

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Mai/Juni 2000 – 21. Jahrg.

Übersicht

Orale Cephalosporine - Einteilung der PEG

Die Oralcephalosporine haben wegen ihrer Wirksamkeit, guten Verträglichkeit und einfachen Verabreichung einen hohen Stellenwert in der Therapie von bakteriellen Infektionskrankheiten. Sie besitzen ganz besonders für die Behandlung von Kindern eine große Bedeutung, weil einige bei Erwachsenen bewährte antibakterielle Chemotherapeutika, wie z.B. die Chinolone oder die Tetracykline, für die Therapie bei Kindern nicht oder nur eingeschränkt zugelassen sind.

In Deutschland und in den deutschsprachigen Nachbarländern sind mindestens zehn Oralcephalosporine zugelassen (Tab. 1), die zwar im Wirkungsmechanismus übereinstimmen, sich aber hinsichtlich mikrobiologischer und pharmakokinetischer Wirksamkeit und Verträglichkeit unterscheiden. Hinzu kommen zahlreiche Generika und Reimporte. Weiterhin wird das einzige orale Carbacephem Loracarbef aus praktischen Gründen zu den Oralcephalosporinen gerechnet. Aus alledem ergibt sich, dass hierzulande über 60 Handelspräparate von oral verabreichbaren Cephalosporinen zur Verfügung stehen. Für den behandelnden Arzt kann eine Einteilung deshalb hilfreich sein, die ihn in seiner Therapieentscheidung unterstützt.

Von einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) wurde deshalb vorgeschlagen, die Oralcephalosporine unter primärer Berücksichtigung des antibakteriellen Spektrums in drei Gruppen einzuteilen.

Es bestehen natürlich Korrelationen zwischen der chemischen Struktur und der antibakteriellen Aktivität bzw. gewissen pharmakokinetischen Eigenschaften. So sind zum Beispiel alle Cephalosporine der Gruppe 3 nicht nur besonders wirksam im gramnegativen Bereich des Spektrums, sondern sie stellen auch alle sogenannte Aminothiazol-/Oxim-Derivate dar, während die Cephalosporine der Gruppen 1 und 2 als Glycyl-Cephalosporine bezeichnet werden können (Ausnahme: Cefuroximaxetil).

Schließlich sei darauf hingewiesen, dass Cefuroximaxetil, Cefpodoximproxetil und Cefetametpivoxil als Esterverbindungen vorliegen (Prodrug-Cephalosporine). Sie werden nach der Resorption in der Mucosa des Dünndarms gespalten, dadurch werden die aktiven Molekülbestandteile freigesetzt. Die Bioverfügbarkeit dieser Cephalosporine lässt sich durch Nahrungsaufnahme verbessern. Ein Nachteil ist der bittere Geschmack, der sich auch durch aromatische Saftzubereitungen nicht völlig beseitigen lässt.

Die Reihenfolge der Oralcephalosporine innerhalb einer Gruppe (s. Tabelle) soll die ansteigende In-vitro-Aktivität auf der Grundlage der minimalen Hemmkonzentrationen in Bezug zu den bei den Hauptindikationen vorkommenden Erregern verdeutlichen. Pharmakokinetische Parameter und Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 1 angegeben.

Wie immer gibt es, wenn Grenzen gezogen werden, Übergänge. So könnte Cefaclor auch zur Gruppe 2 gerechnet werden und Cefpodoximproxetil mit einer Aktivität gegen *S. aureus*, die geringer als die von Cefuroximaxetil ist, aber größer als die von Cefetamet, Cefibuten und Cefixim, zwischen Gruppe 2 und 3 eingeordnet werden.

Oralcephalosporine der Gruppe 1

Oralcephalosporine der Gruppe 1 haben keine (*Cefalexin*, *Cefadroxil*) oder nur eine eingeschränkte Aktivität (*Cefaclor*) gegen *H. influenzae*. Hauptindikationen sind Haut- und Weichteilinfektionen und –mit Einschränkung– auch Infektionen der Atemwege.

Oralcephalosporine der Gruppe 2

Die Aktivität von *Cefprozil* gegen *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* und *M. catarrhalis* ist etwas stärker als die

Inhalt

3/2000

Übersicht – Orale Cephalosporine	Seite 17–18
Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (33) – Divertikulitis	Seite 19
Neueinführung – Fomiviren	Seite 19–20
Harnwegsinfektionen – Pyelonephritis der Frau – Fungurie	Seite 20
Infektionen durch grampositive Erreger – Ambulante MRSA-Infektionen – Mupirocin nur begrenzt wirksam – Glykopeptidresistenz von Enterokokken	Seite 21–22
Interaktionen mit Antiinfektiva (3) – Proteaseinhibitoren	Seite 22
Mittel der Wahl – Perioperative Prophylaxe in der Herzchirurgie – Otitis media – Itraconazol bei bronchopulmonaler Aspergillose	Seite 23
Nebenwirkungen – Neurotoxizität von Carbapenemen – Ciprofloxacin-Allergie	Seite 23–24

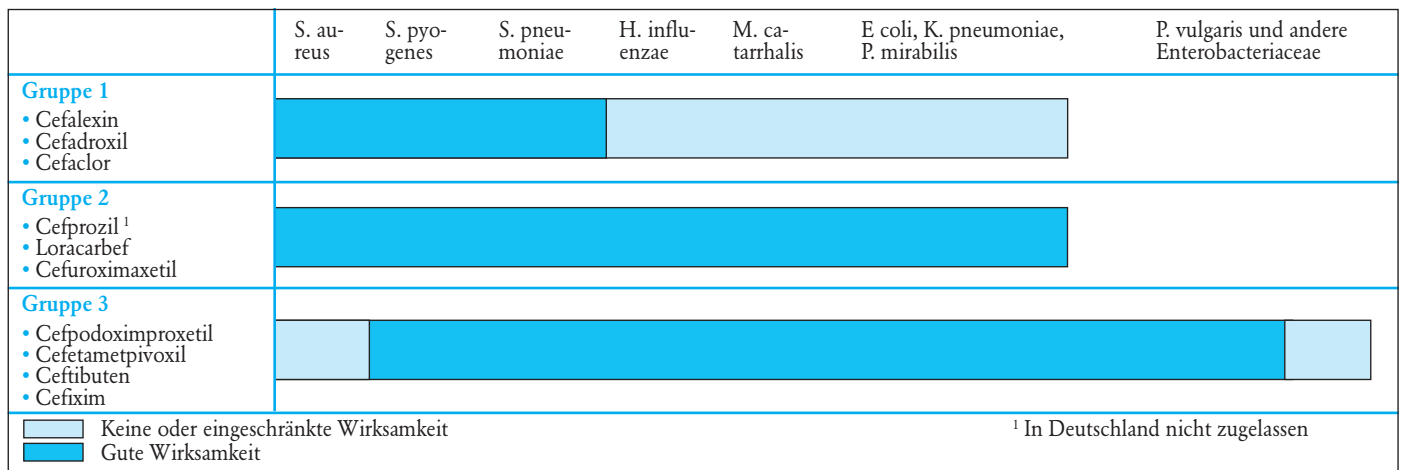


Abb. 1: Antibakterielles Spektrum von Oralcephalosporinen

von Cefaclor; gegen E. coli, K. pneumoniae und P. mirabilis ist Cefprozil weniger aktiv als Cefaclor.

