

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Juli/August 2000 – 21. Jahrg.

Übersicht

Infektionsprophylaxe für Fernreisende

Die Zahl der Reisen in Entwicklungs- und Schwellenländer hat in den letzten Jahren erheblich zugenommen. Diese Länder sind insbesondere in den Wintermonaten beliebte Reiseziele. Während eines Auslandsaufenthalts haben 20 bis 70 % der Reisenden gesundheitliche Beschwerden, die in 1 bis 5 % eine medizinische Behandlung erfordern. Diese Inzidenzen sind für Individual- und Rucksacktouristen nochmals deutlich höher. Infektionskrankheiten tragen in erheblichem Ausmaß zur Morbidität bei Auslandsreisen bei; durch vorbeugende Maßnahmen lässt sich deren Inzidenz jedoch erheblich reduzieren.

Die adäquate Infektionsprophylaxe ist abhängig vom Reiseziel, der Dauer und Art der Reise sowie von Alter und den Vorerkrankungen der Reisenden.

Impfungen

Eine reisemedizinische Beratung stellt eine gute Gelegenheit dar, den Impfschutz zu überprüfen. Eine adäquate Immunisierung gegen Mumps, Masern, Röteln, Tetanus, Diphtherie, Pertussis und Poliomyelitis sollte bei Reisen in Entwicklungsländer erfolgen. Bei entsprechenden Risikofaktoren ist auch die Influenzaimpfung (BEGRIVAX u. a.) sowie die Pneumokokkenimpfung (PNEUMOVAX 23 u. a.) sinnvoll.

Der Nachweis einer Impfung gegen *Gelbfieber* durch eine von der WHO zugelassene Stelle wird bei Einreise von einigen lateinamerikanischen und afrikanischen Staaten gefordert. Gelbfieber wird von Stechmücken in Endemiegebieten überwiegend im tropischen Regenwald übertragen.

Die *Hepatitis A* ist eine der häufigsten Infektionskrankheiten, der durch eine aktive Immunisierung vorgebeugt werden kann. Das Infektionsrisiko liegt bei 0,3 % pro Monat in Entwicklungsländern. Die aktive Impfung (HAVRIX 1440 u. a.) schützt 95 % der Geimpften für sechs bis 12 Monate. Durch eine zweite Impfdosis kann ein anhaltender Impfschutz induziert werden.

Ein kombinierter Hepatitis A- und Hepatitis B-Impfstoff (TWINRIX) ist im Handel und vergleichsweise preiswert.

Die Inzidenz des *Typhus* ist unter Reisenden um ein bis zwei Größenordnungen niedriger als die der Hepatitis A. Impfstoffe zur oralen (TYPHORAL L u. a.) als auch zur parenteralen (TYPHIM VI u. a.) Applikation sind verfügbar, sind jedoch vor allem Reisenden mit sehr hohem Infektionsrisiko oder mit schweren Vorerkrankungen zu empfehlen.

Das Infektionsrisiko für *Cholera* ist um eine weitere Größenordnung niedriger. Die derzeitigen Impfstoffe sind bei geringer Wirksamkeit relativ schlecht verträglich, so dass eine Impfung nur in wenigen Fällen sinnvoll ist.

In Entwicklungsländern ist nach Bissen durch Tiere eine Postexpositions-Prophylaxe gegen *Tollwut* oft nicht möglich. Daher ist bei Reisenden, die einem erhöhten Risiko für Tierbisse ausgesetzt sind, eine Tollwutimpfung in Erwägung zu ziehen.

Eine Impfung gegen *Meningokokken* ist in Saudi-Arabien für Pilger vorgeschrieben. Weiterhin ist die Impfung mit dem 4-valenten Impfstoff (MENCEVAX ACWY u. a.) bei Reisen nach Afrika südlich der Sahara von Äthiopien bis Senegal empfehlenswert.

Das Risiko, sich als Reisender an der *Tuberkulose* zu infizieren, ist auch in Entwicklungsländern gering. Zudem ist die Wirksamkeit der BCG-Impfung umstritten, so dass sie nur in Einzelfällen empfohlen

Inhalt

4/2000

Übersicht	Seite 25–26
– Infektionsprophylaxe für Fernreisende	
Neueinführung	Seite 27
– Lomefloxacin zur Konjunktivitisstherapie	
Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (34)	Seite 27
– Reisediarrhö	
Makrolide	Seite 27–28
– Azithromycin i.v. bei ambulant erworbener Pneumonie	
– Intravenöse Therapie mit Azithromycin	
Schwangerschaft und Infektion	Seite 28–29
– Infektionsbedingte Frühgeburten	
Bedrohliche Infektionen	Seite 29
– Meropenem versus Imipenem	
– MRSA-Sepsis	
Interaktionen von Antiinfektiva (4)	Seite 30
– Interaktion mit Proteaseinhibitoren	
Resistenz	Seite 30–31
– Unterschiede zwischen Asien und Europa	
– Resistenz von <i>P.aeruginosa</i> in Europa	
Epidemiologie	Seite 31–32
– Influenza weltweit	
– Diarrhö bei AIDS-Patienten	
– Neue Pneumokokken-Vakzine	
Pharmakokinetik	Seite 32
– Vancomycin-Kinetik bei der Meningitis-Therapie	

werden kann. Sinnvoller als die Impfung erscheint ein Tuberkulin-Hauttest vor Reiseantritt und wenige Monate nach der Rückkehr, um eine Infektion erkennen und gegebenenfalls früh behandeln zu können.

Reisediarrhö

Die sogenannte Reisediarrhö ist die häufigste Erkrankung, sie betrifft 10 bis 60 % der Reisenden in Entwicklungsländer. In 20 % der Fälle führt sie zu Bettlägerigkeit und noch häufiger zur Abänderung der Reiseroute (weitere Informationen siehe diese Ausgabe der ZCT, Seite 27).

Atemwegsinfektionen

Infektionen der Atemwege sind die zweithäufigsten Krankheitsursachen auf Reisen. Patienten mit kardiopulmonalen Grunderkrankungen und höherem Risiko für schwere Verläufe sollte daher eine Impfung gegen Influenza oder Pneumokokken empfohlen werden. Bei solchen Reisenden kann ein geeignetes mitgeführtes Antibiotikum zur Selbstmedikation sinnvoll sein.

Durch Arthropoden übertragene Infektionen

Jeder fünfzigste Todesfall weltweit geht auf Infektionen zurück, die durch Arthropoden übertragen werden. Malaria und Dengue-Fieber stehen an erster Stelle derartiger Infektionen bei Reisenden.

Dengue-Fieber wird überwiegend bei Tage in Städten durch Mückenstiche übertragen. Die Erkrankung verläuft meist blande bei unproblematischem Spontanverlauf.

Demgegenüber sticht die *Malaria*-übertragende Anopheles Mücke nachts in länd-

lichen Gegenden. Das höchste Infektionsrisiko besteht in Ozeanien (20 % monatlich in Neu-Guinea) und in Afrika südlich der Sahara (2 % monatlich). Eine Expositionsprophylaxe stellt den wichtigsten Schutz dar. Repellentien, die N,N-Diethyl-3-methylbenzamid enthalten, sollten auf exponierte Hautpartien aufgetragen werden. Kleidungsstücke können zudem mit Permethrin behandelt werden. Für Reisende in Gegenden mit niedriger Infektionsgefahr ist die Expositionsprophylaxe üblicherweise ausreichend.

