs Wochen oder Ciprofloxacin zweimal 500 mg p.o. für vier Wochen<br><b>alternativ</b><br>Trimethoprim/Sulfamethoxazol „forte“ zweimal tägl für 1-3 Monate                                    |

\* Wurde die Infektion in Asien erworben, sollten wegen der dortigen Resistenzsituation keine Fluorchinolone eingesetzt werden

## Neueinführung

### Lamivudin zur Therapie der Hepatitis B

Seit mehr als drei Jahren steht Lamivudin (EPIVIR) zur Therapie von HIV-infizierten Patienten zur Verfügung (vgl. ZCT 1996; 17:44 und ZCT 1998; 19: 42-43 oder [www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen](http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen)). Üblicherweise wird das Nukleosidanalogen bei Erwachsenen in einer Dosierung von zweimal täglich 150 mg in Kombination mit anderen HIV-wirksamen Chemotherapeutika verabreicht. Bei dieser Indikation hat es sich - nicht zuletzt aufgrund der guten Verträglichkeit - bewährt und ist heute als ein Standardtherapeutikum anzusehen.

### Aktivität gegen Hepatitis B Viren und pharmakokinetische Eigenschaften

Unter dem Handelsnamen ZEFFIX wird die Substanz nun für eine andere Indikation auf den Markt gebracht: in einer täglichen Dosierung von 100 mg ist es angezeigt zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis B und einer nachweisbaren Virus-Replikation mit einer dekompensierten Lebererkrankung oder mit einer histologisch nachgewiesenen aktiven Leberentzündung und/oder Fibrose. Pharmakologische Grundlage für diese Indikation ist die ausgeprägte in vitro Aktivität der Substanz gegen das Hepatitis B Virus. Es wird sowohl von infizierten als auch von nicht-infizierten Zellen zum Triphosphat metabolisiert, dem die eigentliche antivirale Aktivität durch Hemmung der DNA-Polymerase zukommt.<sup>1</sup>

Die pharmakokinetischen Eigenschaften des Arzneimittels erlauben die einmal tägliche orale Verabreichung: es wird zu etwa 80 % aus dem Magen-Darmtrakt resorbiert und mit einer Halbwertszeit von fünf bis sieben Stunden eliminiert. Die „intrazelluläre Halbwertszeit“ des Triphosphates ist länger (bis zu 19 Stunden). Aufgrund der ganz überwiegend renalen Elimination muß die Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz reduziert werden (vgl. [www.zct-berlin.de/niereninsuff/](http://www.zct-berlin.de/niereninsuff/)).<sup>1,2</sup>

### Klinische Erfahrungen

Die klinische Anwendung basiert auf der Auswertung serologischer und histologischer Daten, die hauptsächlich aus Studien mit einer Dauer von einem Jahr bei HBeAg-positiven Patienten mit kompensierter Lebererkrankung stammen. Über eine umfangreiche klinische Studie bei Patienten mit Hepatitis B hatten wir bereits früher berichtet (ZCT 1998; 19: 46-47). Diese Studie zeigte den Nutzen von Lamivudin im Vergleich zu Placebo - gab aber keine Antworten auf die Fragen, ob die positiven Wirkungen auch nach Absetzen des Medikamentes erhalten bleiben und wie die therapeutischen Möglichkeiten im direkten Vergleich mit Interferon alpha zu bewerten sind.<sup>2</sup>

In einer neueren Studie wurde die Überlegenheit des Virustatikums im direkten Vergleich mit Placebo bestätigt und es konnte gezeigt werden, daß die HBeAg Veränderungen nach Abschluß der einjährigen Therapie bei der Mehrzahl der Patienten 16 Wochen anhielt.<sup>4</sup>

### Verträglichkeit und Resistenzentwicklung

Die gute Verträglichkeit von Lamivudin zeigte sich in allen klinischen Studien. Die unerwünschten Symptome waren meist unspezifisch (Kopfschmerzen, Mattigkeit etc.) und unterschieden sich in ihrer Häufigkeit im allgemeinen nicht signifikant von der Häufigkeit derartiger Symptome in der Placebogruppe. Sie werden also offenbar eher durch die Erkrankung als durch das Medikament verursacht.

Die Empfindlichkeit der Viren kann unter der Therapie abnehmen, die klinische Bedeutung dieser Beobachtung lässt sich noch nicht abschließend beurteilen. Bei längerer Therapiedauer sind sogenannte YMDD-HBV-Mutanten (HBV Subpopulationen mit einer reduzierten Empfindlichkeit) nachgewiesen worden. Deren Häufigkeit nimmt mit der Dauer der Behandlung zu (etwa 20 % nach einem Jahr, etwa 50 % nach drei Jahren) und kann bei immunsupprimierten Patienten höher liegen. Diese Mutanten scheinen jedoch weniger vermehrungsfähig zu sein und kehren überwiegend innerhalb einiger Monate nach Ende der Behandlung zum Wildtyp-Status zurück.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Die orale Behandlung mit Lamivudin (ZEFFIX) in einer relativ niedrigen Dosis ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis B signifikant wirksamer als Placebo und stellt eine wichtige Alternative zur Therapie mit Interferon (ROFERON) dar. Lamivudin ist besser verträglich und kann oral verabreicht werden. Für eine Behandlung mit Interferon sprechen andererseits die kürzere Behandlungsdauer und das geringere Risiko für eine Resistenzentwicklung der Viren. Weitere klinische Studien werden es erlauben, den Stellenwert beider Behandlungsstrategien besser zu definieren.

