

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

März/April 2001 – 22. Jahrg.

## Übersicht

### Antimikrobielle Therapie chronischer Wunden: Wirkungen und Nebenwirkungen

Chronische Wunden stellen ein erhebliches therapeutisches Problem dar. Neben verschiedenen – insbesondere chirurgischen – Maßnahmen hat wegen der Neigung zu rezidivierenden Infektionen auch die antimikrobielle Therapie Bedeutung bei der Behandlung derartiger Wunden im Alltag. Da eine solche Therapie aber üblicherweise deutlich länger und nicht selten auch wiederholt durchgeführt wird, treten unerwünschte Wirkungen öfter und auch ausgeprägter auf, als bei der deutlich kürzeren Behandlungsdauer akuter Infektionen. Chronische Wunden sind im allgemeinen schlecht vaskulär versorgt und häufig finden sich Nekrosen. Solche Umstände sind ungünstig für eine systemische antiinfektive Therapie, so dass oft der topischen Anwendung der Vorzug gegeben wird. Wie wir jedoch bereits vor 20 Jahren schrieben (ZCT 1981; 2:9-10), ist eine lokale Antibiotikatherapie aus verschiedener Hinsicht problematisch: Die Wirksamkeit der Substanzen ist selten gut dokumentiert; weiterhin besteht die erhebliche Gefahr einer Resistenzentwicklung mit Parallelresistenzen zu systemisch eingesetzten Substanzen (z. B. Neomycin [BYKOMYCIN u. a.] und andere Aminoglykoside) sowie die Entwicklung lokaler Unverträglichkeitsreaktionen bis hin zu einer immunologischen Sensibilisierung („Immunorgan Haut“). So ist davon auszugehen, dass Patienten, die unter einer Stauungsdermatitis mit oder ohne Ulcus cruris leiden, zu 15-20 % gegen Neomycin sensibilisiert sind.

Andererseits besteht durchaus eine erhebliche Unsicherheit, was den Nutzen antimikrobieller Substanzen bei der Behandlung chronischer Wunden angeht. Im Jahr 1977 war im „British Medical Journal“ zu lesen, dass Bakterien in Ulzera gut gedeihen, jedoch der Beweis aussteht, dass ihre Beseitigung die Heilung beschleunigen würde.<sup>1</sup> Daher wurden nun die derzeit zu diesem Thema publizierten Studien systematisch von einer Arbeitsgruppe des britischen Gesundheitsdienstes (NHS) rekapituliert.<sup>2</sup>

Es wurden kontrollierte Studien in die Analyse einbezogen, in denen die Wirksamkeit von systemisch oder topisch applizierten antimikrobiellen Substanzen zur Prophylaxe oder Förderung der Abheilung von chronischen Ulzera der unteren Extremität oder von chirurgischen Wunden untersucht wurden.

Nach Literaturrecherche wurden 30 Studien, die diesen und weiteren Qualitätsanforderungen genügten, in die Auswertung eingeschlossen; darunter waren auch fünf nicht-randomisierte Studien.

### Systemische Behandlung des venösen Ulcus cruris

Eine antibiotische Prophylaxe mit Cotrimoxazol (COTRIM u. a.), Gentamicin (REFOBACIN u. a.) oder Amikacin (BIKLIN) entsprechend einem Antibiogramm der im Wundbereich vorgefundenen Erreger ergab in Abwesenheit von klinischen Infektionszeichen keinerlei Vorteil im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe.

In einer weiteren Untersuchung wurde die Behandlung mit Ciprofloxacin (CIPROBAY, 2 x 750 mg p.o.) oder Trimethoprim

## Inhalt

# 2/2001

<b>Übersicht</b>	Seite 9–10
– Antimikrobielle Therapie chronischer Wunden	
<b>Neueinführung</b>	Seite 10
– Trizivir	
<b>Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (38)</b>	Seite 11
– Akute Zystitis	
<b>Virusinfektionen</b>	Seite 11–12
– Peginterferon $\alpha$ -2a und Hepatitis C	
– Zanamivir bei Risikopatienten	
<b>Pneumokokkenresistenz</b>	Seite 12–13
– USA	
– Schweden	
– Spanien	
– Deutschland	
<b>Neutropenie</b>	Seite 13–14
– Cefixim bei Kindern	
– Ciprofloxacin ausreichend?	
– Aciclovir-Resorption vermindert?	
<b>Unverträglichkeitsreaktionen</b>	Seite 14
– Hepatotoxizität unter Antituberkulotika	
– Neurotoxizität von Aciclovir	
<b>Interaktionen (8)</b>	Seite 14–15
– Cotrimoxazol mit anderen Medikamenten	
<b>Therapie-Probleme</b>	Seite 15–16
– Konsequenzen einer antiretroviralen Therapie-Beendigung	
– Imipenem – Überempfindlichkeit	
<b>Rarität</b>	Seite 16
– Ist Ihre Nahrung holzfrei?	

(TMP-RATIOPHARM u. a., 2 x 160 mg p.o.) mit Placebo verglichen. Auch in dieser Untersuchung fand sich kein statistisch signifikanter Nutzen der Antibiotikatherapie.

#### Topische Antiinfektiva bei venösem Ulkus cruris

Die Wirksamkeit von Silberhaltigen Präparaten wurde in drei Studien untersucht. Zwanzig Patienten wurden mit Silber imprägniertem Verbandsmaterial behandelt. Vollständige Abheilung und Ulkusgröße wurden bis zu sechs Wochen nach Beginn der Behandlung untersucht. Es wurde nur ein tendenzieller Vorteil für die Silberbehandlung festgestellt.

In zwei weiteren Studien wurden jeweils 30 Patienten mit Silbersulfadiazin (FLAMMAZINE) behandelt und mit einer entsprechenden Zahl Placebo – versorgten Patienten verglichen. In der einen Studie wurde nach vier Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für die Verumgruppe gefunden, in der anderen Studie, die sich über 12 Wochen erstreckte, jedoch nicht.

DMSO – oder Allopurinol (für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen) – Puder wurden in einer anderen 12-Wochen Studie topisch bei jeweils etwa 50 Patienten appliziert und mit einer entsprechenden Zahl von Placebokontrollen verglichen. Beide wirkstoffhaltigen Behandlungen gingen mit einem signifikant besseren Verlauf (vollständige Heilungen, Reduktion der Ulkusgröße) einher.

Untersuchungen zur lokalen Ulkusbehandlung mit Polynoxylin, Mupirocin (TURIXIN) oder Povidon-Iod (BETAISONA u. a.) ergaben keine signifikanten Vorteile gegenüber den jeweiligen Kontrollen.

#### Topische Behandlung von Ulzera unterschiedlicher Genese

Benzoylperoxid (OXY-WASH u. a.) wurde in zwei Studien als Lösung zu 10 % oder 20 % mit Schwämmen auf die Ulzera appliziert. Die Gruppen waren klein (nicht über 20 Patienten) und die Ergebnisse der beiden Untersuchungen waren widersprüchlich. Lokale Unverträglichkeitsreaktionen führten bei einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten zum Therapieabbruch.

#### Prävention von Druckgeschwüren

In zwei relativ großen Studien mit jeweils 120 oder mehr Patienten wurde Hexachlorphen (in dieser Indikation in Deutschland nicht im Handel) zur Prophylaxe von Dekubitalgeschwüren im Vergleich zu Placebo oder dem Desinfizienten Cetrimonium (in dieser Indikation in Deutschland nicht im Handel) untersucht. Nach einem Zeitraum von drei Wochen war kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von Ulzera feststellbar.

