

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Mai/Juni 2001 – 22. Jahrg.

## Übersicht

### Helicobacter pylori – zwanzig Jahre nach der Erstbeschreibung

Die Veröffentlichung über „Spirochäten“ in der Magenschleimhaut des Menschen im Jahre 1940 fand wenig Beachtung.<sup>1</sup> Dies änderte sich, als vierzig Jahre später in Perth, Australien, ein gramnegatives, spiralförmiges Bakterium in Biopsaten von Patienten mit Gastritis nachgewiesen wurde, das zunächst die Bezeichnung *Campylobacter pylori* erhielt. Die genauere mikrobiologische Untersuchung des Bakteriums zeigte jedoch rasch, dass sich der mikroaerophile Erreger von *Campylobacter*-Arten deutlich abgrenzen ließ: typisch für die Spezies „*Helicobacter*“ ist zum Beispiel die Bildung einer potenten Urease, die durch Abbau von Harnstoff zur Bildung von Ammoniumionen führt und dadurch den pH-Wert anheben kann. Heute ist allgemein bekannt, dass mit dieser Entdeckung einer der größten Fortschritte der Medizin der letzten 20 Jahre verbunden ist. Erkrankungen, die früher chirurgisch behandelt werden mussten, können heute durch eine Antibiotikatherapie geheilt werden. Die Erforschung der „neuen“ Infektionskrankheit ist noch nicht abgeschlossen, und die medizinische Literatur über aktuelle Aspekte der Epidemiologie, Pathogenese, Diagnose und Therapie der *Helicobacter*-Infektion wächst mit beeindruckender Geschwindigkeit.

### Epidemiologie, Pathogenese

Der Erreger ist weit verbreitet und, wie heute bekannt ist, ein entscheidender Risikofaktor für die Entstehung einer Reihe häufiger Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes. Die Verbreitung erfolgt wahrscheinlich überwiegend fäkal-oral, aber auch oral-oral. Es besteht kein Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der Häufigkeit der Kolonisierung; die Besiedlung erfolgt meist bereits im Kindesalter. In Entwicklungsländern läßt sich das Bakterium bei etwa 70 % der 10jährigen Kinder nachweisen, in industrialisierten Ländern, wie den USA, wurde eine Prävalenz von etwa 50 bis 60 % der weißen Bevölkerung im Alter von 60 Jahren ermittelt.

Die Mechanismen, durch die der Erreger zu den verschiedenen Erkrankungen führt, sind nicht im einzelnen geklärt. In Be-

reichen der Magenschleimhaut, die von *H. pylori* besiedelt sind, findet sich jedoch in der Regel eine zelluläre Infiltration aus Lymphozyten, Plasmazellen, Monozyten und anderen Zellen. Vor einigen Jahren gelang es, die komplette Nukleotid-Sequenz der DNA eines *H. pylori*-Stammes aufzuklären. Die neueren molekularbiologischen Erkenntnisse haben gezeigt, dass zum Beispiel Stämme, die das Gen *cagA* tragen, pathogenetisch für die Entwicklung von Magen-Darm-Ulzera besonders relevant sind, denn dieses Gen kodiert für ein potentes Antigen. Des weiteren scheint ein Protein, das vom *vacA* Gen kodiert wird, pathophysiologische Bedeutung zu besitzen: Etwa jeder zweite *H. pylori*-Stamm produziert das Zytotoxin, das zu einer Vakuolisierung der Epithelzellen führt. Stämme, die von Ulkus-Patienten isoliert wurden, produzieren in vitro häufiger *vacA* als die Stämme von Gastritis-Patienten.

Die Abbildung (S. 18) gibt einen orientierenden Überblick über die heute bekannten patho-physiologischen Zusammenhänge.