1. JARVIS, B., FAULDS, D.  
Drugs 1999; 58: 101-141

2. JOHNSON, M.A. et al.  
Clin. Pharmacokinet. 1999; 36: 41-66

3. LAI et al.  
N. Engl. J. Med. 1998; 339: 61-68

4. DIENSTAG, J. L. et al.  
N. Engl. J. Med. 1999; 341: 1256-1263

## Akute Bronchitis

### Ist die Antibiotikatherapie der akuten Bronchitis sinnvoll?

Die antibiotische Therapie der akuten Bronchitis bei Patienten ohne wesentliche

Grunderkrankungen oder andere Risiken ist immer noch weit verbreitet. In einer Metaanalyse wurde diese Form der Behandlung untersucht. Insgesamt acht randomisierte Placebo-kontrollierte klinische Studien mit einer Antibiotikatherapie der akuten Bronchitis bei Patienten mit einem normalen Röntgenbild des Thorax und ohne Lungenvorerkrankungen wurden für diese Bewertung herangezogen. Insgesamt wurden 660 Patienten in diesen Studien behandelt. Die Therapie umfaßte Erythromycin (ERYTHROCIN u. a.), Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) sowie Trimethoprim/Sulfamethoxazol (BACTRIM u. a.). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungs- und den Placebogruppen, weder im Hinblick auf die Dauer eines purulenten Sputums (0,4 Tage kürzer unter Behandlung), Dauer des Hustens (0,5 Tage kürzer unter der Behandlung) oder Tage der Arbeitsunfähigkeit (0,3 Tage weniger unter antibiotischer Behandlung). Nur ein Gesamtscore der klinischen Symptome erbrachte einen Vorteil für die antibiotische Behandlung mit insgesamt einem halben Tag weniger Husten und Sputumproduktion.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Ergebnisse dieser Metaanalyse ergeben nur einen sehr geringen marginalen klinischen Vorteil der antibiotischen Behandlung der akuten Bronchitis bei sonst gesunden Patienten ohne Lungenvorerkrankungen. Auch wenn in den analysierten Studien nur ältere Substanzen bewertet wurden, sind diese gegen die wesentlichen bakteriellen Erreger der akuten Bronchitis durchaus aktiv. Da eine unnötige antibiotische Therapie auch zur Resistenzselektion beitragen kann, sollte bei Patienten ohne pulmonale oder extrapulmonale Risikofaktoren eine antibiotische Therapie der akuten Bronchitis nicht vorgenommen werden.

BENT, S. et al.  
Am. J. Med. 1999; 107: 62-67

### Akute Bronchitis in der Praxis – Antibiotika selten notwendig!

Die Resistenzentwicklung von Mikroorganismen hängt eng mit der Verschreibungshäufigkeit von Chemotherapeutika zusammen. In den Vereinigten Staaten werden 75 % der ambulant verordneten Chemotherapeutika wegen akuter Atemwegserkrankungen verschrieben. Auch bei Atemwegsinfektionen mit überwiegend viraler Genese werden häufig Antibiotika eingesetzt. Dies geschieht auch um eine Erwartungshaltung der Patienten zu befriedigen.

Eine Arbeitsgruppe aus Denver, USA untersuchte daher, ob mit einer Schulung von medizinischem Personal und Ärzten zusammen mit einer Aufklärungskampagne von Patienten ein verminderter Einsatz von Antibiotika erreicht werden konnte.

Hierzu wurde das Verschreibungsverhalten von Antibiotika prospektiv in drei verschiedenen Regionen mit 35.000 bis 47.000 Mitgliedern einer Krankenkasse untersucht. Die Daten wurden zunächst für die Monate November 1996 bis Februar 1997 (Kontrollperiode) und anschließend von November 1997 bis Februar 1998 (Studienperiode) erhoben. Vor der Studienperiode wurden in einer Region Fortbildungen für Ärzte und medizinisches Personal zur Therapie der akuten Bronchitis durchgeführt; zusätzlich wurde Informationsmaterial in den Praxen ausgelegt und den Patienten nach Hause geschickt (vollständige Intervention). In einer zweiten Region bestand die begrenzte Intervention im Auslegen von Patienteninformationen in Arztpraxen. In der Kontrollregion wurde keinerlei Aufklärung durchgeführt.