#### Therapie von Dekubitalulzera

In einer Studie mit insgesamt rund 70 Patienten mit oberflächlichen Druckläsionen zeigte sich ein gewisser Vorteil von Oxychinolin-haltigen Salben gegenüber der Kontrollgruppe hinsichtlich Heilung und klinischer Besserung. In einer etwa gleich großen Studie mit ausgeprägteren Läsionen ergab die Behandlung mit Povidon-Iod keinen signifikanten Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe.

#### Diabetische Ulzera der Füße

In einer Studie wurde die systemische antibiotische Therapie von Fußulzera bei Diabetikern mit Amoxicillin plus Clavulansäure (AUGMENTAN) vergleichend zu Placebo untersucht. Diese Behandlung führte jedoch genauso wenig zu einem klinischen Vorteil wie die topische Behandlung solcher Läsionen mit Chlorhexidin (in dieser Indikation in Deutschland nicht im Handel).

#### Antibakterielle Therapie bei Pilonidalsinus

Zwei Studien ergaben einen gewissen Vorteil einer systemischen Therapie mit Metronidazol (CLONT u. a.) oder Clindamycin (SOBELIN u. a.) in Zusammenhang mit einer chirurgischen Exzision bei Pilonidalsinus. Beide Studien hatten jedoch durchaus methodische Schwächen und müssen daher zurückhaltend interpretiert werden. Die Implantation von gentamicinhaltigen Schwämmen nach chirurgischer Therapie erbrachte in einer anderen Studie signifikant bessere Erfolge als die Exzision allein.

#### Risiken der topischen Therapie

Ein besonderes Augenmerk ist auch auf topische wie systemische Unverträglichkeitserscheinungen der antimikrobiellen Therapie zu richten. So ist bei Behandlung von Wundflächen – in Abhängigkeit von der Ausdehnung – mit einer relevanten systemischen Resorption zu rechnen. Insbesondere ging eine langdauernde oder rasch wiederholte Therapie mit topischen Aminoglykosiden wiederholt mit zum Teil ausgeprägten nephro- und ototoxischen Nebenwirkungen einher. Einige Handelsnamen lassen nicht erkennen, dass sie Aminoglykosid enthalten (z.B. LEUKASE, Wirkstoff: Framycetin) und suggerieren statt dessen eine „enzymatische“ Wirkkomponente. Es soll darauf hingewiesen werden, dass häufig die zur topischen Behandlung bestimmten Pharmaka aufgrund ihrer ausgeprägten Toxizität nicht zur systemischen Therapie geeignet sind. Das Aminoglykosid Framycetin ist z. B. identisch mit Neomycin B, das aufgrund eines hohen toxischen Potenzials nicht zur systemischen Therapie geeignet ist. Zudem lässt sich die Erwartung, dass durch Behandlung mit Neomycin eine Resistenzentwicklung gegen systemisch verabreichte Aminoglykoside vermieden wird, nicht belegen.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Bei der systematischen Durchsicht der Literatur zur antimikrobiellen Therapie chronischer Wunden konnten kaum Arbeiten gefunden werden, die den Nutzen einer solchen Therapie belegen würden. Daher können weder Antibiotika noch Desinfizienten allgemein für die Therapie derartiger Wunden empfohlen werden. Jedoch ist es wichtig zu beachten, dass akute Infektionen chronischer Wunden, wie Zellulitis oder Lymphangitis, entsprechend allgemeinem Expertenkonsens einer systemischen antibiotischen Therapie bedürfen.

1. NN  
BMJ 1977; 1(6075): 1494

2. O'MEARA, S. M. et al.  
Br. J. Surg. 2001; 88: 4-21

## Neueinführung

### TRIZIVIR – eine fixe antiretrovirale Dreifachkombination

Im Januar 2001 wurde die Kombination von 300 mg Zidovudin (RETROVIR, siehe ZCT 1987;7:26-27), 150 mg Lamivudin (EPIVIR, siehe ZCT 1996;16:42-43) und 300 mg Abacavir (ZIAGEN, siehe ZCT 1999;19:26-27) als TRIZIVIR von der EMEA zur Behandlung von erwachsenen HIV-positiven Patienten zugelassen.

Der wesentliche Vorteil dieses Kombinationspräparates ist die Vereinfachung der antiretroviralen Therapie: Mit der Einnahme von jeweils einer Tablette morgens und abends, unabhängig von der Nahrungsaufnahme, ist die Behandlung mit TRIZIVIR besonders für Patienten mit Compliance – Problemen eine erhebliche Erleichterung.<sup>1</sup> Wie eine bisher nur als Kongressbeitrag vorgestellte Untersuchung an 195 Patienten über 24 Wochen ergab, ist diese Kombination einer Behandlung mit COMBIVIR (Zidovudin plus Lamivudin, ZCT 1998;18:42-43) plus Abacavir ebenbürtig.<sup>2</sup> Einen Nachteil stellen die bekannten unerwünschten Wirkungen von Abacavir, insbesondere das potentiell tödliche Überempfindlichkeitssyndrom, dar. Daher sollte die Therapie mit Einzelpräparaten begonnen werden und erst nach einer Eingewöhnungszeit von vier bis sechs Wochen auf das Kombinationspräparat umgestellt werden.

Detaillierte Informationen zu den Einzelsubstanzen finden Sie auf der Internetseite der ZCT unter

[www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen](http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen).

1. Glaxo Wellcome.  
US - Prescribing Information Trizivir  
<http://www.glaxowellcome.com/pi/trizivir.pdf>

2. FISCHL, M. et al.  
8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001, Abstract 315

## Virusinfektionen

### Therapie der chronischen Hepatitis C mit Peginterferon Alpha-2a

Interferon alpha-2a (ROFERON A) ist ein etabliertes Medikament zur Behandlung der chronischen Hepatitis C, jedoch sprechen weniger als 20 % der Patienten auf eine derartige Therapie an. In Kombination mit Ribavirin (in dieser Indikation in Deutschland nicht zugelassen) steigt die Zahl der virologisch erfolgreich behandelten Patienten auf etwa 40 % an.

Ein Problem der geringen Wirksamkeit von Interferon ist dessen kurze Plasmahalbwertszeit. Daher wurde es an Polyäthylenglykol gekoppelt [(PEGASYS) Peginterferon alpha 2; in Deutschland noch nicht im Handel], wodurch die Halbwertszeit deutlich verlängert wird. Mit den modifizierten Interferonen lassen sich bei einer einmal wöchentlichen Gabe anhaltend therapeutische Konzentrationen erzielen.

In zwei klinischen Studien wurde nun die Wirksamkeit dieses modifizierten Interferons untersucht.