Loracarbef ist strukturell eng mit Cefaclor verwandt. Es ist in vitro sehr stabil und besitzt eine bessere Pharmakokinetik und ein verbreitertes Wirkungsspektrum. Die Wirksamkeit gegen Staphylokokken ist etwas schwächer als bei Cefaclor. Die Hauptindikationen sind bakterielle Atemwegs-, Haut- und Weichteilinfektionen sowie unkomplizierte Harnwegsinfektionen. Für die kalkulierte Therapie der Otitis media bei Kindern kann Loracarbef aufgrund unzureichender Studien nur bedingt empfohlen werden. Loracarbef ist für das erste Lebenshalbjahr nicht zugelassen.

Cefuroximaxetil hat eine höhere Beta-Lactamase-Stabilität und damit ein erweitertes antibakterielles Spektrum. Es kann bei bakteriellen Infektionen der oberen (einschließlich Otitis media) und unteren Atemwege, Haut- und Weichteilinfektionen sowie Harnwegsinfektionen eingesetzt wer-

den. Außerdem ist es für die Behandlung des ersten Stadiums der Lyme-Borreliose (Erythema migrans) geeignet.

Oralcephalosporine der Gruppe 3

Die Oralcephalosporine der Gruppe 3 haben eine höhere Aktivität und ein breiteres Spektrum gegen gramnegative Erreger als die der Gruppe 2. Demgegenüber steht jedoch die geringere Aktivität gegen grampositive Erreger. Gegen Staphylokokken besitzt *Cefpodoximproxetil* eine mittlere Aktivität (s. o.), während *Cefetametpivoxil*, *Ceftibuten* und *Cefixim* unwirksam sind. Darüber hinaus hat Ceftibuten auch gegen Pneumokokken und B-Streptokokken nur eine eingeschränkte Wirksamkeit. Andererseits sind die verlängerte Halbwertszeit und die hohe Beta-Lactamase-Stabilität des Ceftibutens von Vorteil.

Indikationen für Cephalosporine der Gruppe 3 sind vor allem komplizierte Infektionen der Atemwege, wenn nicht Staphylokokken als Erreger erwartet werden, und Krankheiten durch Enterobacteriaceae

wie Harnwegsinfektionen und Infektionskrankheiten immundefizienter Patienten. Cephalosporine der Gruppe 3 eignen sich auch zur Sequenztherapie, also wenn nach Einleitung einer parenteralen Therapie die Behandlung per os fortgesetzt werden soll. Außerdem ist Cefixim für die Behandlung der unkomplizierten Gonorrhö zugelassen.

Zusammenfassung: Die Oralcephalosporine wurden von einer Expertengruppe der PEG in drei Gruppen eingeteilt. Dies erfolgte unter primärer Berücksichtigung des antibakteriellen Spektrums. Von praktischer Bedeutung ist unter anderem die Tatsache, dass einige der neueren Substanzen nicht mehr ausreichend gegen Staphylokokken wirksam sind. Insgesamt stellt die Einteilung eine sinnvolle Maßnahme dar, um diese relativ umfangreiche Arzneimittelgruppe übersichtlicher zu machen.

SCHOLZ, H., NABER, K.G und die Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Chem. J. 1999; 8: 227-229

Tabelle 1: Wichtige pharmakokinetische Daten und Dosierungen von Oralcephalosporinen (F = Bioverfügbarkeit, C_{max} = maximale Plasmakonzentration, t_{1/2} = Halbwertszeit)

INN (Einzeldosis)	Handelsname	F [%]	C _{max} [mg/l]	t _{1/2} [h]	Gaben / Tag	Dosierung: Kinder [mg/kg/Tag]	Erwachsene [g/Tag]
Gruppe 1							
Cefalexin (500 mg)	ORACEF u. a.	95	12 - 15	0,9 - 1,2	3	25 - 100	3,0
Cefadroxil (500 mg)	BIDOCEF u. a.	90	12 - 16	1,2 - 1,6	2	50 - 100	2,0
Cefaclor (500 mg)	PANORAL u. a.	90 - 95	15	0,75	3	30 - 50 (-100)	1,5 - 3,0
Gruppe 2							
Cefprozil* (500 mg)	CEFZIL	80 - 90	11 - 13	1,0 - 1,3	2	30	0,5 - 1,0
Loracarbef (400 mg)	LORAFEM	90	19	0,8 - 1,2	2	15 - 30	0,4 - 0,8
Cefuroxim (250 mg)	ELOBACT u. a.	40 - 45 ¹	4 - 6	1,3 - 1,6	2	20 - 30	0,5 - 1,0
Gruppe 3							
Cefpodoxim (200 mg)	ORELOX u. a.	50 ¹	2,5 - 4	2,6	2	5 - 12	0,4 - 0,8
Cefetamet (500 mg)	GLOBOCEF	40 - 50 ¹	5	2,3	2	10 - 20	1,0
Ceftibuten (200 mg)	KEIMAX	70 - 90	10	2,5	1	9	0,4 - 0,8
Cefixim (200 mg)	CEPHORAL u. a.	40 - 50	2,5 - 3	3,2 - 3,9	1 - 2	8 - 12	0,4 - 0,8

¹ Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme erhöht sich der Wert um 10 - 30%.

* In Deutschland nicht zugelassen.

Eine Beschreibung der Eigenschaften der neueren Oralcephalosporine erfolgte zum Zeitpunkt der Markteinführung in der Rubrik „Neueinführungen“ in dieser Zeitschrift (Cefadroxil: 2/1980; Cefuroximaxetil: 4/1989; Cefixim: 3/1991; Cefpodoximproxetil: 1/1992; Loracarbef: 6/1993; Ceftibuten: 2/1994; Cefetametpivoxil: 1/1995). Die Kurzbeschreibungen der Oralcephalosporine stehen auch kostenlos im INTERNET unter www.zct-berlin.de zur Verfügung.

Neueinführung

Fomivirsen - ein neues Therapieprinzip bei CMV-Retinitis

Die Behandlungsmöglichkeiten von Cytomegalievirusinfektionen (CMV) sind unbefriedigend. Die bisher zugelassenen Chemotherapeutika greifen in den DNA-Stoffwechsel ein und weisen eine nicht unerhebliche Toxizität auf [Ganciclovir (CYMEVEN), Foscarnet (FOSCAVIR), Cidofovir (VISTIDE)]; Informationen über diese Chemotherapeutika stehen im Internet unter www.zct-berlin.de zur Verfügung. Mit Fomivirsen (VITRAVENE) wird nun eine weitere Alternative zur Therapie der CMV-Retinitis bei AIDS-Patienten eingeführt. Diesem Medikament wird besondere Aufmerksamkeit zuteil, weil es das erste therapeutisch verwendete Antisense-Arzneimittel ist.^{1,2}

Antivirale Wirkung

Fomivirsen ist ein Phosphorthioat-Oligonukleotid. Die Nukleotidsequenz von Fomivirsen ist komplementär zu einer Sequenz in der Boten-RNA (m-RNA) des Virus („Antisense“). Wahrscheinlich hemmt Fomivirsen durch seine Bindung an die Ziel-mRNA die Proteinsynthese und die Virusreplikation. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass möglicherweise auch Non-Antisense-Mechanismen zur gesamten antiviralen Aktivität beitragen. Bei Zugrundelegung molarer Konzentrationen war die Wirkstärke von Fomivirsen mindestens 40-mal höher als die von Ganciclovir.