In Gebieten mit höherem Risiko muss das Infektionsrisiko gegen die möglichen Nebenwirkungen einer Chemoprophylaxe abgewogen werden. Die Prophylaxe muss zumeist noch für vier Wochen nach Verlassen der Endemiegebiete fortgesetzt werden, da die meisten Medikamente nicht gegen Leberformen der Parasiten wirksam sind (Tabelle).

In Gegenden ohne Chloroquin-Resistenz, wie z. B. der Dominikanischen Republik, ist Chloroquin (RESOCHIN u. a.) das Mittel der Wahl zur Malariaprophylaxe. Chloroquin ist auch während der Schwangerschaft zur Malariaprophylaxe geeignet.

Mit chloroquinresistenten Malariaerregern muss in den meisten Endemiegebieten gerechnet werden. Dort ist Mefloquin (LARIAM) Mittel der Wahl. Mefloquin gilt wegen zentralnervöser Nebenwirkungen im Vergleich zu Chloroquin als weniger verträglich. In kontrollierten Studien konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede der Verträglichkeit und der Abbruchraten festgestellt werden. Mefloquin ist nicht zur

Prophylaxe während der Schwangerschaft zugelassen, die verfügbaren Daten deuten jedoch darauf hin, dass das Risiko zumindest im zweiten und dritten Trimenon sehr gering ist.

Bei Reisen in Gebiete mit Mefloquinresistenz (einige Regionen Thailands und Kambodschas) sowie für Reisende die Mefloquin nicht vertragen, ist Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) zur Malariaprophylaxe geeignet. Doxycyclin ist während der Schwangerschaft und bei Kindern unter acht Jahren oder unter 50 kg KG kontraindiziert. Ein weiterer Nachteil ist in der Fototoxizität von Doxycyclin zu sehen.

Die Kombination von 250 mg Atovaquon (WELLVONE) und 100 mg Proguanil (PALUDRINE) (einmal täglich, zwei Tage vor Einreise bis eine Woche nach Verlassen des Endemiegebietes) ist gut wirksam zur Malariaprophylaxe. Aufgrund der guten Wirksamkeit auch gegen hepatische Parasiten, kann die Einnahme bereits eine Woche nach Verlassen der Endemiegebiete beendet werden. Eine fixe Kombination (MALARONE) ist zur Therapie verfügbar.

Keine Malariaprophylaxe kann jedoch vollständige Sicherheit gegen eine Infektion bieten. Da die verzögerte Malariabehandlung mit einer erheblichen Mortalität behaftet ist, muss bei Fieber während- oder nach einer Reise in Endemiegebiete umgehend medizinische Hilfe in Anspruch genommen werden.

Sexuell übertragbare Krankheiten

Das Risiko, durch ungeschützten Geschlechtsverkehr venerische Erkrankungen einschließlich HIV und Hepatitis B zu erwerben, ist allgemein bekannt. Dennoch wird ein Kondom offenbar bei weniger als der Hälfte der sexuellen Kontakte von Reisenden benutzt. Daher ist bei einer reise-medicinischen Beratung auf dieses Risiko hinzuweisen und gegebenenfalls auch eine Hepatitis B-Impfung anzuraten.¹

ZUSAMMENFASSUNG: Reisemedizinische Beratungen werden aufgrund der zunehmenden Fernreisen immer häufiger benötigt. Hierfür sind aktuelle Kenntnisse der jeweiligen Epidemiologie und Resistenzlage erforderlich. Diese sind über die offiziellen Internetseiten des Auswärtigen Amtes² und der Centers for Disease Control and Prevention³ oder von privater Seite⁴ verfügbar. Bei geplanten Hochrisiko-Reisen oder in besonderen Situationen wie Schwangerschaft oder ernsten Grunderkrankungen kann der Rat von tropenmedizinischen Spezialisten erforderlich sein.

1. RYAN, E.T., KAIN, K.C. N. Engl. J. Med. 2000;342:1716-1725
2. www.auswaertiges-amt.de/5_laende/
3. www.cdc.gov/travel/
4. www.reisevorsorge.de

Tabelle: Chemoprophylaxe der Malaria

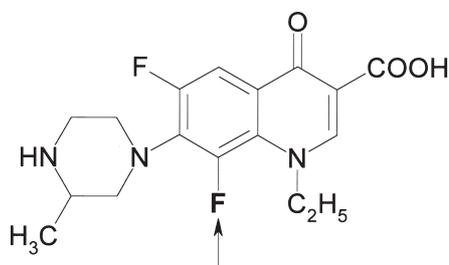
Aktuelle länderspezifische Informationen sind zusätzlich heranzuziehen (siehe Text)			
Resistenzlage	Medikation	Erwachsene	Kinder
Chloroquin - empfindlich	Chloroquin	300 mg (Base) wöchentlich 1 Woche vor - bis 4 Wochen nach Aufenthalt im Malariagebiet	5 mg/kg KG, maximal 300 mg
Chloroquin-Resistenz	Mefloquin	250 mg (Base) wöchentlich 1 Woche vor - bis 4 Wochen nach Aufenthalt im Malariagebiet	5-9 kg 1/8 Tbl/Wo 10-19 kg 1/4 Tbl/Wo 20-30 kg 1/2 Tbl/Wo 31-45 kg 3/4 Tbl/Wo
	Alternativ: Doxycyclin	100 mg täglich 2 Tage vor - bis 4 Wochen nach Aufenthalt im Malariagebiet	nur über 8 Jahren: 2mg/kg KG maximal 100 mg
	oder: Proguanil	200 mg täglich 2 Tage vor - bis 4 Wochen nach Aufenthalt im Malariagebiet	< 1 J.: 25 mg tgl. 1-4 J.: 50 mg tgl. 5-8 J.: 100 mg tgl. 9-14 J.: 150 mg tgl.
	ggf. plus Chloroquin wie oben		
Mefloquin-Resistenz	Doxycyclin	wie oben	wie oben

Neueinführung

Lomefloxacin zur lokalen Anwendung am Auge

Lomefloxacin ist ein Fluorchinolon, das vor über 10 Jahren erstmals beschrieben wurde und das in einigen Ländern zur oralen, antibakteriellen Therapie im Handel ist.¹ Die Substanz gehört zu jenen Fluorchinolonen, die in Position 8 des Moleküls ein zweites Fluoratom aufweisen (Abb.). Diese Struktur bewirkt eine relativ hohe Fotoinstabilität, die zu fototoxischen Hautreaktionen führen kann. Dies ist einer der Gründe, weshalb Lomefloxacin in Deutschland nicht zur systemischen Therapie zugelassen worden ist. Es ist bemerkenswert, dass dieses Chinolon nun in Form von Augentropfen unter dem Handelsnamen OKACIN auch bei uns „das Licht der Welt erblickt“. Selbstverständlich ist Lomefloxacin nach wie vor fotoinstabil und der Hersteller der Augentropfen gibt in der Fachinformation den folgenden Hinweis:

„Bei Okacin handelt es sich um einen Gyrasehemmer mit sehr hohem fototoxischen Potential. Daher ist vor einer Anwendung mit Okacin eine Exposition von UV-Licht sicher auszuschließen.“ An anderer Stelle wird allerdings auch darauf hingewiesen, dass mit den Augentropfen fototoxische Effekte bisher nicht beobachtet worden seien. Ein leichtes Brennen nach der Anwendung kann jedoch auftreten.^{2,3}



Die rasche bakterizide Wirkung der Chinolone, ihr relativ breites Spektrum und die gute Gewebegängigkeit stellen günstige Voraussetzungen dieser antibakteriellen Wirkstoffe für eine Therapie bakterieller Infektionen des Auges dar. Die Anwendung bei bakterieller Konjunktivitis sollte jedoch nur nach strenger, fachärztlicher Indikationsstellung erfolgen. Wenn eine topische Therapie mit Chinolonen für erforderlich gehalten wird, stehen neben Lomefloxacin auch Norfloxacin (CHIBROXIN), Ofloxacin (FLOXAL) und Ciprofloxacin (CILOXAN) zur Verfügung. Diese drei Präparate gehören nicht zu den 8-Halogenderivaten und weisen ein deutlich geringeres fototoxisches Potential auf.

ZUSAMMENFASSUNG: Mit Lomefloxacin (OKACIN) steht ein weiteres Fluorchinolon zur topischen Therapie bakterieller Konjunktividen zur Ver-

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (34)

Reisediarrhö

Kasuistik: Eine 32 Jahre alte Patientin kommt in die Praxis ihres Hausarztes und klagt über seit drei Tagen bestehende Durchfälle mit bis zu sieben dünnflüssigen Stuhlentleerungen täglich. Die Patientin berichtet, dass sie vor zwei Tagen von einem Urlaub in Ägypten zurückgekommen sei und während ihres Aufenthaltes mit einer Reisegruppe schon mehrere andere Reisende über derartige Symptome geklagt hätten. Es sei keine Temperatursteigerung oder Fieber beobachtet worden und auch bei den Stuhlentleerungen wurden keine Schleim- oder Blutbeimengungen bemerkt. Allerdings bestehe ein deutliches Krankheitsgefühl und auch eine nicht unbedeutende Gewichtsabnahme, Übelkeit und vermehrtes Durstgefühl.

Die körperliche Untersuchung der Patientin ergibt ein mäßig meteoristisch geblähtes Abdomen ohne eindeutige lokalisierte Druckschmerzen, Leber und Milz sind nicht vergrößert palpabel und mit Ausnahme einer Tachykardie um 100/min bei einem Blutdruck von 110/60 mmHg bestehen keine weiteren Auffälligkeiten.

Diagnose: Die Anamnese, die geschilderten Symptome und der Untersuchungsbefund deuten auf eine Reisediarrhö hin. Da kein schweres Krankheitsbild vorliegt, keine Blut- und Schleimbeimengungen beobachtet wurden und auch im mikroskopischen Präparat keine Leukozyten im Stuhl nachweisbar sind, wird auf eine bakteriologische Diagnostik zunächst verzichtet.

Pathogenese: Durchfälle sind ein sehr häufiges Krankheitsbild bei Reisenden in Entwicklungsländern. Ungefähr 20-60 % der Reisenden klagen über derartige Beschwerden und mindestens 20 % der davon Betroffenen werden zu Bettruhe in Folge der Beschwerdesymptomatik gezwungen. Als Erreger werden vorwiegend Enterotoxinbildende und enteroadhäsive E. coli nachgewiesen, andere Erreger betreffen Campylobacter, Shigellen und Salmonellen. Virale Ursachen wurden bisher relativ wenig identifiziert und parasitäre Infektionen sind eher selten. Die mittlere Dauer der nicht behandelten Reisediarrhö beträgt vier bis sechs Tage; allerdings können Komplikationen wie reaktive Arthritiden, postinfektiöse Enteropathien und sehr selten auch das Campylobacter jejuni-assoziierte Guillain-Barré-Syndrom auftreten.

Therapie: Bei der noch jungen und insgesamt keineswegs schwer erkrankten Patientin wird zur Bettruhe und intensiven Flüssigkeitszufuhr geraten. Eine antibiotische Therapie mit z.B. Cotrimoxazol (BACTRIM u. a.) oder Ciprofloxacin (CIBROBAY) sollte nur bei schweren Erkrankungen oder bestehenden Grunderkrankungen verabreicht werden. So genannte Antidiarrhoika [z. B. Loperamid (IMODIUM u. a.)] sollten möglichst nicht verabreicht werden, da hierdurch die Spontanheilung und die Ausscheidung der Erreger eher verzögert wird.

fügung. Die Anwendung der Substanz mit hohem fototoxischem Potential sollte nur nach strenger fachärztlicher Indikationsstellung erfolgen.

1. ALDRIDGE, K.E. et al.
Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 1989; 12:221-233
2. Fachinformation OKACIN, CIBA Vision,
November 1999
3. JAUCH, A. et al.
Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1999;
237:705-713

Makrolide

Azithromycin versus Cefuroxim plus Erythromycin bei hospitalisierten Patienten mit Pneumonie

Die ambulant erworbene Pneumonie ist die häufigste zum Tode führende Infektionskrankung in den westlichen Industrieländern. Zu Beginn der Behandlung ist üblicherweise der Erreger nicht bekannt

und es muß eine empirische Therapie eingeleitet werden. In einer nordamerikanischen, prospektiven Multizenter-Studie erhielten insgesamt 145 Patienten randomisiert entweder Azithromycin [(ZITHROMAX) 500 mg i.v. täglich über zwei bis fünf Tage, gefolgt von 500 mg täglich oral] oder Cefuroxim (ZINACEF u. a.) in einer Dosis von 750 mg alle acht Stunden i.v., gefolgt von einer oralen Gabe (zweimal 500 mg täglich) sowie zusätzlich Erythromycin (ERYCINUM u. a.) dreimal 1.0g i.v. täglich, gefolgt von dreimal 500 mg oral. Die Dauer der Therapie mit Azithromycin und Cefuroxim betrug sieben bis zehn Tage, Erythromycin wurde bis zu drei Wochen verabreicht. S. pneumoniae und H. influenzae, wurden bei 28 Patienten der Azithromycin-Gruppe (19 %) und 19-mal (13 %) in der Vergleichsgruppe isoliert. Von den 19 untersuchten Pneumokokken waren 15 empfindlich gegenüber Penicillin G, drei waren intermediär empfindlich und einer war resistent mit einem MHK-Wert gegen Penicillin von 2,0 mg/l. Zwei der Pneumokokkenstämme waren resistent

gegenüber Azithromycin und zwei waren resistent gegenüber Erythromycin. Ein klinischer Erfolg wurde bei 91% der Patienten in der Azithromycin-Gruppe und bei ebenfalls 91% der Patienten in der Kombinationsgruppe beobachtet. Unverträglichkeitsreaktionen wurden signifikant häufiger in der Kombinationsgruppe (49%) gesehen, als in der Azithromycin-Gruppe (12%).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Auch bei Berücksichtigung der eher begrenzten Zahl von Patienten, konnte diese Studie zeigen, dass für die initiale empirische Therapie von hospitalisierten Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie eine Azithromycin (ZITHROMAX)-Monotherapie gleich günstig ist, wie die übliche kombinierte Behandlung mit Cefuroxim (ZINACEF u. a.) plus Erythromycin (ERYCINUM u. a.). Die Resistenz gegenüber Makroliden und Penicillin bei den untersuchten Pneumokokken war für nordamerikanische Verhältnisse relativ niedrig und könnte sich in naher Zukunft ungünstig verändern.