In der ersten Studie wurden zwei Gruppen von je etwa 260 Patienten entweder einmal wöchentlich mit 180 µg Peginterferon über 48 Wochen oder dreimal wöchentlich mit 6 Mio Einheiten Interferon für die ersten 12 Wochen und dann mit 3 Mio Einheiten bis zum Abschluss der 48. Woche subkutan behandelt. In der Peginterferongruppe beendeten 220 Patienten die Behandlung und über 200 Patienten standen 24 Wochen später zur Beurteilung des virologischen Erfolges zur Verfügung. In der Interferongruppe beendeten 160 Patienten die Behandlung, 155 gingen in die Abschlussbeurteilung ein. Nach Auswertung mittels „Intention to treat“ Analyse (Patienten, die nicht beurteilt werden konnten, galten als nicht erfolgreich behandelt) war die virologische Suppression sowohl nach 48 Wochen (69 % vs. 28 %) als auch nach 72 Wochen (39 % vs. 19 %) signifikant häufiger bei den Patienten, die pegyliertes Interferon erhielten, als bei denen, die das herkömmliche Interferon bekamen.<sup>1</sup>

In einer weiteren Studie erhielten jeweils rund 90 Patienten mit Leberzirrhose entweder 3 Mio Einheiten konventionelles Interferon dreimal wöchentlich, oder aber 90 µg bzw. 180 µg pegyliertes Interferon einmal wöchentlich über einen Zeitraum von 48 Wochen gefolgt von einer Nachbeobachtung über 24 Wochen. Nach dieser Zeit war bei 8 % (Interferon), 15 % (90 µg Peginterferon), 30 % (180 µg Peginterferon) der Patienten keine HCV-RNS mehr nachweisbar. Der Unterschied zwischen dem Resultat der Interferongruppe und der Peginterferongruppe mit hoher Dosierung erwies sich als statistisch signifikant. Diese virologischen Unterschiede

## Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (38)

### Akute Zystitis

**Kasuistik:** Eine 23 Jahre alte Patientin erscheint in der Praxis und klagt über seit vier Tagen bestehende Schmerzen beim Urinlassen, verbunden mit häufigem Hamdrang und Nachträufeln. Vorangegangen war ein 14tägiger Badeurlaub mit ihrem Freund. Fieber habe sie nicht beobachtet, Appetit und Stuhlgang seien unauffällig gewesen.

Die körperliche Untersuchung ergibt einen völlig normalen physikalischen Befund, die Körpertemperatur ist normal, die Herzfrequenz liegt um 70/Min. und der Blutdruck bei 120/75 mmHg. Auch eine Klopfempfindlichkeit oder ein Druckschmerz im Bereich der Nierenlager lassen sich nicht nachweisen.

**Diagnose:** Die Anamnese mit dem zweiwöchigen Urlaub (vermehrter Geschlechtsverkehr) und die typischen Symptome deuten auf eine akute Infektion der Harnblase hin. Die sofort vorgenommene Urinsediment-Untersuchung zeigt eine deutliche Leukozyturie ohne Vermehrung der Erythrozyten und auch keine Eiweissausscheidung. Da es sich um die Erstmanifestation eines akuten Harnwegsinfektes handelt, wird zu diesem Zeitpunkt auf eine Urinbakteriologie auch aus Kostengründen verzichtet.

**Pathogenese:** Bei jungen, geschlechtsaktiven Frauen sind akute Harnwegsinfektionen, zumeist auf dem ascendierenden Infektionsweg, relativ häufig. In über 80 % werden als Erreger E. coli nachgewiesen, seltener Proteus mirabilis, Klebsiellen oder Enterokokken und Staphylococcus saprophyticus. Bei leerer Anamnese bezüglich urogenitaler Vorerkrankungen oder auch urologischer Manipulationen ist eine weitergehende Diagnostik nicht notwendig.

**Therapie:** Bei jüngeren Frauen mit einer akuten unkomplizierten Harnwegsinfektion kann durchaus eine Einmaltherapie ausreichend sein, wobei heute allerdings wieder die Tendenz zu einer Dreitagesbehandlung besteht. Als Substanzen kommen Cotrimoxazol (HEUSAPRIM u. a.), Trimethoprim (TMP-RATIOPHARM u. a.) oder Chinolone der Gruppen I und II, wie zum Beispiel Norfloxacin (BARAZAN), Ofloxacin (TARIVID) oder Ciprofloxacin (CIPROBAY) in Betracht. Die subjektiven Beschwerden sollten unter dieser Therapie innerhalb von 48 Stunden verschwinden, andernfalls ist eine weitergehende Diagnostik notwendig.

gingen auch nach laborchemischen und histologischen Kriterien mit signifikant besseren Ergebnissen in der 180 µg Peginterferon – Gruppe gegenüber der Interferongruppe einher.<sup>2</sup>

In beiden Studien unterschieden sich die unerwünschten Wirkungen in den Behandlungsgruppen nicht signifikant.

**FOLGERUNGEN DER AUTOREN: Sowohl bei Patienten mit, wie auch ohne Leberzirrhose ist das virologische und auch das klinische Ansprechen auf die Therapie mit pegyliertem Interferon (PEGASYS, 180 µg einmal wöchentlich) besser als auf konventionelles Interferon Alpha-2a (ROFERON A). Kombinationsstudien dieses modifizierten Interferons mit verbesserter Pharmakokinetik und Ribavirin (in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen) stehen noch aus.**

1. ZEUZEM, S. et al.  
N. Engl. J. Med. 2000;343:1666-1672

2. HEATHCOTE, E. J. et al.  
N. Engl. J. Med. 2000;343:1673-1680

### Zanamivir in der Influenzabehandlung bei Risikopatienten

Eine Infektion durch Influenza A oder B befällt jährlich etwa 10 % der Weltbevölkerung und zeichnet sich durch akutes

Fieber, Reizhusten, Halsschmerzen, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen und Krankheitsgefühl für mindestens eine Woche aus. Komplikationen der Influenzainfektion werden vermehrt bei sogenannten Hochrisikopatienten beobachtet (z.B. in Altersheimen), aber auch bei Patienten mit Grunderkrankungen wie Asthma, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus oder anderen immunologisch aktiven Erkrankungen. In einer retrospektiven Untersuchung aus den Jahren 1998 bis 1999 wurden aus mehreren Therapiestudien mit Zanamivir (RELENZA) von insgesamt 2751 Patienten 321 (12 %) ausgewählt, bei denen Hochrisiko-Erkrankungen vorlagen. 154 dieser Patienten erhielten in den placobokontrollierten Doppelblindstudien Zanamivir. Die Dosis betrug zweimal täglich 10 mg als Inhalat über fünf Tage. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 40 Jahre, darunter waren 76 Patienten (24 %) mit einem Lebensalter über 65 Jahren sowie 48 Kinder (15 %) im Lebensalter zwischen fünf und zwölf Jahren. 222 Patienten hatten eine chronische respiratorische Grunderkrankung, 47 litten an kardiovaskulären Problemen. Unter den insgesamt 321 Patienten lag bei 227 (71 %) eine Influenzainfektion vor, wie mit Hilfe von vier unterschiedlichen diagnostischen Verfahren gezeigt wurde.

Die Patienten mit einer gesicherten Influenza und einer Zanamivir-Behandlung wiesen eine signifikante Verkürzung ihrer Symptome um 2,5 Tage (5 versus 7,5 Tage) auf gegenüber den Patienten unter Placebo. Auch die Zeitdauer (Medianwert) bis zur Aufnahme der normalen täglichen Aktivitäten war um drei Tage kürzer bei den Patienten unter Zanamivir und gesicherter Influenzainfektion. Eindrucksvoll war die Verminderung um 43 % von Komplikationen mit der Notwendigkeit zu einer antibiotischen Therapie in der Zanamivir-Behandlungsgruppe gegenüber der Placebo-Gruppe. Die häufigste Unverträglichkeitsreaktion war eine Zunahme der Asthmasymptome, die in beiden Gruppen zu beobachten war.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Diese retrospektive und gepoolte Analyse von sechs Behandlungsstudien mit Zanamivir (RELENZA) bei der Influenza A- oder B-Infektion von Risikopatienten erbrachte eine signifikante Verkürzung der Krankheitssymptomatik und vor allem eine deutliche Reduktion des Antibiotikaverbrauchs wegen bakterieller Komplikationen.