Die Regionen waren demographisch, nach der Prävalenz chronischer Erkrankungen und hinsichtlich der Verordnung von Chemotherapeutika gut vergleichbar. In der Studienperiode nahm die Verschreibung von Antibiotika bei akuter Bronchitis in der Region mit der vollständigen Intervention signifikant von 74 % auf 48 % ab. Auch im Vergleich mit den anderen Regionen wurden signifikant weniger Chemotherapeutika verschrieben. Keine Veränderung zeigte sich in den anderen beiden Regionen. Zwischen den Behandlungsgruppen gab es weder in der Häufigkeit von erneuten Arztbesuchen wegen akuter Bronchitis innerhalb von 30 Tagen noch in der Inzidenz von Pneumonien Unterschiede. Es gab auch keine Änderungen im Verschreibungsverhalten bei unkomplizierten Infektionen der oberen Atemwege und bei unkomplizierten Sinusitiden. In allen drei Regionen wurden während der Studienperiode signifikant häufiger Bronchodilatoren verschrieben als während der Kontrollperiode.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Erwachsenen mit unkomplizierter akuter Bronchitis kann durch die Aufklärung der Patienten sowie die Fortbildung von Ärzten und medizinischem Personal die Verschreibung von Antibiotika erheblich vermindert werden, ohne dass es zu häufigeren Komplikationen mit erneuten Arztbesuchen oder Pneumonien kommt.**

GONZALES, R. et al  
JAMA 1999; 281: 1512-1519

## Atemwegsinfektionen

### Moxifloxacin versus Clarithromycin bei der Exazerbation der chronischen Bronchitis

Die purulente Exazerbation der chronischen Bronchitis gilt heute als Indikation zur Antibiotikabehandlung, wenn der

Patient über zumindestens zwei von drei Symptomen wie Zunahme der Luftnot, vermehrtes Sputumvolumen und Sputumpurulenz klagt. Die führenden Erreger derartiger Exazerbationen sind *H. influenzae*, *S. pneumoniae* und *M. catarrhalis*; bei sehr fortgeschrittener Bronchitis mit entsprechenden Lungenfunktionseinschränkungen und häufigen Rezidiven, muß auch mit gramnegativen Erregern wie Klebsiellen oder *Pseudomonas aeruginosa* gerechnet werden. In den letzten Jahren ist eine vermehrte Resistenzproblematik bei den führenden Erregern der bronchitischen Exazerbation nachzuweisen. So produzieren *H. influenzae* bis zu 35 % Betalaktamasen und *M. catarrhalis* bildet dieses Enzym in über 90 %. Auch die Prävalenz von Penicillin-resistenten Pneumokokken beträgt weltweit bis zu 59 %. In Europa variiert diese Resistenzquote erheblich, so liegt diese Prävalenzrate bei 40 % in Spanien und 58 % in Ungarn, während sich in Deutschland oder Skandinavien die entsprechenden Zahlen bei unter 5 % bewegen. In einer multinationalen Doppelblind-Studie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer fünf-Tage-Therapie mit Moxifloxacin (AVALOX) 400 mg einmal täglich oral verglichen mit einer sieben-Tage-Therapie mit Clarithromycin (KLACID) 500 mg zweimal täglich oral bei 750 Patienten mit einer akuten Exazerbation ihrer chronischen Bronchitis. Insgesamt 322 Patienten in der Moxifloxacin-Gruppe und 327 Patienten in der Clarithromycin-Gruppe konnten abschließend bewertet werden. Eine Gesamtzahl von 342 Erregern wurde aus dem Sputum von 287 Patienten isoliert; die häufigsten Erreger waren *H. influenzae* (37 %), *S. pneumoniae* (31 %) und *M. catarrhalis* (18 %). Sieben Tage nach Behandlungsende wurde ein klinischer Erfolg in 89 % unter der Moxifloxacin-Behandlung und in 88 % mit der Clarithromycin-Therapie beobachtet. 21-28 Tage nach Behandlungsende lagen diese Zahlen im unverändert günstigen Bereich für beide Behandlungsgruppen. Nur bei der posttherapeutischen bakteriologischen Analyse sieben Tage nach Therapieende war ein Unterschied beider Behandlungsformen nachweisbar – eine erfolgreiche bakteriologische Eradikation bestand bei 77 % der Patienten mit einer Moxifloxacin-Behandlung, hingegen nur bei 62 % in der Clarithromycin-Gruppe. Die Verträglichkeit in beiden Behandlungsarmen war günstig; substanzbezogene Unverträglichkeitsreaktionen traten in der Moxifloxacin-Gruppe in 21,4 % und in der Vergleichsgruppe in 22,1 % auf. Führende Unverträglichkeitsreaktionen unter Moxifloxacin waren Übelkeit, Benommenheit und Diarrhöen; unter Clarithromycin waren es Übelkeit, Diarrhöen und Geschmacksstörungen. Phototoxische oder kardiale Unverträglichkeitsreaktionen wurden bei keinem Patienten beobachtet. Die Abbruchraten lagen für Moxifloxacin mit 6 % höher als für die Clarithromycin-Gruppe mit 4 %.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Das neue Fluorchinolon Moxifloxacin (AVALOX) erwies sich in dieser multinationalen doppelblinden randomisierten Therapiestudie bei der purulenten Exazerbation einer chronischen Bronchitis als gleich wirksam und verträglich in einer täglichen Einmaldosis von 400 mg über fünf Tage gegenüber einer sieben-tägigen Standardtherapie mit Clarithromycin (KLACID) in einer Dosis von zweimal 500 mg täglich. Bakteriologisch waren alle isolierten Erreger empfindlich gegenüber Moxifloxacin, während 49 Erreger in der Clarithromycin-Gruppe gegen diese Substanz resistent waren; auch die Persistenzrate bei *Haemophilus influenzae* mit 32,6 % gegenüber 2,3 % fiel ungünstig hoch für Clarithromycin aus.**