Nach der Besiedlung mit *H. pylori* kommt es primär zu einer entzündlichen Reaktion, die sekundär mit einem erhöhten Risiko für verschiedene gastrointestinale Erkrankungen assoziiert sein kann. Es ist davon auszugehen, dass sich 95 % aller Ulcera duodeni und etwa 75 % aller Magengeschwüre als Resultat einer chronischen *Helicobacter*-Gastritis entwickeln. Allerdings scheint das Risiko für Refluxerkrankungen durch *Helicobacter* reduziert zu sein. Einige Studien deuten darauf hin, dass Refluxsymptome und Oesophagitis bei Patienten nach erfolgreicher Eradikation häufiger sind als bei Patienten, bei denen die Beseitigung des Erregers nicht gelang. Dabei ließ sich kein Zusammenhang mit dem Genotyp des Bakteriums erkennen (z. B. *cagA* oder *vacA*).<sup>2</sup> Damit besteht die schwierige Aufgabe, eindeutige, wissenschaftlich fundierte Daten zu generieren, die es erlauben, jene Patientengruppen zu definieren, die von einer Beseitigung des Erregers profitieren und von denen abzugrenzen, bei denen solch ein Vorgehen sogar mit Nachteilen verbunden sein kann.

## Inhalt

# 3/2001

<b>Übersicht</b>	Seite 17–18
– <i>Helicobacter pylori</i>	
<b>Neueinführung</b>	Seite 19–20
– Pegyliertes Interferon	
– Ribavirin	
<b>Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (39)</b>	Seite 19
– Rezidivierende Harnwegsinfektionen	
<b>Cephalosporine</b>	Seite 20–21
– Nur noch neun parenterale Präparate	
– Kreuzallergien zu Penicillin	
<b>Kongressbericht</b>	Seite 22
– 11. ECCMID, April 2001	
<b>Mittel der Wahl</b>	Seite 22–23
– Protein C bei Sepsis	
– Chloramphenicol bei VREF	
– Azithromycin versus Co-Amoxiclav bei kindlicher Atemwegsinfektion	
– Co-Amoxiclav-Prophylaxe bei PEG	
<b>Interaktionen (9)</b>	Seite 23–24
– Aminoglykoside	

Eine Eradikation wird für symptomfreie, Helicobacter-positive Patienten im allgemeinen nicht empfohlen (mögliche Ausnahme: Patienten mit Disposition für ein Magenkarzinom aufgrund einer entsprechenden Familienanamnese). Auch bei Dyspepsie ohne Ulkus scheint eine Eradikation nicht von Vorteil zu sein.<sup>3</sup> Bei den meisten Patienten mit gastrointestinalem Lymphom („MALTom“) scheint die gegen H. pylori gerichtete Therapie jedoch sinnvoll zu sein, da sie zu einer Regression des Tumors führen kann.

Am eindeutigsten ist die Indikation bei Patienten mit Magen- und Duodenalulzera. In diesen Fällen ist die Eradikation des H. pylori heute als Therapie der ersten Wahl anzusehen. Durch die Beseitigung des Bakteriums kann eine dauerhafte Heilung der Erkrankungen erzielt werden. Eine wichtige Ausnahme stellen Ulzera dar, die durch die Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika verursacht wurden. Neuere Studien zeigten jedoch, dass bei Patienten, die unter der kontinuierlichen Einnahme von niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure (ASPIRIN u. a.) gastrointestinale Blutungen entwickeln, die Eradikation von Helicobacter sinnvoll sein kann. Bei Einnahme anderer Antiphlogistika war jedoch die Blutungsprophylaxe mit Omeprazol (ANTRA u. a.) überlegen.<sup>4</sup>

Mit den heute üblichen Eradikations-schemata lässt sich ein etwa 80 bis 90 %iger Erfolg erreichen; bei mangelnder Compliance des Patienten ist die Rate allerdings niedriger. Grundsätzlich wird eine Therapie mit zwei Antibiotika mit der Gabe eines Protonenpumpen-Inhibitors kombiniert. Protonenpumpen-Inhibitoren hemmen neben der Säureproduktion im Magen auch die bakterielle Urease und besitzen dadurch wohl eine direkte Hemmwirkung auf den