LALEZARI, J. et al.  
Arch. Intern. Med. 2001, 161: 212-217

## Pneumokokken-Resistenz

### Zunahme der resistenten Pneumokokken in den USA

Anfang der neunziger Jahre wurden in den USA erstmals penicillinresistente Pneumokokkenstämme isoliert. Aktuelle Mitteilungen zeigen, dass diese Erreger sich zunehmend ausbreiten und dass mit steigender Häufigkeit auch Stämme darunter sind, die gegen drei oder noch mehr Klassen von Antibiotika resistent sind. Im Jahre 1998 wurden im Rahmen eines von den CDC (Centers for Disease Control) organisierten Programms mehr als 4000 Stämme von Patienten mit invasiven Infektionen durch Pneumokokken erfasst, davon standen 87 % für mikrobiologische Untersuchungen zur Verfügung. Insgesamt waren 24 % der Pneumokokken-Stämme penicillinresistent. Es ergaben sich deutliche Unterschiede je nach Herkunft und nach Alter des Patienten. So lag die Häufigkeit bei Kindern unter 5 Jahren bei 32 %, im Vergleich zu 21 % bei älteren Patienten. Innerhalb des Erfassungszeitraums zwischen 1995 bis 1998 nahm der Anteil der Stämme mit Resistenz gegen drei oder mehr Antibiotikaklassen von 9 % auf 14 % zu, wie die Untersuchung von insgesamt über 12.000 isolierten Stämmen zeigte. Zu diesen „anderen Antibiotikaklassen“ gehören auch Makrolide, Cephalosporine und

Carbapeneme. Die Resistenzhäufigkeit gegen Meropenem (MERONEM) nahm zum Beispiel von 10 % auf 16 % zu. Da diese Erreger ganz überwiegend (78 % bzw. 88 %) durch die neueren Impfstoffe gegen Pneumokokken erfasst werden, wird eine vermehrte Vakzination von Kindern (7-valenter Konjugat-Impfstoff), älteren Patienten und Patienten mit besonderen Risiken empfohlen (23-valenter Polysaccharid-Impfstoff, PNEUMOPUR u. a.).

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Multi-resistente Pneumokokken breiten sich in den USA rasch aus. Die Resistenz erstreckt sich häufig auf mehrere Antibiotikaklassen. Zur Prävention von Infektionen durch die problematischen Erreger wird zu einem vermehrten Einsatz der Pneumokokken-Impfung geraten.

WHITNEY, C. G. et al.  
N. Engl. J. Med. 2000; 343:1917-1924

### Antibiotikaverordnung und resistente Pneumokokken

Die Ausbreitung penicillinresistenter Pneumokokken stellt in vielen Ländern ein zunehmendes Problem dar. Besorgniserregend ist vor allem die Tatsache, dass die Erreger auch gegen andere übliche Antibiotika nicht empfindlich sind. Als Anfang der neunziger Jahre in einem Bezirk in Schweden die Rate der resistenten Pneumokokken bis auf etwa 10 % angestiegen war, wurde ein spezielles Projekt initiiert, um die Ausbreitung dieser Pneumokokken bei Kindern unter sechs Jahren in Kindertagesstätten einzudämmen.

Es wurden die Antibiotika-Verordnungen bei mehr als 68.000 Kindern der entsprechenden Altersgruppe erfasst. Dabei ergaben sich erstaunliche regionale Unterschiede: während in einigen Städten und Gemeinden nur 8,5 DDD (definierte Tagesdosen) verordnet wurden, lag die Verordnungshäufigkeit in anderen Gemeinden bei bis zu 19,7 DDD. Auch die Häufigkeit resistenter Pneumokokken unterschied sich erheblich: während in einigen Gegenden niemals oder nur sehr selten resistente Pneumokokken in nasopharyngealen Abstrichen nachweisbar waren, lag die Häufigkeit in anderen Städten (z. B. in Malmö) bei über 20 % oder sogar bei 50 %. Penicillin V (div. Warenzeichen) war das am häufigsten verordnete Antibiotikum. In den Orten mit hohem Antibiotikaverbrauch wurden öfter Makrolide und Cotrimoxazol (EUSAPRIM u. a.) eingesetzt. In diesen Orten sowie in Gegenden mit hohem Einsatz von Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) und Cephalosporinen bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem Antibiotikaeinsatz und den resistenten Erregern es bestand jedoch keine signifikante Korrelation zwischen dem Gebrauch von Penicillin V und der Häufigkeit resistenter Pneumokokken.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Bedeutung einer rationalen Antibiotikawahl wird durch die Ergebnisse dieser Studie einmal mehr unterstrichen. Bei Infektionen der oberen Atemwege im Kindesalter hat sich Penicillin V (div. Warenzeichen) seit Jahrzehnten bewährt und sollte nach wie vor bevorzugt eingesetzt werden. Dies scheint die beste Möglichkeit zu sein, die Ausbreitung von penicillinresistenten Pneumokokken einzudämmen.

MELANDER, E. et al.  
Pediatr. Infect. Dis. J. 2000; 19:1172-1177

### Resistenz von Pneumokokken in Madrid

Weltweit wird eine zunehmende Resistenzentwicklung von Pneumokokken gegenüber häufig verordneten Antibiotika insbesondere Penicillinen beobachtet. In den Jahren 1999 und 2000 wurden in Madrid 300 Pneumokokkenstämme isoliert und in zwölf unterschiedlichen mikrobiologischen Laboratorien hinsichtlich ihrer Resistenz analysiert. Als Methode wurde der Agardilutionstest eingesetzt, entsprechend den Empfehlungen der NCCLS in den USA. 40 % der Pneumokokken waren resistent gegenüber Penicillin G (div. Warenzeichen) und 25 % intermediär resistent. Hohe Resistenzraten um 40 % fanden sich auch gegen Cefuroxim (ELOBACT u. a.), gegen Cefaclor (PANORAL) mit knapp 58 %, Erythromycin (ERYTHROCIN) mit 36 %, Clindamycin (SOBELIN) mit 30 %, Tetrazykline (div. Präparate) mit 37 %, Chloramphenicol (PARAXIN u. a.) mit 18 %. Auffällig war, dass Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) mit einem MHK-90-Wert von 2 mg/l nur in knapp vier Prozent Resistenzen gegenüber Pneumokokken aufwies, in gleicher Größenordnung lag Cefotaxim (CLAFORAN) mit 4,5 % resistenten Stämmen. Auch ein Fluorchinolon wie Levofloxacin (TAVANIC) befand sich mit über 99 % sensiblen Stämmen noch in einem sehr günstigen Bereich. Bei penicillinresistenten Pneumokokken fiel die Makrolid-Resistenz mit 48 % und die Clindamycin-Resistenz mit 41 % noch deutlich höher aus.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die häufig im ambulanten Bereich eingesetzten Substanzen wie Penicillin, Makrolide sowie Tetrazykline zeigen in Madrid schon eine hohe Resistenz gegenüber den häufigsten Erregern von Atemwegsinfektionen, den Pneumokokken. Eine ungezielte empirische Therapie mit diesen Substanzen wird daher nicht mehr empfohlen.