VERGIS, E.N. et al.
Arch. Intern. Med. 2000; 160: 1294-1300

Intravenöse Therapie mit Azithromycin

Zur Initialtherapie einer ambulant erworbenen Pneumonie wird oft ein β -Laktamantibiotikum mit Erythromycin (diverse Warenzeichen) in Kombination intravenös verabreicht, um dem breiten, möglichen Spektrum der in Frage kommenden Erreger Rechnung zu tragen. So empfiehlt zum Beispiel die „American Thoracic Society“ bei dieser Indikation die kombinierte intravenöse Anwendung von Cefuroxim (diverse Warenzeichen) und Erythromycin zur Initialtherapie, da durch das β -Laktamantibiotikum atypische, intrazellulär lokalisierte Erreger, wie Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen nicht erfasst werden.

In Ohio (USA) wurde eine vergleichende klinische Studie bei mehr als 400 Patienten durchgeführt, um die Möglichkeiten einer Monotherapie mit Azithromycin (initial intravenös, dann oral) zu untersuchen. Die Patienten erhielten entweder die Kombinationstherapie oder sie wurden initial intravenös mit dem Azalid Azithromycin (ZITHROMAX, in Deutschland als Infusionslösung nicht im Handel) behandelt. Das Medikament wurde nach drei bis vier Tagen oral weiter verabreicht. Bei 74% bzw. 77% der Patienten konnte eine Besserung oder Beseitigung der Infektion nach zwei Wochen festgestellt werden (der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant). Von Interesse war, dass die Therapiedauer in der Azithromycin-Gruppe signifikant kürzer war als in der Vergleichsgruppe (8,6 Tage vs. 10,3 Tage). Bei den

mit Azithromycin behandelten Patienten traten zudem weniger unerwünschte Wirkungen auf.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Intravenös verabreichtes Azithromycin (in Deutschland nicht im Handel) als Initialtherapie war gleich gut wirksam wie eine Kombinationstherapie aus einem Cephalosporin und Erythromycin (diverse Warenzeichen). Die Therapie war besser verträglich und kürzer.

PLOUFFE, J. et al.
Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44:1796-1802

ANMERKUNG DER REDAKTION: Aus nicht nachvollziehbaren Gründen ist Azithromycin in Deutschland nicht zur intravenösen Gabe im Handel. Nach wie vor sind Ärzte hier auf das relativ schlecht verträgliche Erythromycin angewiesen, wenn ein Makrolid parenteral gegeben werden soll. Da die intravenöse Therapie mit Azithromycin in den USA seit Jahren üblich ist und sich zunehmend durchsetzt, wäre es wünschenswert, wenn dieses Medikament auch in Europa möglichst bald zur Verfügung stünde. Derzeit bleibt hierzulande nur die Möglichkeit, das Arzneimittel über eine Apotheke in Einzelfällen importieren zu lassen (Apotheken-Abgabepreis der importierten Infusionslösung: ca. 100,- DM pro Ampulle mit 500 mg Wirkstoff)*.

*Auskunft von Herrn Apotheker Dr. C. Förster, Markt Apotheke, Willich

Schwangerschaft und Infektionen

Infektionsbedingte Frühgeburten - Bedeutung, Mechanismen und therapeutische Ansätze

Seit langem ist bekannt, dass intrauterine Infektionen eine Frühgeburt verursachen können. Ende der siebziger Jahre wurde erstmals der mikrobiologische Nachweis erbracht, dass sich bei der Mehrzahl der Schwangeren mit vorzeitigen Wehen aber ohne Blasensprung Bakterien aus dem Fruchtwasser isolieren lassen. Die medizinische Bedeutung dieser Zusammenhänge ist enorm: etwa 10% der Geburten erfolgen zu früh wodurch die perinatale Mortalität erheblich erhöht wird. Dies trifft vor allem für jene Kinder zu, die vor der 32. Woche geboren werden und die weniger als 1500 g wiegen (ca. 1 bis 2%).¹

Die häufigsten Erreger bei vorzeitigen Wehen und intakter Fruchtblase sind *U. urealyticum*, *M. hominis*, *G. vaginalis*, Peptostreptokokken und *Bacteroides* Spezies. Das Frühgeburtsrisiko ist erhöht

für Frauen, bei denen eine sogenannte bakterielle Vaginose besteht: die physiologische Vaginalflora (Lactobazillen) ist reduziert und dafür sind die oben genannten Erreger deutlich vermehrt. Die genauen Mechanismen, die zur intrauterinen Ausbreitung der Erreger führen, sind jedoch nach wie vor ungeklärt. Neuerdings ist beobachtet worden, dass wahrscheinlich die intrauterine Infektion schon relativ früh in der Schwangerschaft erfolgt und monatelang unbemerkt bleibt. Es ist möglich, dass die Vaginose einen Marker der intrauterinen Kolonisierung darstellt.¹

Mechanismen der infektionsbedingten Frühgeburt

Die intrauterine Ausbreitung der Bakterien führt unter anderem zu einer Aktivierung der Dezidua mit anschließender Ausschüttung von zahlreichen Zytokinen, wie Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-1- α und - β , Interleukin-6, Interleukin-8 und anderen. Außerdem wird die Prostaglandinsynthese durch die beteiligten Endo- und Exotoxine sowie Zytokine stimuliert und neutrophile Granulozyten wandern ein. Offenbar stimulieren die Prostaglandine schließlich die Wehen und durch Freisetzung von Metalloproteasen wird ein Blasensprung induziert.

Therapeutische Ansatzpunkte

Im Gegensatz zu den rasch fortschreitenden Kenntnissen hinsichtlich der Mechanismen, die zur Einleitung der Geburt aufgrund bakterieller Infektion führen, liegen bis heute leider keine klaren Erkenntnisse über das optimale therapeutische Procedere vor. In den siebziger Jahren wurden Tetrazykline angewandt, um die intrauterine Infektion zu behandeln - seit die unerwünschten Wirkungen der Tetrazykline auf die fetale Entwicklung bekannt geworden sind, werden diese Antibiotika jedoch nicht mehr in der Schwangerschaft eingesetzt.

Die Ergebnisse von Studien, in denen Erythromycin (ERYCINUM u. a.) verwendet wurde, sind nicht einheitlich. In neueren Studien wurde erkannt, dass bei Frauen mit einem erhöhten Risiko aufgrund einer vorausgegangenen Frühgeburt und einer bestehenden bakteriellen Vaginose die einwöchige Therapie mit Metronidazol (CLONT u. a.)- und möglicherweise auch die Behandlung mit Erythromycin - das Frühgeburtsrisiko reduzieren werden kann.^{1,2}

Das therapeutische Vorgehen orientiert sich vor allem daran, ob ein Blasensprung bereits erfolgte oder nicht.