WILSON, R. et al.  
J. Antimicrob. Chemother. 1999; 44: 501-13

### Frühzeitige Sequenztherapie bei Pneumoniepatienten möglich

Die initiale Behandlung von hospitalisierten Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie besteht üblicherweise aus einer empirischen intravenösen Antibiotikagabe mit der Erfassung des gesamten in Betracht kommenden Erregerspektrums. Normalerweise kommt es innerhalb von drei Tagen unter der intravenösen Therapie zu einer deutlichen klinischen Besserung. In einer prospektiven Studie in Louisville (USA) wurden 200 konsekutive hospitalisierte Pneumoniepatienten analysiert, um den Anteil der Patienten zu bestimmen, der mit einem frühzeitigen Wechsel der Behandlung von der intravenösen zur oralen Antibiotikagabe versorgt und möglichst schnell entlassen werden konnte. Bei 133 Patienten (67 %) war ein Wechsel der iv-Therapie auf eine orale Gabe innerhalb der ersten drei Tage der Hospitalisierung möglich. Ein klinischer Mißerfolg wurde nur bei einem Patienten dokumentiert, der allerdings an einer schweren Grunderkrankung (Adenokarzinom des Kolons mit Metastasen) litt. Bei 88 Patienten (44 %) konnte nicht nur eine schnelle Sequenztherapie vorgenommen werden, sondern auch eine frühe Entlassung; die mittlere Dauer der Krankenhausbehandlung bei diesen Patienten betrug nur 3,4 Tage. Ein längerer Krankenhausaufenthalt war unter einer oralen Antibiotikagabe zumeist nur wegen weiterer diagnostischer Untersuchungen, sozialer Probleme oder anderer Grunderkrankungen notwendig. Bei allen Patienten wurde die Akzeptanz der Kurzzeitbehandlung im Krankenhaus erfragt, wobei 95 % der früh entlassenen Patienten mit der Hospitalbehandlung zufrieden waren.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser prospektiven Studie bei 200 unausgewählten konsekutiven Patienten mit einer**

**ambulant erworbenen Pneumonie konnte wiederum demonstriert werden, daß die Antibiotikatherapie bei vielen Patienten ohne besondere Probleme von der iv-Applikation auf die orale Gabe umgesetzt werden kann. Diese Sequenztherapie mit frühzeitiger oraler Gabe hatte keine negativen Auswirkungen auf das Behandlungsergebnis, verkürzte deutlich die Krankenhausaufenthaltsdauer und wurde von den Patienten mit Zufriedenheit akzeptiert.**

RAMIREZ, J.A. et al.  
Arch. Intern. Med. 1999; 159: 2449-54

### Antibiotische Sequenztherapie bei Kindern mit tiefen Atemwegsinfektionen

Während es bei Infektionen von Erwachsenen schon mehrere Studien zu der Effektivität einer antimikrobiellen Sequenztherapie gibt, war dies im pädiatrischen Bereich bisher unzureichend. In der vorliegenden Studie aus Belfast in Nordirland wurden 89 pädiatrische Patienten mit einem mittleren Lebensalter von drei Jahren nach der Krankenhausaufnahme wegen eines schweren Infektes der tiefen Atemwege zunächst mit Cefotaxim (CLAFORAN) bzw. Amoxicillin plus Clavulansäure (AUGMENTAN) intravenös behandelt. Bei 45 Patienten wurde nach klinischer Besserung von Husten, Sputumproduktion und Atembeschwerden sowie Entfieberung und Normalisierung des Blutbildes auf eine orale Therapie mit Cefixim (CEPHORAL) oder Amoxicillin plus Clavulansäure umgesetzt. 44 Patienten blieben in der Kontrollgruppe mit fortlaufender intravenöser Behandlung. Deutliche Unterschiede ergaben sich hinsichtlich des Aufenthaltes im Krankenhaus mit vier Tagen in der Sequenzbehandlungsgruppe versus acht Tage in der iv-Gruppe. In der Sequenzbehandlungsgruppe wurde die Dauer der iv-Therapie auf 1,7 Tage gesenkt, diese betrug in der Kontrollgruppe im Mittel 5,6 Tage. Die gesamten Krankenhauskosten konnten um 52 % in der Sequenzbehandlungsgruppe vermindert werden. In beiden Gruppen konnte kein therapeutischer Mißerfolg registriert werden. Auch waren die Unverträglichkeitsreaktionen in beiden Behandlungsarmen gleich verteilt, ein Abbruch wegen Nebenwirkungen war in keiner Gruppe notwendig. Alle Kinder in der Sequenzbehandlungsgruppe wurden über vier bis sechs Wochen nachbeobachtet und es konnten keine Infektionsrezidive festgestellt werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Aus den vorgelegten Ergebnissen läßt sich ableiten, daß eine kurzzeitige intravenöse Therapie bei Kindern mit schweren Infektionen der tiefen Atemwege mit schneller Umsetzung auf die orale Weiterbehandlung auch in der Klinik möglich ist. Diese Form der Sequenz-**