OTEO, J. et al.  
J. Antimicrob. Chemother. 2001; 47: 215-218

### Penicillin-resistente Pneumokokken nehmen zu – auch in Deutschland

Bis zum Jahre 1997 konnte in dem deutschen Pneumokokken-Referenz-Zentrum im mikrobiologischen Institut in Aachen,

bei Pneumokokken aus Blutkulturen keine Penicillinresistenz nachgewiesen werden. In einer Analyse von 89 Pneumokokkenstämmen aus den Jahren 1998 und 1999, vorwiegend bei niedergelassenen Ärzten in Frankfurt, ergab sich eine deutliche Verschlechterung dieser Situation. 4,1% der untersuchten Pneumokokken hatten minimale Hemmkonzentrationen von 1,5 mg/l und höher und 9% fielen in den mäßig sensiblen Bereich mit MHK-Werten zwischen 0,125 und 1,0 mg/l (gemessen mit der E-Test-Methode). Bemerkenswert waren auch in dieser Studie die Resistenzquoten gegenüber Erythromycin (ERYTHROCIN u. a.) und Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) mit jeweils 15,5%. Auch hier ist im Vergleich zu früheren Studien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft eine Resistenzzunahme zu erkennen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Auch in Deutschland ist offensichtlich inzwischen eine Penicillinresistenz bei Pneumokokken eingetreten, die sorgfältig beobachtet werden muss. Auch die Resistenzdaten gegenüber Erythromycin (ERYTHROCIN u. a.) und Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) sind beunruhigend und sollten auch bei der Antibiotikatherapie im ambulanten Bereich vermehrt berücksichtigt werden.

KORN, S. J. et al.  
Clin. Microbiol. Infect 2000; 6: 563-64

## Neutropenie

### Cefixim ist der intravenösen Antibiotikatherapie gleichwertig bei neutropenischen Kindern mit Fieber

Die empirische intravenöse antibiotische Therapie gilt als Standard für Fieberperioden bei neutropenischen Patienten mit Tumorerkrankungen. Üblicherweise wird diese intravenöse Behandlung bis zum Ende des Fiebers und auch der Neutropenie für mindestens fünf bis acht Tage durchgeführt. In der vorliegenden Studie aus Memphis/USA wurde untersucht, wie weit bei neutropenischen Kindern mit Tumorerkrankungen nach einer anfänglichen zwei- bis dreitägigen intravenösen Antibiotikatherapie eine Umstellung auf eine orale Antibiotikagabe möglich ist. Insgesamt 156 Kinder mit 200 neutropenischen febrilen Episoden wurden untersucht. Die dominierenden Grunderkrankungen waren akute lymphoblastische Leukämie, beziehungsweise solide Tumore. Das mittlere Lebensalter der Kinder betrug sechs Jahre. Alle Kinder erhielten zu Beginn der Studie zwei bis drei Tage eine Kombination aus Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u. a.) plus Cefazidim (FORTUM) oder Vancomycin plus Tobramycin (GERNEBCIN) oder Amikacin (BIKLIN) plus Ticarcillin (nicht mehr im Handel). Eine Randomisierung erfolgte bei

den Kindern, bei denen die Blutkulturen nach zwei Tagen negativ blieben und auch kein weiterer spezifischer Infektionsort, zum Beispiel in der Lunge, nachgewiesen werden konnte. Bei 100 Fieberzuständen wurde die intravenöse Therapie weiter fortgesetzt, die in 73 Behandlungen zum Erfolg führte. In der Vergleichsgruppe mit ebenfalls 100 Fieberepisoden wurde Cefixim (CEPHORAL) in einer Dosis von zweimal 4 mg/kg täglich oral verabreicht. Die Erfolgsquote in dieser Gruppe von 100 Fieberepisoden betrug 72 von 100 Behandlungen. Beide Behandlungsformen wurden gut vertragen; in der Gruppe mit oraler Therapie traten bei neun Behandlungen Diarrhöen auf, in der Vergleichsgruppe nur drei.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Eine orale Cefiximtherapie (CEPHORAL) ist bei neutropenischen Kindern mit Fieberperioden nach Ausschluss einer bakteriämisch verlaufenden Infektion oder anderweitiger gesicherter Organinfektion gleich wirksam wie die Fortsetzung der intravenösen Anfangstherapie aus Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY) plus Cefazidim (FORTUM) oder Vancomycin plus Tobramycin (GERNEBCIN) plus Ticarcillin. Der frühe Wechsel auf ein orales Antibiotikum erlaubt die frühzeitige Krankenhausentlassung, was aus psychologischen und ökonomischen Gründen positiv zu bewerten ist.

SHENEP, J. L. et al.  
Clin. Infect. Dis. 2001; 32: 36-43

### Ciprofloxacin-Monotherapie versus Ceftazidim plus Amikacin bei neutropenischem Fieber

Bei neutropenischen Patienten (< 500 Granulozyten/ $\mu$ l Blut) mit Fieber ist eine rasche kalkulierte Antibiotikatherapie erforderlich. Üblich sind hier Kombinationen von Pseudomonas-aktiven  $\beta$ -Laktamantibiotika mit einem Aminoglykosid, z. B. Ceftazidim (FORTUM) plus Amikacin (BIKLIN).

Ciprofloxacin (CIPROBAY) bietet eine gute Aktivität gegen gramnegative Erreger und auch gegen *P. aeruginosa*, bei parenteraler und günstiger oraler Verfügbarkeit. Daher wurde von einer griechischen Arbeitsgruppe mit Unterstützung des Herstellers von Ciprofloxacin die Sequentialtherapie mit einer Standardtherapie des neutropenischen Fiebers in einer prospektiven Studie verglichen.

Jeweils mehr als 120 Patienten wurden von Mai 1992 bis Mai 1995 entweder als Kontrollgruppe mit Ceftazidim (2 g alle 8 h) plus Amikacin (7,5 mg/kg alle 12 h) oder mit Ciprofloxacin (400 mg alle 8 h i.v. über mindestens drei Tage, gefolgt von 750 mg per os alle 12 h) behandelt.

Beide Patientengruppen waren nach klinischen Gesichtspunkten sehr ähnlich. Ein klinischer Behandlungserfolg stellte sich bei 62 der 124 Patienten der Ciprofloxacin-Gruppe und bei 62 der 122 Patienten der Kontrollgruppe ein (jeweils 50%). Zwei Drittel der Patienten in der Ciprofloxacin-Gruppe wurden per os weiterbehandelt, von diesen wurden 75% erfolgreich behandelt. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden in beiden Gruppen bei etwa 20% der Patienten beobachtet. Die Letalität (Ciprofloxacin 7/124, Kontrollgruppe 5/122) unterschied sich nicht signifikant in beiden Gruppen.

**FOLGERUNGEN DER AUTOREN:** Ciprofloxacin (CIPROBAY) ist durchaus zur empirischen Therapie des neutropenischen Fiebers geeignet. Jedoch muss das Spektrum der Erreger und deren Resistenzsituation in Betracht gezogen werden, da schlechtere Ergebnisse bei einem Überwiegen von Infektionen durch grampositive Erreger und bei einer hohen Zahl von Ciprofloxacin-resistenten gramnegativen Erregern zu erwarten sind.