1) Bei Frauen mit frühzeitigen Wehen ohne Blasensprung besitzt eine antibiotische Therapie mit Penicillinen oder Cephalosporinen im allgemeinen keinen Nutzen hinsichtlich einer Verlängerung der Schwangerschaft oder Verbesserung der Situation des Neugeborenen. Zwei neuere, allerdings nicht sehr umfangreiche Studien

haben jedoch gezeigt, dass im Vergleich zu Placebo die Gabe von Metronidazol zusammen mit Ampicillin (BINOTAL u. a.) zu einer längeren Schwangerschaftsdauer führte, sich dadurch das Geburtsgewicht des Kindes um 200 bis 300 g erhöhte und die neonatale Morbidität reduzierte. Da die Nutzen-Risiko-Bewertung angesichts der geringen Anzahl von Schwangeren in den beiden Studien nicht eindeutig ist, lassen sich derzeit für diese Frauen noch keine klaren Empfehlungen aussprechen.

2) Falls der Blasensprung bereits erfolgte, zeigen entsprechende Studien, dass eine Antibiotikatherapie für eine Woche oder länger die Zeit bis zur Geburt signifikant verlängert, mit entsprechend günstigen Konsequenzen für das Neugeborene.⁴

Es soll schließlich nicht unerwähnt bleiben, dass bei Frauen mit Nachweis von Streptokokken der Gruppe B in der Vaginalflora eine Therapie mit Penicillinen während der Geburt die Häufigkeit der Streptokokken-bedingten Neugeborenen-sepsis reduziert, aber nicht das Risiko für spontane Frühgeburten.⁵

FOLGERUNG DER AUTOREN: Das Wissen über die pathophysiologischen Vorgänge und Zusammenhänge zwischen intrauterinen Infektionen und Frühgeburten hat im vergangenen Jahrzehnt enorm zugenommen. Diese Fortschritte stellen eine wichtige Grundlage für die gezielte Weiterentwicklung der therapeutischen Strategien dar. Die möglichen neuen Ansätze müssen dann in klinischen Studien an ausreichenden Patientenzahlen untersucht werden. Derzeit bestehen noch etliche offene Fragen, aber angesichts der erheblichen medizinischen Bedeutung der infektionsbedingten Frühgeburten müssen maximale Anstrengungen unternommen werden.

1. GOLDENBERG, R.L. et al.
N. Engl. J. Med. 2000; 342:1500-1507
2. McDONALD, H.M. et al.
Br. J. Obst. Gynaecol. 1997; 104:1391-1397
3. SVARE, J. et al.
Br. J. Obst. Gynaecol. 1997; 104:892-897
4. MERCER, B.M. et al.
JAMA 1997; 278:989-995
5. NN
MMWR 1996; 45(RR-7):1-24

Bedrohliche Infektionen

Meropenem versus Imipenem als empirische Monotherapie bei Intensivpatienten

Die führenden nosokomialen Infektionen bei Intensivpatienten sind Pneumonien

und purulente Bronchitiden, gefolgt von Harnwegsinfektionen und Sepsis. Mehr als die Hälfte dieser Infektionen sind polymikrobiell, so dass viele Intensivmediziner primär Substanzen mit breitem Spektrum als empirische Anfangstherapie bevorzugen. In einer multizentrischen, offenen, randomisierten Vergleichsstudie (gesponsort von ASTRA-ZENECA) wurde in 16 belgischen Intensivstationen eine empirische Monotherapie mit Meropenem (MERONEM) verglichen mit Imipenem/Cilastatin (ZIENAM). Beide Substanzen wurden in einer Dosis von dreimal 1,0 g täglich i.v. gegeben, wobei Meropenem entweder als Bolusinjektion oder Infusion über 20-30 Minuten appliziert wurde, Imipenem wurde grundsätzlich über 40-60 Minuten infundiert. Insgesamt 212 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Dominierend in beiden Gruppen waren nosokomiale Pneumonien, gefolgt von intraabdominellen Infektionen; der APACHE II-Score betrug 18,4 in der Meropenem-Gruppe und 15,7 in der Imipenem-Vergleichsgruppe. Die häufigsten Erreger waren gramnegative Keime: 82 % in der Meropenem-Gruppe und 63 % in der Imipenem-Gruppe. Die Erfolgsrate bei Meropenem-behandelten Patienten betrug 77 %, im Vergleich zu 68 % bei den Patienten mit Imipenem-Therapie. Die klinischen Erfolgsraten lagen bei den tiefen Atemwegsinfektionen in beiden Gruppen bei 68 %, während bei den intraabdominellen Infektionen Meropenem mit 95,5 % (allerdings nur 22 Patienten) versus 77 % für Imipenem (30 Patienten) etwas günstiger abschnitt. Auch bei fünf Patienten unter Meropenem mit einer Sepsis war ein kompletter Erfolg nachweisbar, während bei den zehn Patienten unter Imipenem nur vier erfolgreich behandelt wurden. Eine bakteriologische Eradikation konnte in 67 % unter Meropenem und in 60 % mit Imipenem erreicht werden. Hinsichtlich behandlungsinduzierter Unverträglichkeitsreaktionen (3,7 % in der Meropenem- und 2,9 % in der Imipenem-Gruppe) gab es keine Unterschiede. Ein Krampfanfall unter Imipenem wurde als substanzinduziert bewertet. Neun Patienten verstarben während der Meropenem-Therapie (8,4 %) und vierzehn (13,3 %) in der Vergleichsgruppe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Meropenem (MERONEM) erwies sich in der empirischen Anfangstherapie von schweren Infektionen bei Intensivpatienten sowohl klinisch wie auch bakteriologisch als mindestens gleichwertig zu Imipenem/Cilastatin (ZIENAM). Die Möglichkeit zur intravenösen Bolusinjektion und die geringere ZNS-Toxizität wird als Vorteil für das Meropenem beim Einsatz auf der Intensivstation eingeschätzt.

VERWAEST, C. et al.
Clin. Microbiol. Infect 2000; 6; 294-302

Nicht - effektive Therapie der MRSA-Sepsis problematisch?