**behandlung führt zur schnelleren Entlassung der Kinder und senkt die Krankenhauskosten beträchtlich.**

AL-EIDAN, F. et al.  
J. Antimicrob. Chemother. 1999; 44: 709-15

## Vakzination

### Influenza-Vakzination in Deutschland nicht ausreichend

In einer Mitteilung vom 16.12.1999 weist das Robert-Koch-Institut in Berlin darauf hin, daß in Deutschland die Influenza-Impfung generell, besonders aber im Bereich der alten Bundesländer, zu wenig angenommen wird. Auf der Basis einer Telefonumfrage, an der 1190 Personen teilnahmen, stellte sich heraus, daß bis zum 22.11.1999 in Deutschland 18 % der Bevölkerung gegen Influenza geimpft waren. In den alten Bundesländern war diese Rate mit 15 % deutlich niedriger als in den neuen Bundesländern mit 32 %. Spezielle Risikogruppen wie z. B. chronisch Kranke und Menschen ab einem Alter von 60 Jahren waren in den neuen Bundesländern zu 40 % geimpft, in den alten Bundesländern jedoch nur zu 21 %. Die Zielgruppe mit einer relativ niedrigen Impftrate waren die Beschäftigten des medizinischen Bereichs mit vier von 60 (7 %) in den alten und zwei von 21 (10 %) Befragten in den neuen Bundesländern. Allerdings war nur 34 % des medizinischen Personals in den alten und 41 % in den neuen Bundesländern zu dieser Grippe-Saison eine Schutzimpfung angeboten worden.

Auf der Basis dieser unbefriedigenden Situation empfiehlt das Robert-Koch-Institut den Angehörigen der Risikogruppen durchaus, sich jetzt noch impfen zu lassen. Es dauert etwa zwei Wochen, bis sich der Impfschutz im Körper vollständig aufgebaut hat. Zur Zeit sind nur sehr vereinzelte Influenza-Erkrankungen in Deutschland aufgetreten.

Robert-Koch-Institut: Mitteilung vom 16.12.1999

### Pneumokokkenvakzination bei Bronchitikern medizinisch und ökonomisch sinnvoll

Infektionen durch Pneumokokken verursachen in den USA 500000 Pneumonieerkrankungen und 40000 Todesfälle jährlich. Darüber hinaus hat dieser Erreger in vielen Ländern eine bedeutsame Resistenz gegen Penicilline und Makrolide entwickelt. Die Pneumokokkenvakzination wird seit vielen Jahren von der zentralen Gesundheitsbehörde in Atlanta (CDC) als eine sehr wirkungsvolle präventive Maßnahme bei Menschen über 65 und anderen Risikopatienten empfohlen. Diese Impfung schützt nicht vor der Erkrankung, aber vor einem schweren invasiven Verlauf und anderen Komplikationen. Unklar ist der

Schutzeffekt der Pneumokokkenvakzination bei bestimmten Risikogruppen wie z. B. den chronischen Bronchitikern. An der Universitätsklinik von Minnesota wurde retrospektiv über zwei Jahre eine Kohortenstudie unter älteren Patienten mit der Diagnose einer chronischen Lungenerkrankung ausgewertet. Insgesamt 1898 Patienten wurden analysiert, von denen 618 nicht geimpft waren. Als Studienparameter wurden die Hospitalisierung wegen einer Pneumonie oder Influenzaerkrankung, Tod und die Krankenhauskosten erfasst. Die mit einer Pneumokokkenvakzination versehenen Patienten zeigten eine signifikant niedrigere Rate an Pneumonien mit der Notwendigkeit zur Krankenhausbehandlung oder tödlichem Verlauf. Wurden alle Krankenhauseinweisungen außerhalb der Diagnose Pneumonie erfasst, so ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden ausgewerteten Behandlungsgruppen. Während des Untersuchungszeitraumes traten auch Influenza-Epidemien auf, wobei sich die Pneumokokken- und Influenza-Impfungen positiv hinsichtlich der Anzahl der Krankenhauseinweisungen wegen Pneumonie und Influenza ergänzten.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Obwohl die vorgelegte Studie einige Schwachstellen aufwies (retrospektive Analyse, Unterschiede in den Basisparametern, mögliche falsche Klassifikationen hinsichtlich einer Pneumokokkenvakzination) waren die Vorteile einer Pneumokokkenvakzination bei älteren Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung hinsichtlich der Zahl der Krankenhauseinweisungen, der Todesrate und der direkten Krankenhauskosten recht eindrucksvoll.**