GIAMARELLOU, H. et al.  
Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44: 3264-3271

### Reduziert eine antineoplastische Chemotherapie die Resorption von Aciclovir?

Antineoplastische Chemotherapeutika können die Resorption und Wirksamkeit von Pharmaka beeinträchtigen, indem sie die intestinale Mukosa schädigen. Eine verminderte Resorption von Ciprofloxacin (CIPROBAY) wurde bei neutropenischen Patienten unter einer Chemotherapie berichtet. In der vorliegenden Studie wurde die Resorption von Aciclovir (ZOVIRAX u. a.) im Vergleich zu seinem Prodrug, dem Valaciclovir (VALTREX), untersucht; beide Substanzen werden zunehmend häufiger in der Prophylaxe und Therapie von Herpes-Virus-Infektionen bei immun-gestörten Patienten eingesetzt.

Zwölf Patienten mit einer intensiven Chemotherapie wegen hämatologischer Grunderkrankungen erhielten 400 mg Aciclovir entweder oral oder als eine einstündige Infusion oder 500 mg orales Valaciclovir an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug die Granulozytenzahl weniger als 500/ $\mu$ l Blut bei allen Probanden. Die Bioverfügbarkeit des Aciclovir nach oraler Gabe lag lediglich bei 21,5% (Medianwert); nach der Applikation von Valaciclovir betrug diese 70%. Die interindividuelle Variation der Bioverfügbarkeit betrug fast 50% nach der oralen Aciclovir-Gabe und 21% nach der Valaciclovir-Verabreichung. Die Resorption des Wirkstoffs Aciclovir war dreifach höher nach der Gabe von Valaciclovir im Vergleich zur Einnahme des unveränderten Aciclovir. Weder die Bioverfügbarkeit,

noch die interindividuelle Variation der AUC-Werte (=Fläche unter der Serumkonzentrationskurve) des Aciclovir oder des Valaciclovir unterschieden sich von den Werten, die bei gesunden Probanden publiziert worden sind.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Zytostatika können prinzipiell die gastrointestinale Mukosa schädigen und damit zu einer verminderten Resorption von zahlreichen Pharmaka beitragen. Die in dieser Studie untersuchten Herpes-Medikamente Aciclovir (ZOVIRAX u. a.) und Valaciclovir (VALTRES) werden offensichtlich nicht durch eine gleichzeitige Chemotherapie hinsichtlich ihrer Bioverfügbarkeit beeinflusst.

**ANMERKUNG DER REDAKTION:** Wegen der geringen und individuell stark schwankenden Bioverfügbarkeit des Aciclovirs sollte dem Prodrug Valaciclovir der Vorzug gegeben werden.

STEINGRIMSDOTTIR, H. et al.  
Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44: 207-209

## Unverträglichkeitsreaktionen

### Hepatotoxizität unter antituberkulöser Chemotherapie

Die gegenwärtig wirksamste antituberkulöse Chemotherapie besteht aus einer Kombination von Isoniazid (ISOZID u. a.), Rifampicin (RIFA u. a.), Pyrazinamid (PYRAFAT u. a.) und Ethambutol (MYAMBUTOL u. a.) oder Streptomycin (STREPTOMYCIN „GRÜNENTHAL“ u. a.). Im Allgemeinen werden diese Substanzen gut vertragen, bei etwa 10-20% der Patienten – insbesondere bei Leberbeschädigung – treten allerdings hepatotoxische Unverträglichkeitsreaktionen insbesondere in der Kombination von Rifampicin und Pyrazinamid auf. In einer prospektiven Studie aus Istanbul bei 45 Patienten mit einer hepatotoxischen Reaktion unter einer antituberkulösen Chemotherapie wurden zwei unterschiedliche Behandlungsregime geprüft, um mit diesen hepatotoxischen Reaktionen optimal umzugehen. Bei sämtlichen Patienten wurde nach dem Auftreten der hepatotoxischen Reaktionen eine Medikamentenpause eingelegt. Nach weitgehender Normalisierung der Leberwerte wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. In der Gruppe 1 mit 20 Patienten wurde Pyrazinamid weggelassen und zunächst über drei Tage mit Streptomycin und Ethambutol in Normaldosierung begonnen, ab Tag drei Isoniazid beginnend mit 100 mg zusätzlich gegeben und dieses alle drei Tage bis zur endgültigen Dosis von 300 mg gesteigert; danach wurde mit 150 mg Rifampicin wiederum zusätzlich begonnen und alle drei Tage bis

zur endgültigen Dosis von 450 mg täglich gesteigert. In der Gruppe 2 mit 25 Patienten wurde nach der Behandlungspause die gesamte primäre Dosis von vier Standardmedikamenten einschließlich Pyrazinamid ohne Dosisaufbau komplett verabreicht. In der Gruppe 1 trat keine hepatotoxische Reaktion mehr auf, in der Gruppe 2 entwickelten sechs (24%) der Patienten erneut eine hepatotoxische Unverträglichkeit. Fünf dieser sechs Patienten wurden danach ebenfalls mit aufsteigenden Dosierungen, wie in dem Protokoll zur Gruppe 1 vorgesehen, behandelt und tolerierten diese Therapie letztlich ohne Ausnahme.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Bei Patienten mit einer hepatotoxischen Reaktion unter einer antituberkulösen Chemotherapie sollte nach einer Behandlungspause mit Normalisierung der Leberenzyme ein erneuter Therapiebeginn mit langsam aufsteigender Medikamentendosierung erfolgen; hierbei sollte möglichst auf Pyrazinamid (PYRAFAT u. a.) verzichtet werden.

TAHAOGLU, K. et al.  
Internat. J. Tuberc. Lung Dis. 2001; 5: 65-69

### Neurotoxizität von Aciclovir

Bei einem 73-jährigen Mann auf einer Intensivstation entwickelte sich eine zunehmende, ätiologisch unklare neurologische Symptomatik, die schließlich zum Koma des Patienten führte. Da sich trotz aller diagnostischen Bemühungen keine Ursache für die Verschlechterung des Zustands finden ließ, vermuteten die behandelnden Ärzte schließlich, dass die orale Therapie eines Herpes labialis mit Aciclovir (ZOVIRAX u. a.) als Grund anzunehmen sei. In der Tat war nach Absetzen des Präparates und Hämodialyse die Symptomatik rasch und vollständig reversibel.<sup>1</sup>

Das neurotoxische Potential der Virustatika Aciclovir und des nahe verwandten Ganciclovir (CYMEVEN) ist seit langem bekannt und mehrfach in Übersichten beschrieben worden.<sup>2</sup> Insbesondere nach parenteraler Behandlung kann es zu neurotoxischen Symptomen, wie Halluzinationen, Krampfanfällen oder Koma, kommen. Die in dem geschilderten Fall beobachtete Symptomatik unter oraler Therapie ist relativ ungewöhnlich, zeigt aber, dass grundsätzlich auch bei Einnahme von Tabletten mit dieser Nebenwirkung gerechnet werden muss – vor allem wenn die Elimination der Substanz durch eine renale Insuffizienz eingeschränkt ist. Da Aciclovir und der Metabolit Carboxymethoxymethylguanin (CMMG) renal eliminiert werden, ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine Dosisreduktion erforderlich. Bei einer Kreatinin-Clearance von 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder geringeren Werten wird eine Verlängerung des Dosierungsintervalls bei parenteraler Therapie von 8 auf 12 bzw. 24 Stunden

empfohlen. Wird diese Maßnahme missachtet, kommt es zu einer Kumulation des Nukleosid-Analogs und des Metaboliten, der wahrscheinlich zur Neurotoxizität beiträgt, wie Untersuchungen in Schweden zeigten.<sup>3</sup>

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es durch Kumulation von Aciclovir (ZOVIRAX u. a.) zu neurotoxischen Symptomen kommen. Dies gilt vor allem bei intravenöser Therapie, kann aber auch bei oraler Gabe von Aciclovir vorkommen und sollte auch bei der Therapie mit dem Prodrug Valaciclovir (VALTRES) berücksichtigt werden.