Der Gebrauch von Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u. a.) sollte einer gezielten Behandlung vorbehalten bleiben, um die Entwicklung von resistenten grampositiven Erregern wie Enterokokken und Staphylokokken möglichst gering zu halten. Andererseits ist Vancomycin das Mittel der Wahl bei der Therapie einer Infektion durch Methicillin-resistente Staphylococcus aureus-Stämme (MRSA). In einer retrospektiven Kohortenstudie in einem Krankenhaus in Baltimore, USA, wurden alle Patienten mit einer MRSA-Sepsis zwischen Oktober 1995 und Januar 1998 analysiert. Insbesondere wurde untersucht, wieweit eine MRSA-Sepsis durch bestimmte Risikofaktoren charakterisiert war und ob eine ineffektive empirische Anfangstherapie eine erhöhte Letalität bedeutete. Insgesamt 132 Episoden bei 128 Patienten konnten beurteilt werden. Im Vergleich zu Patienten mit Methicillinsensiblen S. aureus Infektionen (MSSA) waren Patienten mit einer MRSA-Sepsis signifikant älter (70 versus 58 Jahre), wiesen häufiger sowohl eine Anamnese mit einer MRSA-Kolonisation (47 % versus 6 %) als auch eine nosokomiale Infektion auf (76 % versus 50 %). Weiterhin waren diese Patienten in dem vorangegangenen Jahr häufiger hospitalisiert gewesen (82 % versus 58 %) und ein größerer Anteil dieser Patienten kam aus Krankenhäusern bzw. Altersheimen (39 % versus 14 %). Auch erhaltene Patienten mit einer MRSA-Sepsis signifikant seltener (45 % versus 98 %) eine effektive antibiotische Therapie in den ersten 48 Stunden nach ihrer Krankenhausaufnahme im Vergleich zu Patienten mit einer MSSA-Sepsis. Dennoch war das Risiko für einen letalen Verlauf bei diesen Patienten nicht höher als bei der Patientengruppe mit einer wirksamen Therapie; die Überlebensraten in der MSSA-Gruppe betragen 77 % im Mittel und 68 % in der MRSA-Gruppe, was statistisch nicht unterschiedlich war.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Unter Berücksichtigung der vermehrten Resistenzentwicklung gegen Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u. a.) von grampositiven Erregern, sollte diese Substanz zurückhaltend und möglichst gezielt eingesetzt werden. Auch wenn in der vorliegenden Studie ein wesentlicher Unterschied bezüglich des Verlaufes einer Sepsis durch MRSA bei den betroffenen Patienten nicht beobachtet werden konnte, sollten Patienten mit einer bekannten MRSA-Kolonisation und bei Manifestation einer nosokomialen Infektion von Beginn an eine empirische Therapie mit Vancomycin erhalten.

ROGHMANN, M.C. et al.
Arch. Intern. Med. 2000; 160: 1001-4

Tabelle: Pharmakokinetische Arzneimittel-Interaktionen zwischen Proteaseinhibitoren und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel (A)	Veränderung (%) der AUC von Proteaseinhibitoren durch Arzneimittel (A)			
	Indinavir	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir
CYP Induktoren				
Rifabutin (MYCOBUTIN)	↓32	↓32		↓40
Rifampicin (RIFA u. a.)	↓92	↓82	↓35	↓80
CYP Inhibitoren				
Ketoconazol (NIZORAL u. a.)	↑62*	↑35	↑18	↑300
Clarithromycin (KLACID u. a.)	↑29		↑12	
Fluconazol (DIFLUCAN u. a.)	↓19		↑12	
Fluoxetin (FLUCTIN u. a.)			↑19	

*↓ Indinavir 600 mg 3 x täglich

Interaktionen mit Antiinfektiva (4)

Interaktionen mit Proteaseinhibitoren

Die antiretrovirale Therapie mit Proteaseinhibitoren wird in erheblichem Maße durch die zahlreichen medizinisch relevanten Interaktionen mit anderen Arzneimitteln kompliziert. Wenn das Risiko solcher Interaktionen abgeschätzt werden soll, ist es am besten, in mehreren Schritten vorzugehen:

1) Zunächst sollte überlegt werden, welche Interaktionen zwischen den einzelnen Bestandteilen der antiretroviralen Kombinationstherapie auftreten können - eine entsprechende Tabelle hatten wir in der letzten Ausgabe der „Zeitschrift für Chemotherapie“ veröffentlicht (ZCT 2000; 21:22).

2) In einem zweiten Schritt muss überlegt werden, welche anderen Arzneimittel den Metabolismus der Proteaseinhibitoren beeinflussen könnten. Zu dieser Problematik finden sich einige Beispiele in der obestehenden Tabelle.

3) Schließlich werden wir in der nächsten Ausgabe einige Beispiele für die Wirkungen der Proteaseinhibitoren auf den Stoffwechsel anderer, gleichzeitig gegebener Arzneimittel veröffentlichen.

Prinzipiell muss damit gerechnet werden, dass Induktoren der hepatischen Cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenasen die Konzentrationen der Proteaseinhibitoren reduzieren. Neben Rifabutin und Rifampicin gelten solche Überlegungen auch für andere Induktoren, wie Phenytoin (ZENTROPIL u. a.), Carbamazepin (TEGRETAL u. a.), Phenobarbital (LUMINAL u. a.) oder Dexamethason (FORTECORTIN u. a.). Solche Induktoren sollten daher möglichst nicht zusammen mit Proteaseinhibitoren verabreicht werden. Vor allem bei einer Behandlung mit

Saquinavir (INVIRASE) ist dies von Bedeutung, da aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit der Substanz die Spiegel niedrig und variabel sind.

Die in der Tabelle angegebenen Zahlen geben die Ergebnisse aus Studien wieder. Selbstverständlich muss berücksichtigt werden, dass die Angaben einer erheblichen individuellen Variabilität unterliegen.

RANA, K.Z. and DUDLEY, M.N.
Pharmacother. 1999; 19:35-59

HINWEIS:

Die bisher veröffentlichten Tabellen über Arzneimittelinteraktionen sowie die Kurzbeschreibungen aller Proteaseinhibitoren und andere nützliche Informationen zur antiinfektiven Chemotherapie stehen kostenlos im INTERNET unter www.zct-berlin.de zur Verfügung.

Resistenz

Resistenzunterschiede zwischen Asien und Europa bei respiratorischen Infektionserregern

Pneumokokken mit verminderter Penicillin-Empfindlichkeit wurden erstmals 1967 in der Zeitschrift Lancet beschrieben. In Deutschland und Polen traten derartige Erreger erstmals in den frühen 70er Jahren auf und wurden 5-10 Jahre später auch in Spanien, der Schweiz, Südafrika, Japan und Großbritannien isoliert. Inzwischen ist die Resistenz von Pneumokokken gegenüber Betalaktam-Antibiotika und auch Makroliden ein globales Problem geworden. In einer multizentrischen Studie im Winter 1997/98 wurden von 48 Institutionen in China, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Spanien und Großbritannien die führenden Erreger von respiratorischen Infektionen (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) in einem zentralen nordamerikanischen Labor hinsichtlich ihrer in vitro-Aktivität untersucht. Insgesamt 1879 Pneumokokken-, 2645 *H. influenzae*- und 638 *M. catarrhalis*-Stämme wurden analy-