NICHOL, K.L. et al.  
Arch. Intern. Med. 1999; 159: 2437-42

## Interaktionen mit Antiinfektiva (1)

### Interaktionen zwischen Antiinfektiva und anderen Arzneimitteln

Die Ursachen für Interaktionen zwischen Antibiotika und anderen Arzneimitteln sind vielfältig. Antiinfektiva können durch Beeinflussung der Resorption, des Metabolismus und der Elimination entweder die Kinetik anderer Medikamente beeinflussen oder sie können selbst in ihrem pharmakokinetischen Verhalten verändert werden. Die klinische Bedeutung dieser Interaktionen ist sehr unterschiedlich: es kann sich entweder um eine geringe, klinisch völlig unbedeutende Veränderung der Kinetik handeln oder es können durch überhöhte Spiegel Unverträglichkeitsreaktionen resultieren, die im extremen Fall sogar ein tödliches Risiko darstellen. Schließlich muss bedacht

## Klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen mit Azol-Antimykotika

| Azol-Antimykotika (A)# |     |     | Andere Arzneimittel (B)                      | Interaktionen bzw. Wirkung                    | Klinische Bedeutung§ |
|------------------------|-----|-----|--|---|----------------------|
| Flu                    | Itr | Ket |  |   |                      |
| +                      | ?   | ?   | Amitriptylin                                 | ↑ Spiegel von B                               | +                    |
| +                      | +   | +   | Antihistaminika*                             | ↑ Spiegel von B (Arrhythmien)                 | ++                   |
| +                      | +   | -   | Carbamazepin                                 | ↑ Spiegel von B und/oder ↓ Spiegel von A      | +                    |
| +                      | +   | +   | Cisaprid                                     | ↑ Spiegel von B (↑Q-T Intervall, Arrhythmien) | ++                   |
| +                      | +   | +   | Cyclosporin, Tacrolimus                      | ↑ Spiegel von B, ↑ Nephrotoxizitätsrisiko     | +                    |
| ?                      | +   | +   | Didanosin                                    | ↓ Absorption von A                            | +                    |
| -                      | +   | +   | H <sub>2</sub> -Blocker, Antacida, Sucralfat | ↓ Absorption von A                            | +                    |
| +                      | +   | +   | Hydantoine (Phenytoin)                       | ↑ Spiegel von B, ↓ Spiegel von A              | ++                   |
| -                      | +   | +   | Isoniazid                                    | ↑ Spiegel von A                               | +                    |
| ?                      | +   | ?   | Lovastatin/Simvastatin                       | Fälle von Rhabdomyolyse                       | +                    |
| +                      | +   | +   | Midazolam/Triazolam, po                      | ↑ Spiegel von B                               | ++                   |
| +                      | +   | +   | orale Antikoagulantien                       | ↑ Spiegel von B                               | ++                   |
| +                      | +   | ?   | orale Antidiabetika                          | ↑ Spiegel von B                               | ++                   |
| -                      | +   | +   | Protonenpumpen-Inhibitoren                   | ↓ Absorption von A                            | +                    |
| +                      | +   | +   | Rifampicin/Rifabutin                         | ↑ Spiegel von B, ↓ Spiegel von A              | +                    |
| +                      | ?   | +   | Theophyllin                                  | ↑ Spiegel von B                               | +                    |
| +                      | -   | ?   | Zidovudin                                    | ↑ Spiegel von B                               | +                    |

#Flu = Fluconazol; Itr = Itraconazol; Ket = Ketoconazol; + = Interaktion möglich; - = keine Interaktion;

? = keine Daten verfügbar; \* = Astemizol, Terfenadin, Loratadin

§+ = gering; ++ = erheblich

Modifiziert nach "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy" (1998), 28<sup>th</sup> Edition. Gilbert DN, Moellering Jr RC, Sande MA, eds., Antimicrobial Therapy, Inc., Vienna, VA, USA

werden, dass etwa durch Beeinträchtigung der Resorption von antimikrobiell wirksamen Arzneimitteln aus dem Magen-Darmtrakt derart niedrige Plasmaspiegel vorliegen können, dass mit einem Versagen der antiinfektiven Therapie gerechnet werden muss.

Das Risiko für Interaktionen zwischen Antibiotika und anderen Arzneimitteln unterscheidet sich für die einzelnen Wirkstoffgruppen ganz erheblich. Besonders kritisch sind in dieser Hinsicht zum Beispiel Rifampicin (RIFA u. a.), die Fluorchinolone, Makrolide, Proteaseinhibitoren und die antimykotisch wirksamen Azole. Wir werden in der Zeitschrift für Chemotherapie in den kommenden Ausgaben Tabellen zu den einzelnen Wirkstoffgruppen veröffentlichen, die eine Übersicht über die wichtigsten Interaktionen ermöglichen.