Die Wirksamkeit von Fomivirsen war auch bei Virusisolaten gut, die gegen einen oder mehrere für die Behandlung der CMV-Retinitis zugelassene DNS-Polymerasehemmstoffe (Ganciclovir, Foscarnet oder Cidofovir) resistent waren.

Pharmakokinetik, Verabreichung

Fomivirsen wird als intravitreale Injektion verabreicht; weder Fomivirsen noch seine Oligonukleotid-Metaboliten sind im Plasma von behandelten Patienten nachgewiesen worden. Angesichts der Schwierigkeit, routinemäßig Proben von Augenflüssigkeiten (z. B. Glaskörperflüssigkeit) zu gewinnen, war die Untersuchung der okularen pharmakokinetischen Parameter an Patienten begrenzt. Die intravitreale Injektion bei Kaninchen und Affen führte sofort nach der Injektion zu maximalen Fomivirsenkonzentrationen im Glaskörper, die proportional zur Dosis waren. Die Halbwertszeiten der Glaskörper-Clearance betragen 63 Stunden bei Kaninchen und 22 Stunden bei Affen.

Nach Verabreichung klinisch relevanter Dosen an Kaninchen lagen die Netzhautkonzentrationen nach Gabe einer Einzeldosis 10 Tage lang bei über 1 µM. Bei

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (33)

Divertikulitis

Kasuistik: Ein 76 Jahre alter Patient erscheint in der Praxis und klagt über allmählich entstandene Schmerzen im linken Unterbauch, Wechsel von Obstipation mit dünnflüssigen Stuhlentleerungen und Temperaturen bis 38°C axillär.

Diese Symptomatik besteht seit zwei Tagen und ist zum ersten Mal aufgetreten. Die körperliche Untersuchung ergibt einen deutlichen Druckschmerz im linken Unterbauch ohne Zeichen einer Peritonitis und etwas schwachen, insgesamt aber ausreichenden Darmgeräuschen. Die rektale Untersuchung erbringt keine Auffälligkeiten.

Diagnose: Die geschilderten Symptome und der umschriebene Druckschmerz im linken Unterbauch sowie die febrilen Temperaturen mit Stuhlunregelmäßigkeiten deuten auf eine Divertikulitis hin. Da kein schweres Krankheitsbild vorliegt und auch kein Verdacht auf eine Abszedierung oder Peritonitis besteht, kann eine ambulante Überwachung und Behandlung erfolgen. Das Blutbild zeigt eine geringfügige Leukozytose mit 11.000 Leukozyten/µl Blut und einer Hypersegmentation mit 85 % Granulozyten ohne wesentliche Linksverschiebung; das C-reaktive Protein ist mit 20 mg/dl mittelgradig erhöht.

Pathogenese: Die Divertikulose des Dickdarms im höheren Lebensalter ist die Grundlage für die hier bestehende Divertikulitis. In der akuten Phase muss von einer aeroben-anaeroben Mischinfektion ausgegangen werden, wobei E. coli, Proteus Spezies, Enterokokken sowie Bakteroides Spezies und Clostridien als Erreger zu bedenken sind.

Therapie: Eine Behandlung mit oralen Antibiotika, zum Beispiel Ciprofloxacin (CIPROBAY) mit Metronidazol (CLONT u. a.), aber auch Ampicillin plus Sulbactam (UNACID) oder Amoxicillin plus Clavulansäure (AUGMENTAN) sind für die genannten Erreger effektive Substanzen. Zusätzlich sollte eine breiig-flüssige Kost verabreicht werden und zur Reduktion der Motilität Spasmolytika vom Typ des Butylscopolamins gegeben werden. Nach Beendigung des akuten Krankheitsbildes sollte der Patient eine faserreiche Kost erhalten und sich einer Kolonoskopie unterziehen, um die Diagnose zu sichern bzw. andere Ursachen der Symptomatik auszuschließen. Die Rezidivhäufigkeit einer Divertikulitis liegt zwischen 5-30 %. Nur bei schweren Schüben mit Abszedierungen oder Perforationen ist eine chirurgische Intervention angezeigt.

Affen war die ermittelte Halbwertszeit von Fomivirsen in der Netzhaut dosisabhängig und lag zwischen 45 und 78 Stunden.

Vor der intravitrealen Injektion von Fomivirsen wird das Auge mit einem Lokalanästhetikum und einem antimikrobiellen Mittel behandelt. Der Injektionsvorgang ist mit Risiken verbunden und sollte deshalb nur von einem erfahrenen Ophthalmologen durchgeführt werden, da es zu Glaskörperblutungen, Ablösung der Netzhaut oder Katarakt-Bildung kommen kann.

Klinische Erfahrungen

In einer randomisierten Studie wurden verschiedene therapeutische Strategien verglichen. In einer Gruppe wurden Patienten mit einer neu diagnostizierten CMV-Retinitis sofort behandelt, in der Vergleichsgruppe wurde das Präparat nur bei Progression verabreicht. Dabei erwies sich die „Sofortbehandlung“ als eindeutig überlegen.

Die Behandlung umfasst eine Initial- und eine Erhaltungsphase. In der Initialphase des Dosierungsschemas sollten bei neu diagnostizierter Erkrankung drei aufeinanderfolgende, wöchentliche Injektionen von 165 µg/Auge (0,025 ml) verabreicht werden. Anschließend sollte als Erhaltungsbehandlung alle zwei Wochen eine Injektion folgen.

Während der Behandlung sind häufige Kontrollen nötig. Nach der Injektion sollten Lichtwahrnehmung und Perfusion der Sehnervenpapille mittels Ophthalmoskopie kontrolliert werden. Eine regelmäßige Nachsorge zur Überwachung des Krankheitsverlaufs und des Ansprechens auf die Behandlung sollte entsprechend dem Zustand des Patienten in angemessenen Abständen erfolgen.

Verträglichkeit

Die häufigsten Nebenwirkungen nach Anwendung von Fomivirsen waren Augenentzündungen und erhöhter Augeninnendruck.

Fomivirsen ist bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber den Bestandteilen des Präparates kontraindiziert. Es ist auch in Situationen nicht indiziert, in denen intravitreale Injektionen vermieden werden sollten, z. B. im Fall einer Infektion des äußeren Auges.

ZUSAMMENFASSUNG: Fomivirsen (VITRAVENE) wird zur Behandlung der Cytomegalievirus-Retinitis (CMVR), einer opportunistischen Infektion bei AIDS-Patienten, eingesetzt. Das Oligonukleotid ist das erste Antisense-Arzneimittel, das auf den Markt kommt: Es

ist komplementär zu einer Region der Boten-RNA des humanen CMV, bindet an die mRNA, verhindert damit die Produktion von Virusproteinen und hemmt so die Virusreplikation. Fomiviren wird lokal (intravitreal) angewendet.

1. NICHOLS, W.G., BOECKH, M.
J. Clin. Virol. 2000; 16: 25-40

2. PERRY, C.M., BALFOUR, J.A.
Drugs 1999; 57: 375-380

Harnwegsinfektionen

Behandlung der unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen

Obwohl die Pyelonephritis eine recht häufige Infektionskrankheit ist, gibt es nur wenige kontrollierte Behandlungsstudien. Bei der unkomplizierten Zystitis ist die Kurzzeittherapie über drei Tage inzwischen Standard.