1. RAJAN, G.R. et al.  
Anaesth. Intensive Care 2000; 28:305-307

2. ERNST, M. E. und FRANCY, R. J.  
Ann. Pharmacother. 1998; 32:111-113

3. HELLDEN, A. D. et al.  
38. ICAAC, 1998, Abstract A-83

**ANMERKUNG DER REDAKTION:** Detaillierte Informationen zur Dosisanpassung gebräuchlicher Antinfektiva (Antibiotika, Virustatika u. a.) bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind auf unserer Seite im Internet unter [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) kostenlos abrufbar. Wir bemühen uns, diese Seite kontinuierlich an die aktuelle Marktsituation anzupassen, so dass auch über neu zugelassene Substanzen entsprechende Informationen vorhanden sind.

## Interaktionen

### Interaktionen zwischen Cotrimoxazol und anderen Arzneimitteln

Cotrimoxazol (COTRIM ratiopharm u. a.) besteht aus den beiden Bestandteilen Sulfamethoxazol und Trimethoprim im Verhältnis 5 : 1 – sie hemmen unterschiedliche Schritte der Folsäuresynthese in Bakterien. Sowohl der Sulfonamidanteil als auch der Folsäurereduktase-Hemmstoff Trimethoprim können zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln führen, die teilweise als klinisch relevant anzusehen sind. Die Datenlage ist allerdings oft unbefriedigend: Da Cotrimoxazol bereits in den sechziger Jahren entwickelt wurde, liegen gezielt durchgeführte Interaktionsstudien nach heute üblichem Standard nicht vor. Zudem ist zu bedenken, dass das Kombinationspräparat bei sehr unterschiedlichen Indikationen auch in den Dosierungen variiert (z. B. niedrige Dosen bei einer akuten Zystitis oder sehr hohe parenterale verabreichte Dosen bei Patienten mit Pneumocystis carinii Pneumonie).<sup>1</sup>

Bei den Angaben in der Tabelle sollte daher beachtet werden, dass das Ausmaß der jeweiligen Interaktion von der Höhe der

Dosis mitbestimmt wird. Es soll betont werden, dass die Tabelle nicht die gesamten in der medizinischen Literatur dokumentierten Wechselwirkungen wiedergibt, sondern nur eine kleine Auswahl darstellt. Komplizierend kommt hinzu, dass stets eine erhebliche interindividuelle Variabilität besteht.

Die Mechanismen, die den angegebenen Interaktionen zugrunde liegen, sind vielfältig und können hier nur kurz erwähnt werden. Beide Inhaltsstoffe werden an Plasmaproteine gebunden, in der Leber werden sie über verschiedene Stoffwechselwege metabolisiert und schließlich unverändert oder in metabolisierter Form renal ausgeschieden. Auf all diesen Stufen können Interaktionen mit anderen Substanzen erfolgen. Hinzu kommt, dass bei gleichzeitiger Verabreichung von Cotrimoxazol mit mineralischen Antazida die Resorption aus dem Magen-Darmtrakt eingeschränkt sein kann.

Eine Möglichkeit der Wechselwirkung ist die Änderung der freien Konzentration der aktiven Wirkstoffe aufgrund von Kon-

kurrenzreaktionen um die Plasmaeiweißbindung. Dabei kann es zur Wirkungsverstärkung anderer Pharmaka kommen (Antikoagulantien, Sulfonylharnstoffe etc.) oder zur Wirkungsverstärkung der Sulfonamide. Außerdem kann die Wirkung des Sulfonamids aufgrund von Konkurrenzreaktionen am Wirkungsort verändert werden. Die antibakterielle Wirkung von Sulfonamiden kann durch Abkömmlinge der p-Aminobenzoesäure (Lokalanaesthetika) antagonisiert werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Trimethoprim und Digoxin (LANICOR u. a.) kann es, speziell bei älteren Patienten, zu einem Anstieg des Digoxin-Plasmaspiegels kommen. Der Trimethoprim-Anteil kann zu einer Wirkungsverstärkung von Phenytoin (ZENTROPIL u. a.) durch Hemmung des Metabolismus der Substanz in der Leber führen. Erst kürzlich wurde aus New York (USA) über eine 60-jährige Patientin berichtet, bei der es in Folge einer gleichzeitigen Einnahme von Cotrimoxazol und Phenytoin über nur neun Tage zu einem akuten, fulminanten Leberversagen mit tödlichem Ausgang kam.<sup>2</sup>

Hohe Dosen von Trimethoprim, wie sie zur Behandlung der Pneumocystis-carinii-Pneumonie eingesetzt werden, führen zu fortschreitender Steigerung der Kaliumkonzentration im Serum. Bei Patienten, deren Kalium-Haushalt gestört ist, bei niereninsuffizienten Patienten oder solchen, die unter gleichzeitiger Therapie mit Medikamenten stehen, die den Kaliumspiegel erhöhen (sog. kaliumsparende Diuretika), kann auch eine Behandlung mit Standarddosen an Trimethoprim zu einer Hyperkaliämie führen. Bei diesen Patienten ist daher eine engmaschige Überwachung des Kaliumspiegels angezeigt.

Eine Wechselwirkung mit ungeklärtem Mechanismus ist die Störung der Absorption des Zytostatikums 6-Mercaptopurin (PURI-NETHOL u. a.) mit Einschränkung der antileukämischen Wirkung des Antimetaboliten.

1. HOWE, R. A. und SPENCER, R. C. Drug Saf. 1996;14:213-218

2. ILARIO, M. J. et al. Arch. Pathol. Lab. Med. 2000; 124:1800-1803

**Interaktionen zwischen Cotrimoxazol (= Sulfamethoxazol / Trimethoprim) und anderen Medikamenten**

Cotrimoxazol (A)	Andere Arzneimittel (B)	Interaktion bzw. Wirkung	Klin. Bedeutg.
	Amantadin	↑ Spiegel von B	++
	Azathioprin	↑ Leukopenie-Risiko	+
	Cyclosporin	↓ Spiegel von B (↑ Serumkreatinin)	+
	Dapson	↑ Spiegel von B	++
	Digoxin	↑ Spiegel von B	++
	Diuretika (K <sup>+</sup> -sparend)	↑ Kalium im Serum	++
	Diuretika (Thiazide)	↓ Natrium im Serum	+
	Loperamid	↑ Spiegel von B	++
	Methotrexat	↑ Spiegel von B (↑ Myelosuppression)	++
	Mercaptopurin	↓ Wirkung von B	+
	Orale Kontrazeptiva	↓ Wirkung von B	+
	Pimozid	↓ Wirkung von B	+
	Phenytoin	↑ Spiegel von B	+
	Procainamid	↑ Spiegel von B	++
	Rifampicin	↑ Spiegel von B	+
	Warfarin	↑ Wirkung von B	+
	Zidovudin	↑ Spiegel von B	++