### Azole - Hemmung von CYP450-abhängigen Enzymen

Wir beginnen in dieser Ausgabe mit einer Tabelle über die Interaktionen der drei therapeutisch relevanten Azole [Ketoconazol (NIZORAL), Fluconazol (DIFLUCAN) und Itraconazol (SEMPERA)]. Diese Antimykotika entfalten ihre erwünschte Wirkung durch Hemmung von Cytochrom P450-abhängigen Monooxygenasen (CYP450) der Pilze. Trotz einer relativen Spezifität für die mikrobiellen Enzyme besteht doch auch ein Potenzial für die Hemmung der Monooxygenasen im menschlichen Organismus. Die Hemmung dieser Enzyme ist eine wesentliche Quelle für Interaktionen mit anderen, gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die über Monooxygenasen metabolisiert werden. Die umfangreiche Literatur zu diesem Thema ist in den vergangenen Jahren in mehreren umfassenden Übersichtsarbeiten zusammengefasst worden.<sup>1,2,3</sup>

Trotz enormer Fortschritte bei der Aufklärung der Struktur und Funktion derartiger Enzyme bestehen nach wie vor grundsätzliche Probleme, wenn solche Interaktionen vorausgesagt werden sollen. In vitro Versuche

und tierexperimentelle Daten geben zwar wichtige Hinweise aber eine genaue Voraussage - vor allem in quantitativer Hinsicht - ist nach wie vor unmöglich. Eine Ursache hierfür ist in der erheblichen inter- und intraindividuellen Variabilität der katalytischen Aktivität dieser Enzyme zu sehen. Daher stellen auch die Ergebnisse aus Studien an gesunden Probanden zwar eine wichtige, grundlegende Information dar, es können jedoch bei Patienten quantitativ und auch qualitativ andere Wirkungen auftreten. Die obenstehende Tabelle ist auch über unsere Seite im Internet unter [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) kostenfrei abrufbar.

1. ALBENGRES, E. et al.,  
Drug Safety 1998; 18: 83-97

2. LOMAESTRO, B.M., Piatek, M.A.  
Ann. Pharmacother. 1998; 32: 915-928

3. GUPTA, A.K. et al.  
J. Am. Acad. Dermatol. 1999; 41: 237-249

## Leserbrief

### Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (30): Akute Cholecystitis

Die akute Cholecystitis ist nur im äußersten Ausnahmefall eine konservativ-antibiotisch zu behandelnde Erkrankung und sollte umgehend chirurgisch angegangen werden.

Schon vor der Ära der laparoskopischen Cholezystektomie hat die Fachgesellschaft die möglichst frühzeitige OP empfohlen: das OP-Risiko und die Dauer der Krankheit werden dadurch erheblich reduziert. Eine konservativ und wohlmöglich auch noch wiederholt behandelte Cholecystitis bei Lithiasis ist wegen der Verklebungen und Verwachsungen schon immer eine harte Prüfung für den Chirurgen und damit auch für den Patienten gewesen. Die endoskopische Beherrschung dieser Situation ist häufiger zum Scheitern verurteilt. Eine frische Cholecystitis dagegen lässt sich durch die

oedematöse Trennung der Schichten viel einfacher operieren, und der Patient erholt sich auch ohne weitere antibiotische Therapie.

Die chirurgische Therapieempfehlung ist einhellig die umgehende Vorbereitung zur Operation innerhalb von 24-48 Stunden. Während der Vorbereitungszeit greifen natürlich Ihre Empfehlungen zur antibiotischen Behandlung. Eine orale Antibiose hat in diesem Konzept natürlich keinen Platz.

Dr. Klaus Th. ECKARDT  
Chirurgische Abteilung  
Kreiskrankenhaus Uetersen

## Pharmapolitik

### Rücknahme der Zulassungsanträge für Clinafloxacin

Das Umfeld für die Fluorchinolone ist in letzter Zeit durch die kurz aufeinander folgende Marktrücknahme von Trovafloxacin (TROVAN) und Grepafloxacin (VAXAR) sehr belastet worden. In diesem Zusammenhang haben die Zulassungsbehörden im Rahmen der Nutzen/Risiko-Bewertung von Clinafloxacin weitere Studien gefordert, die erhebliche Verzögerungen des Zulassungsverfahrens verursacht hätten. Clinafloxacin hat in den bisher vorgenommenen Untersuchungen eine beträchtliche Aktivität insbesondere gegen gramnegative Hospitalkeime mit hoher Resistenz gezeigt. Polyresistente Bakterienstämme wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* und andere waren in Einzelfällen bei Intensivpatienten mit rezidivierenden, insbesondere Pneumonien, nur noch gegen Clinafloxacin empfindlich. Auf der anderen Seite wies dieses Fluorchinolon nicht unerhebliche Unverträglichkeitsreaktionen auf wie Hypoglykämien, Phototoxizität, Hepatotoxizität und QT-Zeit-Verlängerungen. Prinzipiell war daher die Substanz nur zur intravenösen Therapie von Patienten mit schweren

nosokomialen Infektionen entwickelt worden. Die Herstellerfirma Parke-Davis Goedicke sah wegen der zu erwartenden Auflagen seitens der Zulassungsbehörden und dem insgesamt begrenzten Einsatz von Clinafloxacin trotz des positiven Nutzen/Risiko-Verhältnisses von Clinafloxacin bei Patienten mit schweren Infektionen keinen Sinn mehr in der weiteren Entwicklung der Substanz. Es ist jedoch geplant, Clinafloxacin für den sogenannten „Compassionate-use“ (Abgabe in Notfällen) weiterhin zur Verfügung zu stellen.