Um zu untersuchen, ob die Behandlung der Pyelonephritis auch in kürzerer Zeit als den üblichen zwei Wochen möglich ist, wurde in den Vereinigten Staaten in einer doppelblinden Studie im ambulanten Bereich die Wirksamkeit von Ciprofloxacin (CIPROBAY) 2x täglich 500 mg über eine Woche mit der von Cotrimoxazol (BACTRIM u. a.) 2x täglich 160/800 mg über zwei Wochen verglichen. Untersucht wurden die klinischen und die bakteriologischen Heilungsraten bei jeweils fast 130 prämenopausalen Frauen ohne bedeutsame Grunderkrankungen im Zeitraum von Oktober 1994 bis Januar 1997.

Bei Patientinnen mit ausgeprägten Krankheitssymptomen bestand die Möglichkeit einer initialen parenteralen Gabe von Ciprofloxacin oder Ceftriaxon (ROCEPHIN) in der Cotrimoxazolgruppe.

Als verantwortlicher Erreger wurde bei über 90 % der Patientinnen *Escherichia coli* nachgewiesen. Die bakteriologischen Behandlungsergebnisse ergaben eine Woche nach der Behandlung einen signifikanten Vorteil für die Ciprofloxacingruppe (99 % gegenüber 89 % Eradikationen), der drei bis neun Wochen nach Behandlungsende nicht mehr signifikant war (85 % gegenüber 74 %). Auch die klinischen Heilungsraten waren in der Ciprofloxacingruppe (96 %) signifikant höher als in der Cotrimoxazolgruppe (83 %). Dieser Unterschied war auch bei der Nachuntersuchung nach drei bis neun Wochen noch signifikant.

In einer Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass das schlechtere Ergebnis in der Cotrimoxazolgruppe überwiegend mit Cotrimoxazol-resistenten *E. coli* - Stämmen zu erklären war.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Aufgrund der Zunahme von *E. coli*-Stämmen mit Resistenz gegen Cotrimoxazol (BACTRIM u. a.) kann dieses nicht mehr uneingeschränkt zur empirischen Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen empfohlen werden. Ciprofloxacin (CIPROBAY) war klinisch und bakteriologisch zuverlässiger wirksam und erlaubt eine Verkürzung der Behandlungszeit auf eine Woche.

TALAN, D. et al.
JAMA 2000;283:1583-1590

Epidemiologie und Behandlung der Fungurie

Vor allem bei hospitalisierten Patienten können nicht selten Pilze im Urin nachgewiesen werden, deren Bedeutung meist schwer einzuschätzen ist. Daher wurden in einer US-amerikanischen multizentrischen Studie über 800 Patienten mit Pilzen im Urin analysiert, um Informationen zur Epidemiologie, Behandlung und Verlauf der Fungurie zu gewinnen.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 65 Jahre, Frauen waren mit 60 % in der Mehrzahl. Die Hälfte der Patienten hatte sich im vorhergehenden Monat einem chirurgischen Eingriff unterzogen. Ein Diabetes mellitus oder Anomalien des Urogenitaltraktes waren bei jeweils 40 %, neoplastische Erkrankungen bei 20 % der Patienten nachweisbar.

90 % der Patienten hatten vor Nachweis der Fungurie wegen unterschiedlicher Infektionen Antibiotika erhalten. Fast 80 % der Patienten hatten einen transurethralen Dauerkatheter.

Als Erreger waren fast ausschließlich *Candida* - Spezies nachweisbar, überwiegend *C. albicans* (52 %), *C. glabrata* (16 %) und *C. tropicalis* (8 %).

Eine antimykotische Chemotherapie wurde bei 30 % der Patienten - überwiegend mit Fluconazol (DIFLUCAN) - durchgeführt. Weiterhin wurde Amphotericin B - vorwiegend als Blasenspülung - eingesetzt. Die Eradikationsrate unter der Chemotherapie betrug 50 %.

Eine Candidämie trat bei nur sieben Patienten (1 %) auf, von denen fünf daran verstarben. Insgesamt lag die Letalität bei 20 %. Sie stand weniger im Zusammenhang mit der Fungurie, sondern war vielmehr Folge der schweren Grunderkrankungen der Patienten.¹

Im Rahmen der gleichen Studie wurde der Nutzen einer Chemotherapie der Candidurie mit Fluconazol im Vergleich zu Placebo untersucht. Fluconazol hat gegenüber Amphotericin B den Vorteil einer wesentlich geringeren Toxizität und wird im

Gegensatz zu anderen Azolen unverändert in therapeutischen Konzentrationen im Urin eliminiert (siehe auch www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/fluconazol.html). Eingeschlossen wurden nichtkatheterisierte Patienten mit Nachweis von Hefen in zwei Urinkulturen an verschiedenen Tagen sowie katheterisierte Patienten, bei denen der Nachweis der Hefen nach Katheterwechsel persistierte. Ausschlusskriterien waren Fieber (> 37,8°C), ausgeprägte Dysurie und eine Fluconazol-Vorbehandlung.

Die Therapie bestand in 400 mg Fluconazol per os am ersten Tag gefolgt von 200 mg Fluconazol täglich an den nächsten 13 Tagen bzw. entsprechenden Placebos. Bei allen katheterisierten Patienten wurde der Katheter gewechselt. Mit Behandlungsende sowie zwei Wochen danach wurden Urinkulturen zum Nachweis von Hefen angelegt.

In beiden Gruppen waren 160 Patienten auswertbar, die hinsichtlich demographischer Daten und Grunderkrankungen gut vergleichbar waren: Das mittlere Alter betrug 70 Jahre, rund 60 % der Patienten waren weiblich und etwa jeder zweite katheterisiert. Am häufigsten wurde in beiden Gruppen *C. albicans* (50 %) und *C. glabrata* (um 20 %) nachgewiesen.

Bei Behandlungsende war die Keimeradikation bei 50 % der Patienten in der Fluconazolgruppe und bei 30 % der Patienten in der Placebogruppe erfolgreich, dieser Unterschied war statistisch signifikant. Bei 55 % der Patienten beider Gruppen wurden 14 Tage nach Behandlungsende erneute Urinkulturen vorgenommen. Diese zeigten bei 61 % der Patienten in der Fluconazolgruppe und bei 56 % der Patienten in der Placebogruppe eine Eradikation; dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, klinische Verschlechterung und Tod wurden in beiden Gruppen etwa gleich häufig beobachtet.²

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Behandlung der symptomarmen Candidurie mit Fluconazol (DIFLUCAN) über 14 Tage führt initial zu einer vermehrten Eradikationsrate im Vergleich zu Placebo. Dieser Vorteil ist jedoch wenige Wochen nach Behandlungsbeginn nicht mehr nachweisbar, da eine spontane Eradikation bei adäquater Begleittherapie (Katheterwechsel bzw. -Entfernung) bei vielen Patienten zu beobachten ist. In der Placebogruppe sind zudem keine Komplikationen der Candidurie wie Pyelonephritis aufgetreten. Daher scheint eine Behandlung der symptomarmen Candidurie nicht grundsätzlich notwendig zu sein.