Erreger.<sup>5</sup> Üblich sind heute die beiden folgenden Dreifachtherapien, die sich jeweils über eine Woche erstrecken:

- I. Omeprazol (ANTRA u. a.)\*  
2 x 20 mg tgl.  
Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.)  
2 x 1000 mg tgl.  
Clarithromycin (BIAXIN HP u. a.)  
2 x 500 mg tgl.
- II. Omeprazol (ANTRA u. a.)\*  
2 x 20 mg tgl.  
Metronidazol (CLONT u. a.)\*  
2 x 400 mg tgl.  
Clarithromycin (KLACID u. a.)  
2 x 250 mg tgl.

[\*Hinweis: Anstelle von Omeprazol können auch Lansoprazol (LANZOR u. a.) oder Pantoprazol (PANTOZOL u. a.) zur Anwendung kommen; anstelle von Metronidazol kann auch Tinidazol (SIMPLOTTAN u. a.) verordnet werden.]

Bei mangelnder Compliance und/oder Resistenz des Erregers kann es zu einem Versagen der Eradikation kommen. Der Therapieerfolg sollte daher endoskopisch mittels Ureaseschnelltest oder <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest überprüft werden. Eine primäre oder sekundäre Resistenz gegen Metronidazol oder Tinidazol ist relativ häufig. Auch gegen Makrolide nimmt die Resistenz zu. Es ist bemerkenswert, dass einige Antibiotika in vitro zwar gegen H. pylori Aktivität aufweisen, in vivo aber nicht wirken, weil sie im sauren Milieu des Magens nicht effektiv sind. Dieses Phänomen lässt sich zum Beispiel mit dem klassischen Makrolid Erythromycin (ERYCINUM u. a.) beobachten.

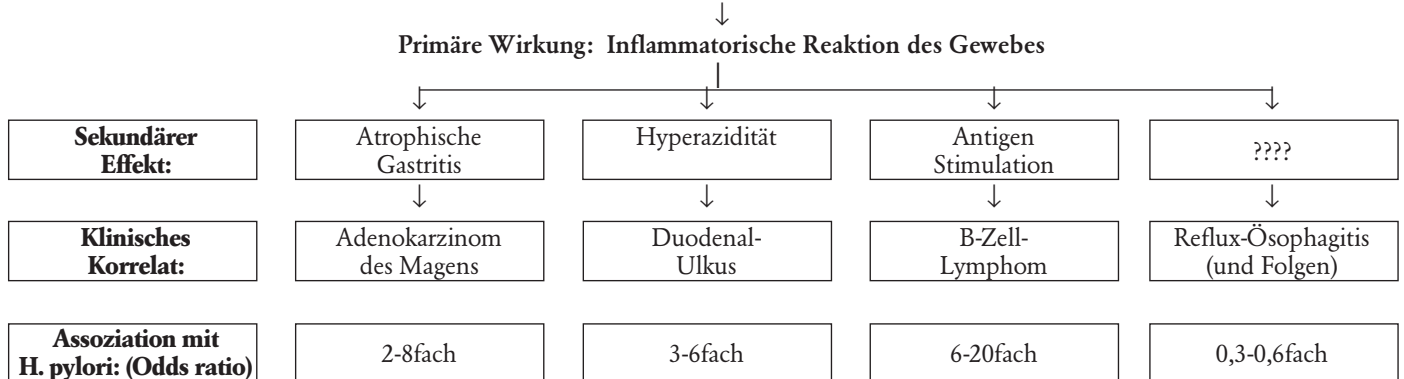
Bei Versagen der üblichen Eradikationstherapie kann eine Vierfachtherapie mit folgenden Medikamenten versucht werden: Protonenpumpen-Inhibitor plus Wismut (= Bismut)-haltige Arzneimittel [z. B. Bis-