siert. Eine Bouillon-Mikrodilutionsmethode wurde für die Bestimmung der jeweiligen minimalen Hemmkonzentrationen eingesetzt. Es zeigte sich, dass die Unterschiede von Land zu Land beträchtlich waren. So schwankte die Penicillin-Empfindlichkeit von Pneumokokken zwischen 34 % in Frankreich und Spanien bis zu 92 % in Deutschland; die Makrolid-Empfindlichkeit variierte zwischen 26 % in China und 91 % in Großbritannien. In den meisten Ländern bestand eine Betalaktam-Antibiotika-Resistenz sowie auch eine Resistenz gegenüber Makroliden und Cotrimoxazol (BACTRIM u. a.), insbesondere bei Penicillin-intermediären oder resistenten Pneumokokken. Bei diesen Keimen bestand nur eine geringe Resistenz gegenüber Levofloxacin (TAVANIC) mit 0,3 % intermediären und resistenten Stämmen sowie auch gegenüber Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u. a.), wobei gegenüber dieser Substanz überhaupt keine Resistenzen gefunden wurden. Bei *Hämophilus influenzae*-Stämmen variierte die Betalaktamase-Produktion bei 5 % der Stämme in China und Deutschland bis zu 32 % in Spanien. Die Betalaktamase-Produktion von *M. catarrhalis* betrug im Mittel 79 % in Deutschland, hingegen 98 % in Japan.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Untersuchungen zeigten die großen Unterschiede der antimikrobiellen Resistenz bei respiratorischen Infektionserregern zwischen einzelnen Ländern und Kontinenten. Auffällig war auch, dass Penicillin-resistente Pneumokokken häufig parallele Resistenzen zu anderen Betalaktam-Antibiotika, Makroliden und Cotrimoxazol aufwiesen. Glykopeptide, wie Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u. a.), oder neuere Fluorchinolone wie Levofloxacin (TAVANIC) sind jedoch noch hoch aktiv. Die Resistenzen gegenüber *Hämophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis* haben sich gegenüber Studien von vor 18 Jahren kaum geändert.

SAHM, D.F. et al.
J. Antimicrob. Chemother. 2000; 45: 457-66

Antimikrobielle Resistenz von *Pseudomonas aeruginosa* in Europa

Pseudomonas aeruginosa ist ein opportunistischer, gramnegativer Erreger, der zunehmend häufig Hospitalinfektionen verursacht. Oft ist dieser Keim multiresistent und verantwortlich für die hohe Morbidität und Letalität von Patienten auf Intensivstationen, in onkologischen Abteilungen sowie auch auf Verbrennungs- und operativen Stationen. In dem europäischen SENTRY-Programm (ein internationales Überwachungsprogramm) wurden in den Jahren 1997 und 1998 von 25 europäischen Krankenhäusern jeweils 20 konsekutive Blutkulturkeime, 100 Isolate von nosokomialen Pneumonien, 50 Isolate von Haut- und Weichteilinfektionen sowie 50 Erreger von Harnwegsinfektionen gesammelt und im zentralen Überwachungslabor in Utrecht untersucht. In dieser Studie wurden insgesamt 1411 *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme hinsichtlich ihrer antimikrobiellen Empfindlichkeit analysiert. Die höchste Effektivität wies Amikacin (BIKLIN) mit im Mittel 87,5% auf, gefolgt von Meropenem (MERONEM) mit 87,3% und Piperacillin plus Tazobactam (TAZOBAC) mit 86,8%. Unter den Fluorchinolonen war Ciprofloxacin (CIPROBAY) mit 73,2% Aktivität am wirkungsvollsten. Generell erwies sich die Empfindlichkeit von Isolat aus Blutkulturen und von Pneumonien als günstiger als die Isolate von Wundabstrichen oder aus dem Urin. Eine eindeutige geografisch unterschiedliche Verteilung der Resistenz ließ sich nicht nachweisen, allerdings tendierten die Keime aus den nordwestlichen Ländern Europas zur höheren Empfindlichkeit, als die aus dem Südosten Europas. Isolate mit Resistenz gegenüber einer Klasse von Antibiotika waren häufig auch gegenüber anderen Antibiotika-Gruppen resistent.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Im Vergleich zu den Daten der EPIC-Studie (Isolate von Intensivstationen im April 1992 in Europa) muss die Resistenzsituation im Wesentlichen als unverändert, bzw. sogar als etwas günstiger beurteilt werden. Grundsätzlich muss bei *Pseudomonas*-Isolaten eine Resistenzbestimmung erfolgen und klinisch sollte wegen der möglichen Resistenzentwicklung unter der Therapie eine Kombinationstherapie erfolgen.

FLUIT, A.C. et al.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2000; 19: 370-74

Epidemiologie

Weltweite Epidemiologie der Influenza

Influenza A (H3N2)-Viren waren die häufigsten Virusisolate weltweit im Winter des

Vorjahres. Damit stellte die vergangene Influenza-Saison das dritte konsekutive Jahr mit diesem Influenza A Virus (Sydney/05/97) dar. In Europa, den USA und auch in anderen Ländern der nördlichen Hemisphäre begann die Influenza-Saison Mitte Dezember 1999 und wies zwei epidemiologische Spitzen Ende Dezember 1999 und in der zweiten Januarwoche 2000 auf. Bis Ende März 2000 kam es zu einem allmählichen Rückgang von Influenzaerkrankungen. Influenza B-Viren und Influenza A (H1N1)-Virustypen wurden nur sehr sporadisch nachgewiesen. Untersuchungen des CDC in Atlanta zeigten, dass die isolierten Influenza A Viren weitgehend den eingesetzten Typen in der Influenzavakzine entsprachen.

Für die kommende Influenza-Saison im Jahr 2000/2001 wurde von den zuständigen Behörden (FDA/WHO) empfohlen, eine trivalente Vakzine bestehend aus Influenza A (H1N1 und H3N2) sowie Influenza B (Yamanashi/166/98) zu verwenden. Die zuständige Impfkommision in den USA empfiehlt darüber hinaus, für die kommende Saison sämtliche Personen im Alter von über 50 Jahren einer Influenzaschutzimpfung zu unterziehen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Influenza-Saison 1999/2000 begann Mitte Dezember 1999 und hatte ihren Höhepunkt schon in der zweiten Woche im Januar 2000. Es handelte sich um das dritte Jahr mit der dominierenden Influenza A-Serotype H3N2; bis Ende März 2000 waren die Influenzaerkrankungen beendet. Für die kommende Saison wird die Impfung aller Personen über 50 Jahren mit einer trivalenten Vakzine aus zwei Influenza A-Typen und einer Influenza B-Type empfohlen.

MMWR 2000; 49: 375-80

Behandlung der Diarrhö bei AIDS-Patienten

Persistierende Diarrhöen gehören zu den häufigsten und problematischsten Erkrankungen bei AIDS-Patienten. Unter den Erregern werden häufig *Cryptosporidium parvum*, *Isospora belli* und *Cyclospora cayetanensis* nachgewiesen. Die beiden letzteren Keime sprechen auf eine Behandlung mit Cotrimoxazol (BACTRIM u. a.) an, wobei allerdings viele Patienten erhebliche Unverträglichkeitsreaktionen unter dieser Behandlung entwickeln. In Haiti wurde in der zentralen AIDS-Behandlungsambulanz die therapeutische Wirksamkeit einer zweiwöchigen Niedrigdosis-Therapie von Cotrimoxazol (eine „Forte“ Tablette zweimal täglich) im Vergleich zu Ciprofloxacin (CIPROBAY) in einer Dosis von zweimal 500 mg bei nachgewiesenen Infektionen durch *I. belli* oder *C. cayetanensis*

untersucht. Bei beiden Infektionen erwies sich bei der Beurteilung nach einer Woche Cotrimoxazol geringgradig wirksamer als Ciprofloxacin in Bezug auf die bakteriologische Eradikation (95% versus 70%) und auch hinsichtlich der Beendigung der Diarrhö (100% versus 87%). Patienten mit einem positiven Behandlungsergebnis erhielten eine sekundäre Prophylaxe mit der selben Substanz über zehn Wochen in einer reduzierten Dosis von einer Tablette dreimal wöchentlich. Sämtliche Patienten unter Cotrimoxazol und 15 der 16 mit Ciprofloxacin behandelten Patienten erlitten kein Rezidiv ihrer primären intestinalen Infektion.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei einer Durchfallerkrankung von AIDS-Patienten ist es bedeutsam, die Erreger der Infektion zu identifizieren. Die vorliegende Studie ist trotz der begrenzten Patientenzahl von therapeutischer Bedeutung, da in einer eher niedrigen Dosis mit Cotrimoxazol (BACTRIM u. a.) eine wirksame Therapie von empfindlichen Erregern erfolgen kann. Ciprofloxacin (CIPROBAY) erwies sich als eine akzeptable Alternative.