Eigenrecherche

## Unverträglichkeitsreaktionen

### Fluorchinolone und Tendopathien

Bereits 1983 wurden zwei Fallberichte publiziert, in denen schmerzhafte Veränderungen der Sehnen im Zusammenhang mit einer Fluorchinolon-Behandlung beschrieben wurden.<sup>1</sup> Bei beiden Patienten war eine Nierentransplantation vorausgegangen und beide wurden wegen persistierender Harnwegsinfektionen mit Norfloxacin (BARAZAN) behandelt. Ähnliche Fälle wurden seither in Zusammenhang mit allen bekannten Fluorchinolonen publiziert. Zu den aktuellsten Berichten gehört der Fall einer 83-jährigen Patientin, die an einer Pneumonie erkrankte und mit Levofloxacin (TAVANIC) behandelt wurde. Schmerzen im Bereich der Achillessehnen traten am dritten Behandlungstag auf, waren aber erst vier Tage nach Abschluß der Therapie am ausgeprägtesten und hielten insgesamt mehr als drei Wochen an.<sup>2</sup>

Ein Risiko für Tendopathien besteht nicht nur bei älteren Patienten, wie ein weiteres Beispiel einer 28-jährigen Frau zeigt, die im Anschluß an einen operativen Eingriff wegen chronischer Sinusitis mit Ciprofloxacin (CIPROBAY) behandelt wurde.<sup>3</sup> Bei dieser Patientin traten die Beschwerden erstmals drei Tage nach Abschluß der zweiwöchigen Therapie auf. Kollegen aus Frankreich hatten bereits vor Jahren darauf aufmerksam gemacht, dass die Tendopathien bis zu fünf Monate (!) nach der Einnahme von Fluorchinolonen auftreten können.<sup>4</sup> Dies wird durch tierexperimentelle Befunde unterstützt, die zeigen, dass sich Veränderungen an den Sehnen von Ratten elektronenmikroskopisch noch mehrere Monate nach der Gabe von Ofloxacin nachweisen ließen.<sup>5</sup>

Aus der Zusammenstellung von mehr als 400 Patienten mit Chinolon-assoziierten Sehnenbeschwerden aus Frankreich geht hervor, dass das Risiko für diese unerwünschte Wirkung offenbar nach Gabe von Pefloxacin (PEFLACIN) besonders hoch ist.<sup>4</sup> Wie eine aktuelle Studie aus den

### Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie  
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

### Bestellschein

Wenn Sie Abonnement unserer Zeitschrift werden möchten, so senden Sie bitte den anhängenden Bestellschein, den Sie innerhalb eines Monats schriftlich widerrufen können (Poststempel), an den Verlag „ZCT“, Eichenallee 36a, 14050 Berlin.  
Liefere Sie mir vom

die „ZCT“ zum jährlichen Bezugspreis von DM 60,-, Studenten DM 45,-, Firmen, Behörden, Mehrfachleser DM 120,-

Vor- und Zuname

Straße, Haus-Nr., Wohnort

Unterschrift

Bitte schneiden Sie den Bestellschein aus und senden Sie ihn an die Redaktion der „ZCT“.

Niederlanden zeigte, ist das Risiko für Tendopathien nach Ofloxacin höher (ca. 1 % der Patienten) als nach Ciprofloxacin oder Norfloxacin.

Ohne Zweifel bestehen solche Risiken auch für andere Chinolone, doch scheinen Derivate mit guter Bioverfügbarkeit, wie Pefloxacin, Ofloxacin oder Levofloxacin (hohe und lang anhaltende Plasmaspiegel!), häufiger zu solchen unerwünschten Wirkungen zu führen, als Chinolone mit geringerer Bioverfügbarkeit bzw. kürzeren Halbwertszeiten (z. B. Norfloxacin, Ciprofloxacin). Derzeit lässt sich über entsprechende Risiken der neueren Fluorchinolone, wie zum Beispiel Moxifloxacin (AVALOX), noch keine Angabe machen, weil weder experimentelle noch klinische Studien zu dieser Problematik publiziert wurden. Auch in der AVALOX „Information für Fachkreise“ wird jedoch darauf hingewiesen, dass ein erhöhtes Risiko für Tendopathien mit einer Chinolontherapie assoziiert ist.

**ZUSAMMENFASSUNG: Tendopathien stellen eine prinzipiell schon lange bekannte Komplikation einer Chinolontherapie dar. Neuere Untersuchungen zeigen, dass bei bis zu 1 % der Behandelten Sehnenbeschwerden auftreten können; Patienten nach Nierentransplantation scheinen sogar ein noch höheres Risiko zu besitzen. Die Zusammenhänge werden oft nicht erkannt, weil die Symptome nicht selten erst einige Zeit nach Abschluss der Behandlung auftreten können.**

1. BAILEY, R.R. et al.  
N. Zeal. Med. J. 1983; 96: 590

2. LEWIS, J.R. et al.  
Ann. Pharmacother. 1999; 33: 792-795

3. HARRELL, R.M.  
South. Med. J. 1999; 92: 622-625

4. PEIRFIETTE, C., ROYER, R.J.  
Therapie 1996; 51:419-420

5. SHAKIBAEI, M. et al.  
Drugs 1999; 58 (Suppl 2): 390-392

## Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie  
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

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

Redaktion: Prof. Dr. med. 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.