mutcitrat (TELEN u. a.) plus Tetrazyklin (TETRACYCLIN ratiopharm u. a.) plus Metronidazol. Resistenzen gegen Tetrazyklin oder Wismutsalze sind ungewöhnlich.<sup>6</sup> Alternativ erwies sich bei dieser Indikation auch die 10tägige Behandlung mit Rifabutin (MYCOBUTIN u. a.) in Kombination mit Amoxicillin und Lansoprazol als wirksam und gut verträglich.<sup>7</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG:** Die Entdeckung der pathogenetischen Bedeutung von H. pylori für die Entstehung verschiedener Erkrankungen markiert einen bedeutenden Fortschritt in der Medizin. Durch die mögliche Eradikation des Erregers mit Hilfe einer Dreifachtherapie aus Antibiotika [z. B. Clarithromycin (BIAXIN u. a.) plus Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.)] und einem Protonenpumpen-Inhibitor [z. B. Omeprazol (ANTRA u. a.)] lassen sich vor allem Patienten mit gastroduodenalen Ulzera dauerhaft heilen. Auch bei bestimmten gastrointestinalen Lymphomen ist die Eradikation angezeigt. Symptomfreie, Helicobacter-positive Patienten sowie Patienten mit dyspeptischen Beschwerden sollten dagegen nicht antibiotisch behandelt werden.

1. FREEDBERG, A.S. und BARRON, L.E. Am. J. Dig. Dis. 1940; 7:443-445
2. FALLONE, C.A. et al. Am. J. Gastroenterol. 2000; 95:914-920
3. LAINE, L. et al. Ann. Intern. Med. 2001; 134:361-369
4. CHAN, F.K. et al. N. Engl. J. Med. 2001; 344:967-973
5. NAGATA, K. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1993; 37:769-774
6. LAHAIE, R.G. und GAUDREAU, C. Can. J. Gastroenterol. 2000; 14:895-899
7. PERRI, F. et al. Am. J. Gastroenterol. 2001; 96:58-62

**Kolonisierung mit Helicobacter pylori**



Assoziation zwischen der Kolonisierung mit Helicobacter pylori und verschiedenen Erkrankungen.

Als Folge der primären Besiedlung kommt es zu einer lebenslang anhaltenden Kolonisierung mit chronischer Gastritis. Dadurch werden Funktion und Struktur des Magens dauerhaft beeinflusst, woraus ein verändertes Risiko für verschiedene Erkrankungen resultiert. Die Kolonisation führt letztlich zu einem erhöhten Risiko für Duodenal- und Magenulzera, Adenokarzinom des Magens und B-Zell-Lymphom. Andererseits scheint mit der Kolonisierung ein reduziertes Risiko für gastroösophagealen Reflux verbunden zu sein.

Mod. nach Blaser, M.J.; Helicobacter pylori and related organisms. in: Mandell et al. (eds.) Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth Edition. Churchill Livinstone, Philadelphia et al. 2000, pp 2285-2291

## Neueinführung

### Pegyliertes Interferon

Etwa 700.000 Menschen sind in Deutschland mit dem Hepatitis C Virus infiziert. Bei einem Drittel der Patienten kommt es nach 10 bis 20 Jahren zur Leberzirrhose mit dem Risiko der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms. Mittel der Wahl zur Behandlung der chronischen Infektion ist Interferon- $\alpha 2$  (ROFERON-A, INTRON-A), das in einer Dosierung von 3 x 3 Mio. IE pro Woche in Kombination mit oral verabreichtem Ribavirin (REBETOL, s. diese Ausgabe der ZCT) verordnet wird. Diese Kombinationstherapie hat sich in mehreren Doppelblindstudien als wirksam erwiesen (vgl. ZCT 1998;19:46).

Der genaue Wirkungsmechanismus ist im Detail nicht bekannt. Er erklärt sich aber offenbar aus einer Hemmung der viralen Replikation im Zusammenspiel mit einem Schutz der Hepatozyten vor einer de-novo-Infektion.