1. KAUFFMANN, C.A. et al.,
Clin. Infect. Dis. 2000; 30: 14-18

2. SOBEL, J.D. et al.,
Clin. Infect. Dis. 2000; 30: 19-24

Infektionen durch grampositive Erreger

Ambulant erworbene MRSA-Infektionen

Infektionen mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* Stämmen (MRSA) bereiten seit langer Zeit in Krankenhäusern und Pflegeheimen erhebliche Probleme. Nunmehr wurden auch im ambulanten Bereich Infektionen mit MRSA nachgewiesen.

Von Juni 1997 bis März 1999 entwickelten in den Vereinigten Staaten vier Kinder im Alter von 1-12 Jahren eine Sepsis im Zusammenhang mit anderen Infektionen wie Pneumonie, Empyem oder Arthritis. Bei diesen Kindern wurde MRSA als ursächlicher Erreger identifiziert, obgleich weder die Kinder selbst noch ihre Angehörigen in der Zeit vor den Ereignissen hospitalisiert waren. Alle vier beschriebenen Fälle nahmen einen letalen Ausgang.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese vier Kasuistiken zeigen, dass auch bei ambulant erworbenen Infektionen eine Beteiligung von MRSA möglich ist.

CDC
MMWR 1999; 20: 707-710

Mupirocin nur begrenzt wirksam in der Staphylokokken-Eradikation

Die Besiedlung der Nase und anderer Körperregionen ist sehr häufig die Voraussetzung für die Entwicklung von invasiven MRSA (Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*)-Infektionen und trägt darüber hinaus auch zur klonalen Ausbreitung dieses Erregers bei. Topisches Mupirocin (TURIXIN) wird häufig eingesetzt, um insbesondere die nasale Kolonisation von MRSA bei Epidemien zu beseitigen. In einer Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie wurde im Universitätsspital Genf die Wirksamkeit des Mupirocins bezüglich der Eradikation von MRSA bei 102 Patienten untersucht. 51 Patienten erhielten eine aktive Behandlung mit Calcium-Mupirocin 2%ig zweimal täglich intranasal, 50 Kontroll-Patienten wurde eine Placebo-Creme appliziert. Die Behandlungsdauer betrug fünf Tage. Zwölf, 19 und 26 Tage nach Beginn der Behandlung wurden an unterschiedlichen Körperregionen, einschließlich der Nase, Abstriche für die mikrobiologische Analyse entnommen. Zu Beginn der Studie betrug die MRSA-Kolonisation 60 % in den Nasenlöchern, 38 % im Inguinalbereich und 62 % in anderen Bereichen (z. B. Haut, Urin). Eine MRSA-Eradikation konnte in 25 % bei den Patienten in der Mupirocin-Gruppe erreicht werden, in der Placebo-Gruppe lag diese Rate bei 18 %. Am Ende

der Studie (26 Tage) waren 44 % der Mupirocin-behandelten Patienten frei von einer nasalen MRSA-Kolonisation im Vergleich zu 23 % in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Zehn Patienten entwickelten eine MRSA-Infektion (davon drei in der Mupirocin-Gruppe und sieben in der Placebo-Gruppe).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Über 50 unterschiedliche Behandlungsansätze sind bei der Eradikation der nasalen MRSA-Kolonisation bisher beschrieben worden; die dabei erreichten Resultate sind insgesamt nicht sehr zufriedenstellend. Von den eingesetzten topischen Behandlungsformen erwies sich Mupirocin (TURIXIN) als die bisher wirksamste Therapiemaßnahme und wird dementsprechend für diese Indikation empfohlen. Auf der Basis der vorliegenden Studienresultate war zwar eine Tendenz zu einer besseren Wirksamkeit des Mupirocins ersichtlich, jedoch war die Effektivität insgesamt nicht sehr überzeugend.

HARBARTH, S. et al.
Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43: 1412-16

Glykopeptidresistenz bei Enterokokken

Enterokokken sind grampositive Kokken, die zur normalen Darmflora gehören. Die häufigsten Vertreter sind *E. faecalis* und *E. faecium*. Seit dem Beginn des 20. Jahrhunderts sind Enterokokken als Erreger von Endokarditiden und Harnwegsinfektionen bekannt. Nosokomiale Enterokokkeninfektionen sind seit Anfang der achtziger Jahre aufgetreten.

Bereits in den vierziger Jahren ist die geringe Empfindlichkeit von Enterokokken gegenüber Penicillin G (diverse Warenzeichen) aufgefallen. Die geringe Sensibilität äußert sich in minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) für *E. faecalis* von 1 bis 8 µg/ml und für *E. faecium* von 4 – 32 µg/ml.

Aminoglykoside allein haben eine geringe Potenz gegen Enterokokken; sie besitzen jedoch einen sehr ausgeprägten Synergismus mit Penicillinen und ermöglichen somit sichere bakterizide Antibiotikakonzentrationen. Daher war die Kombination von Penicillin oder Ampicillin (BINOTAL u. a.) mit Aminoglykosiden lange Jahre die Standardtherapie zur Behandlung der Enterokokken – Endokarditis [Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u. a.) bei Penicillinallergie]; die Monotherapie ohne Aminoglykosid war ausreichend zur Behandlung der meisten anderen Infektionen.

Inzwischen sind jedoch hochgradig Aminoglykosid-resistente Enterokokkenstämme aufgetreten, die nicht mehr zuverlässig mit bakteriziden Konzentrationen

behandelbar sind. Enterokokken besitzen eine natürliche Resistenz gegen Cephalosporine und Staphylokokkenpenicilline.

β-Laktamresistenz

Seit 1980 wurden β-Laktamase-produzierende *E. faecalis*-Stämme beschrieben, die jedoch weiterhin selten sind. Da diese Stämme nur geringe Mengen β-Laktamase produzieren, sind die üblichen *in vitro*-Tests gelegentlich unzureichend, um solche Stämme zu identifizieren. Die β-Laktamase von *E. faecalis* lässt sich durch Clavulansäure (in AUGMENTAN), Sulbactam (COMBACTAM) und Tazobactam (in TAZOBAC) inhibieren.

E. faecium produziert demgegenüber keine β-Laktamasen, sondern kann durch eine Veränderung der Zellwand-synthetisierenden Enzyme eine β-Laktamresistenz erlangen.

Vancomycinresistenz

Vancomycin bindet an die Alanyl – Alanin-Enden von Zellwandvorstufen und verhindert somit deren Verknüpfung. Die fünf bekannten Resistenzfaktoren VanA bis VanE führen zur Produktion von Zellwandvorläufern mit niedriger Vancomycinaffinität. Die Resistenzfaktoren sind zum Teil plasmidgebunden und können zwischen verschiedenen Bakterien, experimentell auch mit anderen Spezies wie *S. aureus* und *S. pyogenes*, ausgetauscht werden. Klinisch ist dieser Transfer auf andere Spezies bisher glücklicherweise nicht auffällig geworden. Erstmals wurden 1986 vancomycinresistente Enterokokken (VRE) nachgewiesen. In den neunziger Jahren gab es dann eine stete Zunahme des Anteils der VRE bis auf rund 25 %.