+ = wahrscheinlich klinisch relevant; ++ = sicher klinisch relevant

Modifiziert nach „The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy“ (2000), 30th Edition. Gilbert DN, Moellering Jr RC, Sande MA, eds. Antimicrobial Therapy, Inc., Vienna, VA, USA

**Therapie-Probleme**

**Konsequenzen einer antiretroviralen Therapie-Beendigung**

In der Behandlung von HIV-positiven Patienten besteht ein häufiges Problem darin, ob eine kontinuierliche antiretrovirale Therapie bei inkompletter Virussuppression mit der offensichtlichen Existenz von resistenten Viren sinnvoll ist. Die Risiken, eine derartige antiretrovirale Therapie zu unterbrechen, sind jedoch bisher nur wenig analysiert worden. Gleichfalls können Substanzunverträglichkeiten vermehrt zu Überlegungen führen, eine antiretrovirale The-

rapie zu unterbrechen. In einer Studie an 15 Patienten mit einer inkompletten viralen Suppression wurde dieses Konzept der Therapieunterbrechung in kontrollierter Form untersucht. Zehn Patienten wurden randomisiert, um die Behandlung für zwölf Wochen zu pausieren, fünf Patienten setzten die Therapie fort. In der letzteren Therapiegruppe wurde ein geringer medianer Anstieg der HIV-RNA um 0,31 log beobachtet bei stabilen CD4 Zahlen. In der Gruppe ohne Therapie fielen die CD4 Zellen im Median um 128 Zellen pro mm<sup>3</sup> ab und die HIV-RNA stieg im Median um 0,84 log/ml zum Ende der Studie an. Interessanterweise traten in dieser Gruppe dominierend sensible Viren auf, obwohl auch

noch im geringen Umfang resistente Viren nachgewiesen werden konnten. In einem in-vitro-Assay konnte gezeigt werden, dass die empfindlichen HI-Viren eine erhöhte virale Replikationskapazität aufwiesen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Auch bei Patienten mit persistenter HI-Virämie ist eine antiretrovirale Therapie mit einem kontinuierlichen immunologischen und virologischen Vorteil verbunden. Dieses wird sichtbar in dem nur minimalen Abfall der CD4 Zell-Zahlen und auch der Persistenz von HI-Viren mit verminderter replikativer Kapazität. Ein Absetzen der antiretroviralen Therapie auf der anderen Seite bewirkt einen**

## unmittelbaren und schnellen Anstieg der HIV-RNA Konzentrationen.

DIEKS, S. G. et al.  
N. Engl. J. Med. 2001; 344: 472-80

## Imipenem-Überempfindlichkeit bei anamnestischer Penicillinallergie

Insbesondere bei neutropenischen Patienten stellen  $\beta$ -Laktamantibiotika, wie Imipenem/Cilastatin (ZIENAM) eine häufig verordnete Antibiotikagruppe dar.

Die Behandlung mit  $\beta$ -Laktamen ist bei anamnestischer Penicillinallergie problematisch. In vielen Fällen liegt jedoch keine wirkliche Allergie vor und auch die Kreuzsensibilisierung zwischen Imipenem und Penicillinen ist sicher nicht vollständig.

Daher wurden in einer retrospektiven Untersuchung die Akten von 63 Knochenmark – transplantierten Patienten mit anamnestischer Penicillinallergie und Imipenembehandlung aus dem Zeitraum von 1996 bis 1998 analysiert.

Bei diesen 63 Patienten traten in sechs Fällen allergische Reaktionen gegen Imipenem auf.<sup>1</sup>

In einer älteren Arbeit wurden Hautteste gegen Penicillin und Imipenem bei Patienten mit anamnestischer Penicillinallergie durchgeführt. Die Hälfte dieser Patienten reagierte auf Penicillin, von diesen wiederum hatte jeder zweite auch einen positiven Imipenem-Hauttest. Keiner der Patienten, die im Hauttest nicht auf Penicillin reagierten, zeigte eine Unverträglichkeitsreaktion auf Imipenem.<sup>2</sup>

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Wenn gleich bei Patienten mit anamnestischer Penicillinallergie in 25 % der Fälle eine Hautreaktion gegen Imipenem (ZIENAM) festgestellt werden konnte, traten klinische Kreuzreaktionen nach einer anderen retrospektiven Analyse nur bei etwa jedem 10. Patienten mit einer entsprechenden Anamnese auf. Die Wahrscheinlichkeit einer Reaktion hängt im Einzelfall wesentlich davon ab, wie sicher von einer wirklichen Penicillinallergie ausgegangen werden muss. Nach anaphylaktischen Reaktionen auf  $\beta$ -Laktame verbietet sich eine Behandlung mit Imipenem.**

1. MC CONNELL, S. A. et al.  
Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 1512-1514

2. SAXON, A. et al.  
J. Allergy Clin. Immunol. 1988; 82: 213-217

## Rarität

### Ist Ihre Nahrung holzfrei?

Seit drei Monaten klagte ein 69-jähriger Mann über rechtsseitige abdominale Schmerzen. Bei der Aufnahme in ein Kran-

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

Ja, ich möchte die „ZCT“ abonnieren! **Register 2000 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](mailto:redaktion@zct-berlin.de) (schriftl. Widerruf innerhalb eines Monats möglich)

Wir bedanken uns für Ihr Interesse!

kenhaus in Österreich bestanden eine Leukozytose, eine Hämaturie und die Werte für C-reaktives Protein waren erhöht. Selbst intensive Diagnostik brachte jedoch keinen klaren Hinweis für die Ursache der Beschwerden. Am 10. Tag des stationären Aufenthalts ergaben sich im Computertomogramm Anzeichen für einen Psoasabszess, aus dem purulentes Sekret gewonnen werden konnte. In der mikrobiologischen Untersuchung wurden E. coli und Enterokokken nachgewiesen, die Untersuchung auf Mykoplasmen war negativ. Chirurgisch wurde schließlich ein 5,8 cm langer Zahnstocher entfernt. Eine Narbe gab Hinweise auf den wahrscheinlichen Verlauf des Fremdkörpers: sie verlief vom unteren Teil des Duodenums bis zur Abszesswand. Ähnliche Kasuistiken in der medizinischen

Literatur belegen die potentielle Gefahr, die von Zahnstochern ausgehen kann: die spitzen Holzstäbchen sind schon für Perforationen des Magens, Dünndarms, Coecums und Sigmoids verantwortlich gewesen. Der hier beschriebene Fall stimulierte die Kollegen aus Österreich einen Brief an den Herausgeber des „New England Journal of Medicine“ mit der Überschrift „Is your food free of wood?“ zu richten.

ZACHERL, J. et al.  
N. Engl. J. Med. 2000; 343: 1817-1818

**HINWEIS: Diese und andere „Raritäten“ der ZCT können Sie auch über unsere Seite im Internet unter [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) abrufen.**

## Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie  
Steinplatz 1, 10623 Berlin

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

Redaktion: Prof. Dr. med. G. Höfken, 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 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.