Als Nachteil des üblichen Interferons muss die relativ kurze Halbwertszeit angesehen werden. Etwa 16 bis 20 Stunden nach einer subkutanen Injektion liegen keine ausreichenden Plasmaspiegel mehr vor. Kontinuierliche Wirkspiegel wären jedoch angesichts der hohen Replikationsrate des Erregers vor allem zur Vermeidung einer Selektion von Mutanten wünschenswert. Durch kovalente Bindung von Polyethylenglykol an das Interferon-Molekül („Pegylierung“) lässt sich die Halbwertszeit des Moleküls deutlich verlängern. Zwei Präparate mit dieser chemischen Modifikation wurden entwickelt:

1. Peginterferon  $\alpha 2b$  (PEGINTRON, Firma Essex) und
2. Peginterferon  $\alpha 2a$  (PEGASYS, Firma Roche).

Während das erste Präparat in Deutschland bereits zur Verfügung steht, wird mit der Einführung von PEGASYS in den nächsten Monaten gerechnet. Die beiden Interferon-Abkömmlinge unterscheiden sich nur geringfügig: die Seitenkette ist entweder unverzweigt (PEGINTRON) oder verzweigt (PEGASYS), dies hat aber durchaus einen gewissen Einfluss auf das pharmakokinetische Verhalten der Arzneimittel. In beiden Fällen resultiert ein erhöhtes Molekulargewicht, wodurch Resorption und Elimination verzögert werden. Während die Eliminationshalbwertszeit des unveränderten Interferons mit etwa 3 bis 6 Stunden angegeben wird, beträgt sie nach Gabe von Peginterferon  $\alpha 2b$  etwa 30 Stunden. Damit lassen sich relativ konstante hohe Wirkspiegel über mehrere Tage erreichen, weshalb nur eine subkutane Injektion pro Woche notwendig ist. Allerdings ist die biologische Aktivität des pegylierten Moleküls

## Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (39)

### Rezidivierende Harnwegsinfektion

**Kasuistik:** Eine 42 Jahre alte Patientin berichtet über die vierte Harnwegsinfektion innerhalb der letzten sechs Monate, wobei jetzt wieder seit zwei Tagen eine deutliche Dysurie, Pollakisurie und unangenehmer Geruch des Urins bestünden. Die Patientin ist Mutter von drei Kindern und hat sich durchaus bemüht, reichliche tägliche Trinkmengen zu sich zu nehmen und auch Unterkühlungen des Unterleibes möglichst zu vermeiden. Erhöhte Temperaturen oder ein Flankenschmerz habe sie derzeit und auch bei den vorangegangenen Harnwegsinfektionen nicht bemerkt; eine urologische Untersuchung mit Ultraschalldiagnostik und Zystoskopie war vor zwei Monaten unauffällig.

Die körperliche Untersuchung ergibt einen normalen Befund, Körpertemperatur und Blutdruck liegen im Normbereich. Beide Nierenlager sind weder druck- noch klopfempfindlich.

**Diagnose:** Die Anamnese mit häufigen Rezidiven und der typischen Symptomatik bei unauffälligem urologischen Untersuchungsbefund deuten auf eine Harnwegsinfektion hin. Die Urinsedimentuntersuchung ergibt eine Leukozyturie und auch Bakteriurie, hingegen keine Eiweißausscheidung. Aus der bakteriologischen Untersuchung des Urins resultiert eine signifikante Keimzahl von über  $10^5$  Keimen/ml, als Erreger wird ein empfindlicher *Proteus mirabilis* nachgewiesen. Die weiteren Untersuchungen mit Bestimmung von Blutbild, BSG und Kreatinin im Serum zeigen keine Auffälligkeiten.

**Pathogenese:** Bei Frauen mit Zustand nach mehreren Geburten kann es durchaus im vermehrten Umfang zu Aszensionen von Bakterien durch die Urethra kommen. Darüber hinaus spielen genetische Faktoren, die eine erhöhte Adhäsion von Bakterien am Urogenitalepithel fördern eine bedeutsame Rolle.