Zum Auftreten von VRE scheint neben der oralen Therapie mit Glykopeptiden auch der Gebrauch von anderen Antibiotika beizutragen, insbesondere solchen, die Wirkungen auf die Darmflora haben. Ebenso hat der – inzwischen verbotene – Einsatz von Glykopeptiden wie Avoparcin als Futterzusatzstoffe in der Tiermast mit einiger Wahrscheinlichkeit die Verbreitung von VRE begünstigt.

Besonders problematisch ist die bei VRE häufig geringe Empfindlichkeit gegen Ampicillin und die Resistenz gegen andere Antibiotika wie Erythromycin (ERYCINUM u. a.), Tetracycline, Rifampicin (EREMFAT u. a.) und Fluorchinolone. Bei fehlendem wirksamen Kombinationspartner ist auch die Effektivität der Aminoglykoside unzureichend, so dass die optimale Therapie von Infektionen durch solche Enterokokken unbekannt ist.

Therapie

Vor Therapiebeginn ist besonders bei Enterokokken ihre pathogenetischen Rolle im Infektionsgeschehen zu klären. Eine wesentlichere Rolle als die Chemotherapie

können allgemeine Maßnahmen, wie die Drainage von Abszessen, das Entfernen von Kathetern oder die Behandlung von anderen Krankheitsserregern darstellen.

Systematische Studien zur Chemotherapie von Infektionen durch VRE sind nicht verfügbar.

β-Laktamantibiotika

Die meisten Stämme von *E. faecalis* und einige Stämme von *E. faecium* lassen sich durch hohe, jedoch klinisch erreichbare Konzentrationen von Ampicillin behandeln. Enterokokken gelten als Ampicillin-resistent ab einer MHK von 16 µg/ml. Konzentrationen von 100 bis 150 µg/ml sind jedoch mit Tagesdosen von 18 bis 30 g Ampicillin oder Ampicillin – Sulbactam (UNACID) erreichbar und erlauben die Behandlung von Enterokokkenstämmen mit einer MHK bis 64 µg/ml. Unter solchen Bedingungen kann die Kombination mit einem Aminoglykosid sinnvoll sein. Die Toxizität solch hoher Dosen ist jedoch weitgehend unbekannt.

Glykopeptide

Teicoplanin (TARGOCID) ist gegen VanB- und VanC- Enterokokken wirksam; VanA-Enterokokken sind gegen beide Glykopeptide resistent. Jedoch können auch VanB- Enterokokken unter der Therapie eine Resistenz gegen Teicoplanin entwickeln, was durch Aminoglykoside verhindert werden kann. Kombinationsbehandlungen mit Vancomycin und diversen β-Laktamantibiotika einschließlich Imipenem (ZIENAM) haben bisher keine überzeugenden Ergebnisse erbracht.

Andere Chemotherapeutika

Fluorchinolone waren klinisch bisher auch in Kombination mit anderen Antibiotika ebenfalls nicht ausreichend effektiv. Mit Chloramphenicol (PARAXIN u. a.) konnten in kleinen Studien durchaus klinische Erfolge erzielt werden, jedoch kam es nicht zu einem günstigen Einfluss auf die Letalität. Eine weitere Behandlungsoption stellt die Streptograminkombination

Quinupristin - Dalfopristin (SYNERCID) dar (Vgl. ZCT 2/2000). Die Behandlungsergebnisse bei Enterokokkeninfektionen sind uneinheitlich; teilweise wurden in Kombination mit Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) und Rifampicin gute Erfolge erzielt.

Linezolid (nur in den USA verfügbar) ist eine neue Substanz mit Enterokokkenwirksamkeit. Bakterizide Plasmakonzentrationen lassen sich jedoch nicht erreichen.

FOLGERUNG DER AUTORIN: Infektionen durch glykopeptidresistente Enterokokken (VRE) sind deutlich im Zunehmen begriffen und bedrohen vor allem Patienten mit schweren Grunderkrankungen. Die Behandlung gestaltet sich schwierig und eine weitere Resistenzentwicklung unter der Therapie kommt nicht selten vor. Die optimale Therapie ist bisher unbekannt, Therapieversuche mit Ampicillin (BINOTAL u. a.) in sehr hoher Dosierung, Teicoplanin (TARGOCID) oder mit neueren Medikamenten wie Quinupristin - Dalfopristin (SYNERCID) oder Linezolid (in Deutschland nicht im Handel) sind auf der Basis differenzierter Resistenzbestimmungen durchaus sinnvoll.

MURRAY, B.E.
N. Engl. J. Med. 2000; 342:710-721

Interaktionen mit Antiinfektiva (3)

Interaktionen mit antiretroviral wirksamen Chemotherapeutika

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wird durch ein ausgeprägtes Interaktionspotential der Proteaseinhibitoren (PI) und nicht-nukleosidischen Inhibitoren der reversen Transkriptase (NNRTI) in erheblichem Maße kompliziert. Neben der Beeinflussung des Metabolismus von anderen Arzneimitteln (s. nächste Ausgabe der ZCT),

muss zunächst die Interaktion der antiretroviralen Substanzen untereinander beachtet werden.^{1,2}

Einen Überblick über die wichtigsten Interaktionen dieser Substanzen gibt die untenstehende Tabelle, die auch über unsere Seite im Internet unter www.zct-berlin.de abrufbar ist. Es sollte beachtet werden, dass derartige Tabellen nur zur groben Orientierung dienen können. Die Genauigkeit der Angaben (die aus entsprechenden Studien stammen) sollte nicht darüber hinwegtäuschen, dass solche Wechselwirkungen einer erheblichen individuellen Variabilität unterliegen. Aus der Tabelle sind die Wirkungen der Proteaseinhibitoren (PI) auf die Kinetik von anderen PI und die Wirkungen von NNRTI auf PI dargestellt. Die umgekehrte Beeinflussung (Wirkung von PI auf NNRTI) wurde ebenfalls beschrieben, ist aber geringer ausgeprägt.

Diese antiretroviralen Wirkstoffe werden überwiegend durch die Monooxygenase CYP3A4 abgebaut, doch werden auch CYP2D6, CYP1A2 und andere Enzyme beeinflusst. Die Effekte sind aufgrund der Komplexität der Wirkungen im Einzelnen nicht genau voraussagbar und können nur im Rahmen von gezielten Studien ermittelt werden.

Neuerdings wird die pharmakologische Eigenschaft der Enzymhemmung nicht nur mit den Interaktionen in Zusammenhang gebracht, sondern ist auch unter dem Aspekt der metabolischen Störungen diskutiert worden. Durch die Hemmwirkung auf die Monooxygenasen könnte der Abbau endogener Retinoide blockiert werden, wodurch es zu den bekannten Hyperlipidämien und dermatologischen Komplikationen kommen kann.³

1. RANA, K.Z., DUDLEY, M.N. Pharmacother. 1999; 19:3559
2. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (1999) 28th ed. GILBERT, D. N. et al., Antimicrobial Therapy Inc., Vienna, VA, USA
3. SASS, O. et al. Dermatology 2000; 200:4042