VERDIER, R.I. et al.
Ann. Intern. Med. 2000; 132: 885-8

Neue Pneumokokken-Vakzine wirksam gegen invasive Infektionen

Eine neue Protein-konjugierte Pneumokokken-Vakzine wurde vor einigen Monaten von der FDA in Nordamerika registriert. In einer doppelblinden prospektiven Impfstudie, die zur Registrierung führte, wurden insgesamt 37868 Kinder zwischen Oktober 1995 und August 1998 in 23 nordkalifornischen medizinischen Zentren vakziniert. Die Hälfte der Kinder erhielten die neue heptavalente Pneumokokken-Vakzine mit sieben Serotypen, die ein Spektrum von 83% von Pneumokokken-bedingten invasiven Infektionen bei Kleinkindern und Kindern umfasst. Die Kontrollgruppe erhielt eine experimentelle Meningokokken Konjugat-Vakzine. Die Kinder wurden im Alter von 2, 4, 6 und 12-15 Monaten immunisiert. Eine Interimsanalyse im August 1998 zeigte, dass alle 17 invasiven Infektionen verursacht durch einen in der Vakzine enthaltenen Pneumokokken-Serotyp ausschließlich in der Kontrollgruppe auftraten. Dieses wurde als eine 100%ige Effektivität der neuen Pneumokokken-Vakzine interpretiert. Aus diesem Grund wurde die Studie zu diesem Zeitpunkt abgebrochen. Die abschließende Auswertung im April 1999 ergab, dass 39 von 40 invasiven Infektionen bei den Kontrollkindern aufgetreten waren (Effektivität 97,4%). Allerdings betrug die Effektivität zur Prävention der Otitis media nur 7%, wobei allerdings die Wirksamkeit bei Kindern mit häufigeren Otitiden erhöht

war – insbesondere dann, wenn bei vorangegangenen Infektionen die in der Vakzine enthaltenen Pneumokokken-Sero-Typen isoliert worden waren.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Nach der Einführung der sehr wirksamen konjugierten Vakzine gegen *Hämophilus influenzae*-Typ B, blieben Pneumokokken als häufigste Erreger der bakteriellen Meningitis in den USA übrig. Die Daten der vorliegenden Studie mit der neuen Pneumokokken-Vakzine weisen darauf hin, dass eine bakterielle Meningitis bei Kindern in Zukunft stark abnehmen wird mit Ausnahme der Meningokokken-Meningitis. Der Effekt der neuen Pneumokokken-Vakzine in der Prävention der Otitis media ist jedoch nicht sehr bedeutsam.

BLACK, S. et al.
Ped. Infect. Dis. J. 2000; 19: 187-95

Pharmakokinetik

Vancomycin-Kinetik bei der Meningitis-Therapie

Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u. a.) verfügt über eine geringe, bakterizide Aktivität bei niedrigen minimalen Hemmkonzentrationen und eine zeitabhängige antibakterielle Effektivität; die Penetration in den Liquor cerebrospinalis ist begrenzt, wenn die Substanz über Kurzinfusionen alle acht oder zwölf Stunden gegeben wird. Kontinuierliche Infusionen entsprechen mehr der pharmakodynamischen Wirkungsweise des Vancomycins und ermöglichen einen konstanten bakteriziden Spiegel im Blut und könnten auch zu einer besseren Liquor-Penetration beitragen.

Bei dreizehn beatmeten Patienten in einer Intensivstation in Frankreich wurde die Vancomycin-Penetration und Pharmakokinetik nach einer kontinuierlichen Infusion von 50-60 mg/kg Körpergewicht täglich nach einer Aufsättigungsdosis zu Beginn mit 15 mg/kg über zwei Stunden untersucht. Sieben Patienten wurden wegen einer bakteriellen Meningitis mit Vancomycin-empfindlichen Erregern in die Studie eingeschlossen und sechs weitere Patienten mit schweren neurologischen Grunderkrankungen, verbunden mit intrakranieller Hypertension, wurden wegen anderweitig lokalisierter Infektionen ebenfalls behandelt. Die Serum-Vancomycin-Konzentrationen wurden während des Tages in einem Bereich zwischen 20 und 30 mg/l aufrechterhalten. Unter diesen Bedingungen war die Vancomycin-Penetration in den Liquor bei der Patientengruppe mit Meningitis mit maximalen Konzentrationen von $11.1 \pm 4,9$ mg/l und mittleren Talkonzentrationen von $6,20 \pm 4,9$ mg/l

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36 a, 14050 Berlin

Bestellschein

Als Abonnent erhalten Sie sechs Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von

- DM 60,-
- DM 120,- für Mehrfachleser
- DM 45,- ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- DM 80,- für Sendungen ins Ausland

Ja, ich möchte die „ZCT“ abonnieren! **Register'99 für DM 5,- erhältlich!**

Vor- und Zuname

Straße, Haus-Nr., Wohnort

Unterschrift

Bitte schicken Sie den Bestellschein an den Verlag „ZCT“

- Eichenallee 36 a, 14050 Berlin
- per Fax an 030-312 47 42
- per E-Mail an: redaktion@zct-berlin.de (schriftl. Widerruf innerhalb eines Monats möglich)

Wir bedanken uns für Ihr Interesse!

höher als bei der Vergleichsgruppe ohne Meningitis. Der Quotient Serum zu Liquor betrug 48 % bei den Meningitis-Patienten im Vergleich zu einer Ratio von 18 % bei den nicht an Meningitis erkrankten Patienten.

Alle Patienten wurden erfolgreich behandelt und Nebenwirkungen insbesondere bezüglich der Nierenfunktion wurden nicht beobachtet.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Studie demonstrierte, dass hohe bakterizide Konzentrationen im Liquor

cerebrospinalis bei Patienten mit Meningitis durch eine kontinuierliche Vancomycin-Infusion (VANCOMYCIN CP LILLY u. a.) erreicht werden können. Basierend auf der zeitabhängigen Aktivität des Vancomycins erscheint die Gabe als kontinuierliche Infusion die günstigste Applikationsform insbesondere bei Patienten mit schweren grampositiven Infektionen, wie z. B. der Meningitis.

ABANÈSE J. et al.
Antimicrob. Agents. Chemother. 2000; 44: 1356-58

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 A. Zimmermann (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen DM 60,- für Studenten und Pensionäre 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 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.