**Therapie:** Auf der Basis der Resistenzbestimmung wird eine mindestens zweiwöchige Therapie mit Co-Trimoxazol forte (EUSAPRIM FORTE u.a.) durchgeführt. Weiterhin erhält die Patientin Verhaltenshinweise in Form von zwei Liter Trinkmenge täglich, unmittelbare Blasenentleerungen bei geringstem Harndrang sowie auch den Rat, nach dem Geschlechtsverkehr die Blase zu entleeren. Darüber hinaus kann durchaus erfolgreich – nach entsprechender Aufklärung der Patientin und deren Einverständnis – eine mehrmonatige Rezidivprophylaxe mit niedrigdosiertem Co-Trimoxazol (z.B. eine Tablette abends) oder auch Trimethoprim (TMP-ratiopharm u. a. täglich 0,2 g) versucht werden.

geringer als die des unveränderten Interferons. Bei entsprechenden Dosierungen (z.B. 1 x pro Woche 1  $\mu$ g Peginterferon  $\alpha 2b$  /kg vs. 3 x pro Woche 3 Mio. IE Interferon  $\alpha 2b$ ) konnte im Vergleich zu dem Ausgangsprodukt eine etwa doppelt so gute Ansprechrate mit pegyliertem Interferon erreicht werden.

### Unerwünschte Wirkungen

Bei Behandlung mit Peginterferon  $\alpha 2b$  treten dosisabhängig eine Reihe von unerwünschten Wirkungen auf. Neben lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle kommt es vor allem zu allgemeinem körperlichen Unwohlsein und grippeartigen Symptomen (Fieber, Kopfschmerzen, Schüttelfrost etc.). Auch Symptome von seiten des Magen-Darmtraktes (z.B. Übelkeit) und des Muskel-Skelettsystems (Arthralgien) treten bei mehr als 10 % der Patienten auf. Myalgien werden sogar von jedem zweiten Patienten beklagt. Nicht selten kommt es zu psychiatrischen Störungen (Depression, Angst, Schlafstörungen), gelegentlich wurden Störungen der Schilddrüsenfunktion beobachtet (Hypothyreose, Hyperthyreose). Angesichts der problematischen Verträglichkeit der Interferone sollte die Therapie zumindest initial nur von spezialisierten Ärzten durchgeführt werden.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Kombination von PEGINTRON mit Ribavirin ist bisher nicht ausreichend dokumentiert. Als Indikation wird daher zunächst nur die Monotherapie der Hepatitis C im Fall einer Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber Ribavirin genannt. Peginterferon kommt damit zur Behandlung erwachsener Patienten mit histologisch nachgewiesener chronischer Hepatitis C bei Transaminasenerhöhung in Frage, die Serum-HCV-RNA-positiv oder anti-HCV-positiv sind.

Eine kombinierte Behandlung mit pegyliertem Interferon plus Ribavirin scheint das Therapieergebnis im Vergleich zur Behandlung mit unverändertem Interferon weiter verbessern zu können. Wie erste Ergebnisse einer großen internationalen Studie zeigen, war die Verbesserung der Ansprechrate aber vom HCV-Genotyp abhängig. Weitere Studien müssen daher abgewartet werden.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Mit Peginterferon  $\alpha 2b$  (PEGINTRON) wurde das bisher zur Therapie der Hepatitis angewandte Interferon  $\alpha 2b$  (INTRON A) pharmakokinetisch verbessert. Aufgrund der längeren Halbwertszeit ist eine einmal

wöchentliche Gabe möglich. Das Medikament kann bei Patienten mit Hepatitis C angewandt werden, wenn eine Unverträglichkeit gegen Ribavirin (REBETOL) vorliegt. Ausreichende Erfahrungen mit einer Kombinationstherapie aus dem modifizierten Interferon und dem Nukleosid liegen noch nicht vor. Peginterferon stellt gegenüber dem herkömmlichen Interferon einen therapeutischen Fortschritt dar. Unverträglichkeitsreaktionen treten jedoch häufig auf.