Pharmakokinetische Interaktionen zwischen verschiedenen antiretroviral wirksamen Arzneimitteln				
Virustatikum (A):	Veränderung (%) der AUC von Proteaseinhibitoren durch Virustatikum A:			
	Indinavir	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir
Proteaseinhibitoren				
Indinavir (CRIXIVAN)	-	↑ 83	keine Veränderung	↑ 500 - 800
Nelfinavir (VIRACEPT)	↑ 51	-	keine Veränderung	↑ 392 ^a .
Ritonavir (NORVIR)	↑ 480 ^b	↑ 152	-	↑ 2000+ ^c
Saquinavir (INVIRASE)	keine Veränderung	↑ 18	keine Veränderung	-
Nicht-nukleosidische Inhibitoren der reversen Transkriptase				
Delavirdin (RESCRIPTOR)	↑ 40 ^d	↑ 113 ^e	↑ 60 - 70	↑ 520
Efavirenz (SUSTIVA)	↓ 30 ^f	↑ 20 ^g	↑ 18	↓ 60
Nevirapin (VIRAMUNE)	↓ 28	↓ 4	↓ 10	↓ 27

^a Kombinationsschema: Saquinavir 800 mg 3 x tägl. + Nelfinavir 750 mg 3 x tägl. oder 1250 mg 2 x tägl.
^b Kombinationsschema: Indinavir 400 mg 2 x tägl. + Ritonavir 400 mg 2 x tägl.
^c Kombinationsschema: Saquinavir 400 mg 2 x tägl. + Ritonavir 400 mg 2 x tägl.
^d ↓ Indinavir 600 mg 3 x tägl.
^e OH-Metabolit ↓ 50
^f ↑ Indinavir 1000 mg 3 x tägl.
^g OH-Metabolit ↑ 40

Mittel der Wahl

Ceftriaxon versus Vancomycin in der perioperativen Prophylaxe der Herzchirurgie

Wundinfektionen treten trotz antibiotischer Prophylaxe nach etwa 5 % der kardiochirurgischen Bypass-Operationen auf. In vielen Zentren wird mit dem Glykopeptid-Antibiotikum Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u. a.) über 48 Stunden eine perioperative Prophylaxe durchgeführt, die unter Berücksichtigung der zunehmenden Resistenz von grampositiven Keimen nicht unproblematisch erscheint. In einer prospektiven randomisierten Studie mit 200 konsekutiven Patienten in einem herzchirurgischen Zentrum in Helsinki wurde vergleichend untersucht, ob die Gabe von 2 g Ceftriaxon (ROCEPHIN) 45-60 min. vor dem chirurgischen Schnitt eine vergleichbare Effektivität wie die Standardprophylaxe mit 500 mg Vancomycin alle sechs Stunden über zwei Tage hat. Insgesamt 97 Patienten erhielten Ceftriaxon und 103 Vancomycin. Hinsichtlich der Operationszeit, der Ischämiezeit, der Anzahl der Bypässe und weiterer Parameter ergaben sich zwischen den zwei Studiengruppen keine Unterschiede. Die Patienten waren im Mittel 70 Jahre alt. Die Gesamtinfektionsrate betrug 13 % im Ceftriaxon-Arm und 11 % unter der Vancomycin-Behandlung (keine statistisch signifikante Differenz). Sieben Harnwegsinfektionen traten unter Ceftriaxon und vier unter Vancomycin auf. Vier Wundinfektionen (4 %), darunter eine Mediastinitis, wurden unter Ceftriaxon beobachtet, fünf (5 %) in der Vancomycin-Behandlungsgruppe. Eine Mediastinitis durch Staphylococcus epidermidis wurde in der Ceftriaxon-Gruppe diagnostiziert, die erfolgreich behandelt werden konnte. Jeweils zwei Patienten in jeder Gruppe entwickelten eine Pneumonie in der späteren postoperativen Phase.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser prospektiven Studie erwies sich eine einmalige perioperative Gabe von Ceftriaxon (ROCEPHIN) in einer Dosis von 2 g als gleich effektiv wie die bis dato vorgenommene Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u. a.)-Prophylaxe über zwei Tage. In Kliniken mit niedriger Rate an Methicillin-resistenten Staphylokokken kann durchaus auf eine Vancomycin-Prophylaxe verzichtet werden.

SALMINEN, U.S. et al.
J. Antimicrob. Chemother. 1999; 44: 287-90

Azithromycin versus Cefaclor: Welches Antibiotikum bei der akuten Otitis media?

Die zunehmende Ausbreitung Antibiotika-resistenter Streptococcus pneumoniae-, Haemophilus influenzae- und Moraxella

catarrhalis-Stämme stellt eine Herausforderung für die klinische Behandlung der akuten Otitis media dar. In einer offenen, randomisierten Studie wurde in Israel die Wirksamkeit einer zehntägigen Therapie mit Cefaclor (PANORAL u. a.) bzw. Azithromycin (ZITHROMAX) bei der akuten Otitis media verglichen, wobei eine fortlaufende Tympanocentese zur genaueren Überwachung vorgenommen wurde.

Mehr als 100 Kinder wurden in die Studie einbezogen, wobei in 85 Fällen bakterielle Erreger nachgewiesen wurden, darunter 64 mal H. influenzae und 51 mal S. pneumoniae. Ein bakteriologischer Misserfolg trat unter beiden Therapieformen bei etwa der Hälfte der mit H. influenzae- und bei einem Drittel der mit S. pneumoniae-infizierten Kinder auf. Hinsichtlich S. pneumoniae wurden zunehmende MHK-Werte für beide Regime bestimmt, nicht jedoch bei H. influenzae. Bei insgesamt 51 von 62 Patienten (82 %) in der Azithromycin-Gruppe kam es zur Heilung bzw. Besserung des Krankheitszustandes im Vergleich zu 50 von 59 Patienten (85 %) in der Cefaclor-Gruppe. Ein klinischer Erfolg wurde bei 40 von 43 Kindern mit bakteriologischer Heilung nach drei bis vier Tagen erzielt; hingegen waren nur 20 von 37 Kinder erfolgreich behandelt, wenn eine bakterielle Eradikation nicht nach vier Tagen erreicht werden konnte.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In der vorliegenden Studie stellten weder Cefaclor (PANORAL) noch Azithromycin (ZITHROMAX) eine wirksame Behandlung von Antibiotika-resistenten Stämmen wie S. pneumoniae und H. influenzae dar. Die Ergebnisse hinsichtlich H. influenzae bestärken die Vermutung, dass die gegenwärtig empfohlenen Grenzwerte für diese Antibiotika gegen H. influenzae nicht geeignet sind.

DAGAN, R. et al.
Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44: 43-50

Itraconazol wirksam bei der broncho-pulmonalen Aspergillose

Die allergische broncho-pulmonale Aspergillose ist eine immunologische Hyper sensitivitätserkrankung, die zumeist bei Asthma-Patienten auftritt. Es wird vermutet, dass das Ausmaß der Pilzkolonisation im Respirationstrakt die Schwere der Erkrankung mitbestimmt. In einer Doppelblindstudie wurde gezeigt, dass Itraconazol (SEMPERA) signifikant das Krankheitsbild verbessern kann. Auf der Basis einer strikten Definition der allergischen broncho-pulmonalen Aspergillose wurden 55 Patienten in eine von der zentralen nord-amerikanischen Gesundheitsbehörde geleiteten Studie eingeschlossen. 28 Patienten erhielten zweimal täglich 200 mg Itraconazol in Tablettenform, 27 Patienten

bekamen ein Placebopräparat. Nach 16wöchiger Behandlung wiesen 13 der 28 Itraconazol-behandelten Patienten (46 %) eine verminderte IgE-Konzentration, einen geringeren Steroidverbrauch sowie verbesserte Lungenfunktionsparameter und eine Abnahme von pulmonalen Infiltraten auf. In der Placebogruppe konnte dieses nur bei fünf von 27 Patienten (19 %) registriert werden. Die Häufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen war in beiden Gruppen gleich. In der nachfolgenden offenen Behandlung mit 200 mg Itraconazol täglich sprachen noch zwölf von 36 Patienten (33 %) auf die Therapie an, die zuvor unter Placebo nicht positiv reagiert hatten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Studie zeigt, dass Itraconazol (SEMPERA) bei zahlreichen Patienten mit allergischer broncho-pulmonaler Aspergillose wirksam sein kann. Wahrscheinlich wird der Effekt dieser Therapie unterschätzt, da möglicherweise einige Patienten Itraconazol nicht optimal resorbierten. Es sollten daher weitere Untersuchungen folgen, um die optimale Dosierung und auch die adäquate Dauer der Itraconazolbehandlung zu erarbeiten.

STEVENS, D.A. et al.
N. Engl. J. Med. 2000; 342: 756-62

Nebenwirkungen

Neurotoxizität von Carbapenem-Antibiotika

Generell weisen Betalaktam-Antibiotika ein neurotoxisches Potenzial auf und können bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bei hoher Antibiotika-Dosierung zu Krampfstörungen führen. Derartige Reaktionen wurden insbesondere mit den Carbapenemen, überwiegend mit Imipenem/Cilastatin (ZIENAM), beobachtet. Im Kaninchenmodell war Imipenem zehnmal stärker neurotoxisch im Vergleich zu Benzylpenicillin (diverse Warenzeichen). Die Erklärung für die Neurotoxizität dürfte in der Interaktion dieser Substanz mit den GABA-Rezeptoren im Gehirn liegen. Sie hängt vorwiegend mit der Seitenkette am zweiten Kohlenstoffatom in dem Carbapenem-Grundgerüst zusammen. Es wird davon ausgegangen, dass die Bindung an die GABA-Rezeptoren um so ausgeprägter ist, je basischer sich diese Seitenkette verhält. Eine andere Hypothese besagt, dass die Elimination des Antibiotikums aus dem Gehirn langsamer verläuft, als die der Vergleichssubstanz Meropenem (MERO-NEM). Weitgehend geklärt ist allerdings, dass der Kombinationspartner des Imipenem, Cilastatin, nicht für die neurotoxischen Reaktionen verantwortlich ist.

Meropenem wies in zahlreichen Studien eine deutlich geringere Frequenz von Krampfstörungen im Vergleich zu Imipenem auf.

Dieses war der Hintergrund, drei umfangreiche Studien mit Meropenem in der Behandlung der bakteriellen Meningitis durchzuführen. In diesen Studien, vorwiegend bei der kindlichen Meningitis, wurde Meropenem mit Cefotaxim (CLAFORAN) oder Ceftriaxon (ROCEPHIN) verglichen. Alle drei Studien erbrachten keine Unterschiede bezüglich der klinischen Ergebnisse und der Unverträglichkeitsreaktionen zwischen Meropenem und den Vergleichssubstanzen. Insbesondere die Frequenz der Krampfstöße, die bei der Meningitis in einem gewissen Umfang zum Krankheitsbild dazugehören, unterschied sich nicht. In einer großen nordamerikanischen Studie bei insgesamt 258 Kindern, wurden bei 15 von 129 Patienten (12%) unter Meropenem und in 22 von 129 (17%) unter Cefotaxim Krampfstöße beobachtet. Meropenem könnte in bestimmten Ländern mit zunehmender Penicillin- und Cephalosporin-Resistenz von Pneumokokken, aber auch bei gramnegativen Meningitiden, an Bedeutung gewinnen. Die vorliegenden Studien zeigen, dass diese Substanz, im Vergleich zu anderen Beta-laktamantibiotika, kein vermehrtes neurotoxisches Risiko aufweist.

FOLGERUNG DES AUTORS: Bei den Carbapenem-Antibiotika Imipenem (ZIE-NAM) und Meropenem (MERONEM) bestehen offensichtlich deutliche Unterschiede hinsichtlich des Risikos von neurotoxischen Reaktionen. Während Imipenem in der Meningitis-Behandlung nicht indiziert ist und insbesondere bei Patienten mit hoher Dosierung und Niereninsuffizienz ein erhebliches neurotoxisches Risiko aufweist, ist Meropenem diesbezüglich günstiger zu bewerten. In mehreren Meningitis-Studien lag die Frequenz von Krämpfen unter Meropenem im gleichen Bereich wie bei den Cephalosporin-Antibiotika der Vergleichsgruppen.

NORRBY, S.R.

J. Antimicrob. Chemother. 2000; 45: 5-7

Ciprofloxacin-Allergie

In den letzten Monaten haben die unerwünschten Wirkungen von Fluorchinolonen zu zwei Marktrücknahmen und in einem anderen Fall zum Abbruch der Entwicklung eines Medikaments geführt. Ciprofloxacin (CIPROBAY) gilt jedoch weiterhin als gut verträglich, die wichtigsten unerwünschten Wirkungen betreffen den Magen – Darm Trakt mit Übelkeit und Erbrechen sowie selten Diarrhöen und das Zentralnervensystem.

In einer Mitteilung aus Oxford, England, wird nun von einem überraschend häufigen Auftreten anaphylaktoider Reaktionen bei Studenten berichtet:

Unter Studenten einer Universität kam es innerhalb von wenigen Tagen zu zwei

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

Bestellschein

Wenn Sie Abonnent 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“.

Fällen von Meningokokken - Meningitis. Daher wurden 3200 Studenten dieser Universität prophylaktisch mit einer Einzeldosis von 500 mg Ciprofloxacin behandelt.

Drei dieser Studenten entwickelten nach 20 – 180 Minuten anaphylaktische Reaktionen mit Engegefühl im Hals sowie Haut- und Schleimhautreaktionen. Eine Studentin mit Asthma entwickelte Luftnot. Die anderen beiden Studenten ohne Hinweis auf atopische Erkrankungen hatten weder Luftnot noch eine hypotone Kreislaufreaktion. Nach Behandlung mit Adrenalin i. m. und einem Antihistaminicum p. o. besserten sich die Beschwerden. Die Patientin mit Asthmaanamnese wurde zusätzlich zwei Tage stationär behandelt. Alle Patienten erholten sich vollständig ¹.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die in dieser Gruppe von 3200 Studenten beobachtete Zahl von schwerwiegenden Unverträglichkeitsreaktionen war deutlich höher als die zuvor durch freiwillige Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen an die FDA bekannt gewordene Rate von 1,2 auf 100.000 Behandlungen ². Eine so hohe Rate von schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist bei einer prophylaktischen Antibiotikabgabe problematisch.

1. BURKE, P. & BURNE, S.R.
BMJ 2000; 320: 679

2. DAVIES, H. et al.
Ann. Intern. Med. 1989; 111: 1041-1043

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, Dresden, 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. Bezugspreis nur im Abonnement. Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen DM 60,- für Studenten und Abonnenten aus den neuen Beitrittsländern DM 45,- (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern DM 120,-;

Kündigung der Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

Die gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 1980 Zeitschrift für Chemotherapie (H. Lode), Berlin.

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