Fachinfo PEGINTRON, Firma Essex, München

HEINTGES, T. et al.  
Dtsch. Ärzteblatt 2001; 98:C151-C153

### Ribavirin – in Kombination mit Interferon wirksam bei Hepatitis C

Ribavirin (REBETOL) wurde bereits 1972 erstmals beschrieben. In vitro besitzt es Aktivität gegen RNA- und DNA-Viren.<sup>1</sup> Ende der achtziger Jahre erfolgte die Zulassung des Nukleosid-Analogons als Aerosol zur Therapie von RS-Virusinfektionen bei Kindern. Für diese Indikation ist es als VIRAZOLE im Handel (s. ZCT 1993;14:20). Als orale Zubereitungsform wird es in Kombination mit Interferon  $\alpha$  (INTRON A, ROFERON) erfolgreich zur Therapie der Hepatitis C eingesetzt. Während die Monotherapie mit Ribavirin nicht erfolgreich ist, ist der Effekt bei kombinierter Gabe mit Interferon signifikant verbessert. Der Mechanismus, durch den das Nukleosid seine Wirkung auf das Hepatitis C-Virus in Kombination mit Interferon entfaltet, ist unbekannt.

Erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C erhalten in Kombination mit Interferon  $\alpha$  (dreimal wöchentlich 3 Mio. IE) täglich entweder 1000 mg (< 75 kg) oder 1200 mg (> 75 kg) Ribavirin aufgeteilt in zwei Tagesdosen. Die Dauer der Therapie liegt je nach viralem Genotyp und anderen prognostischen Faktoren bei 24 bis 48 Wochen.<sup>2</sup>

#### Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Einzeldosis Ribavirin wird nach oraler Gabe rasch resorbiert und mit einer Halbwertszeit von etwa 80 Stunden eliminiert. Die absolute Bioverfügbarkeit wird mit 45 bis 65% angegeben. Die Kinetik unterliegt einer hohen inter- und intraindividuellen Variabilität, die teilweise durch einen ausgeprägten first-pass Metabolismus erklärt werden kann. Das Nukleosid-Analogon wird nicht an Plasmaproteine gebunden, das scheinbare Verteilungsvolumen wurde mit 5000 l berechnet. Ribavirin wird über spezielle Nukleosidtransporter in Erythrozyten und andere Zellen transportiert. Das Verhältnis zwischen den Konzentrationen von Ribavirin im Vollblut und Plasma beträgt etwa 60. Der überwiegende Teil des Ribavirins im Blut liegt in Form von Nukleotiden in Erythrozyten vor. Nach Abspaltung des Riboserestes und weiteren

metabolischen Schritten entsteht ein Triazolcarbonsäure-Metabolit, der renal eliminiert wird.

Bei mehrfacher Einnahme kumuliert die Substanz. Bei Einnahme von 2 x täglich 600 mg wurde ein „steady state“ mit Plasmakonzentrationen von 2,2  $\mu\text{g/ml}$  nach etwa vier Wochen erreicht. Nach Absetzen der Therapie betrug die Halbwertszeit ca. 300 Stunden, was wahrscheinlich durch die langsame Freisetzung aus den Nicht-Plasma-Kompartimenten erklärt werden kann. Die Bioverfügbarkeit wird durch eine gleichzeitig eingenommene, fettreiche Mahlzeit deutlich erhöht; es wird daher empfohlen, das Präparat zusammen mit der Nahrung einzunehmen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion waren AUC-Werte und Spitzenkonzentrationen von Ribavirin erhöht, bei eingeschränkter Leberfunktion wurden dagegen keine Veränderungen festgestellt. Patienten mit einer Kreatininclearance von < 50 ml/min dürfen nicht mit Ribavirin behandelt werden.

Über Interaktionen zwischen Ribavirin und anderen Arzneimitteln ist wenig bekannt, eine geringe, klinisch nicht relevante Reduktion der Resorption erfolgt bei Einnahme mit Antazida. Die Substanz hemmt nicht die Cytochrom-abhängigen Monooxygenasen – entsprechende Wechselwirkungen sind daher unwahrscheinlich.

#### Unerwünschte Wirkungen, Toxizität

Bei bis zu 14% der Patienten, die im Rahmen klinischer Studien mit der Kombination aus Ribavirin und Interferon behandelt wurden, kam es zu einer Abnahme des Hämoglobin-Spiegels auf < 10 g/dl und anderen Blutbildveränderungen. Als Folge der Anämie muss mit einer Verschlechterung der Symptomatik bei Patienten mit kardialen Erkrankungen gerechnet werden. Des weiteren kommt es zu Reaktionen von Seiten des Magen-Darm-Traktes (Übelkeit, Anorexie), zu neurotoxischen Symptomen (Schlaflosigkeit, Reizbarkeit), Hautveränderungen (Pruritus, Exanthem, Hauttrockenheit) und Schilddrüsenfunktionsstörungen. Eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie aufgrund von unerwünschten Wirkungen war in 21% der Patienten, die mit der Kombination behandelt wurden, erforderlich.

Im Tierexperiment führte Ribavirin bei niedrigen Dosierungen zu Veränderungen der Spermien und erwies sich als embryotoxisch bzw. teratogen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu vier Monate nach der Therapie zuverlässige kontrazeptive Maßnahmen durchführen. Während dieser Zeit muss monatlich routinemäßig ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

**ZUSAMMENFASSUNG: Die Kombinationstherapie der Hepatitis C mit Interferon  $\alpha$  (INTRON, ROFERON) plus Ribavirin (REBETOL) ist besser wirksam**

als die Gabe von Interferon alleine und stellt einen wichtigen Fortschritt in der Hepatistherapie dar. Angesichts der erheblichen unerwünschten Wirkungen, die bei dieser Behandlung auftreten können, sollte die Therapie spezialisierten Ärzten vorbehalten sein.

1. KUCERS, A. et al.  
The use of antibiotics, 5<sup>th</sup> ed., 1997 Butterworth – Heinemann, S. 1812

2. Fachinformation REBETOL, Essex Pharma

## Cephalosporine

### Cephalosporine zur parenteralen Gabe

Im Jahre 1993 wurde von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie eine Konsensuskonferenz über „Cephalosporine zur parenteralen Applikation“ durchgeführt, die in Form einer zusammenfassenden Arbeit wenig später publiziert wurde.<sup>1</sup> Ausgehend vom antibakteriellen Spektrum und unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen Eigenschaften wurden insgesamt 18 Cephalosporine in verschiedene Gruppen eingeteilt. Die möglichen Indikationen dieser Antibiotika wurden präzisiert und detaillierte Empfehlungen ausgesprochen für ihren Einsatz bei Infektionen der unteren Atemwege oder des Urogenitaltraktes sowie ihre mögliche Anwendung in der Chirurgie, in der Intensivmedizin, in der Pädiatrie und der Onkologie.

Die Konsensuskonferenz war vor allem angesichts der häufig beklagten „Flut“ von parenteralen Cephalosporinen notwendig geworden, die es dem durchschnittlich informierten Arzt im Krankenhaus kaum noch gestatteten, mit der Entwicklung Schritt zu halten. Inzwischen hat sich die Situation wesentlich geändert: von den ursprünglich 18 Cephalosporinen sind viele nicht mehr im Handel; mittlerweile werden nur noch neun in der „Roten Liste 2001“ aufgeführt.

Wir möchten mit der Tabelle auf Seite 21 zur Transparenz bei dieser Arzneimittelgruppe beitragen. Es zeigt sich, dass ähnlich wie in anderen Arzneimittelgruppen nur jene Produkte langfristig am Markt bleiben, die entweder als erste eingeführt wurden und daher bereits lange bekannt sind, oder die einen klaren Vorteil im Vergleich mit den anderen Produkten aufweisen. Mittelfristig ist zu erwarten, dass weitere Cephalosporine zurückgenommen werden, denn rational begründet und im klinischen Alltag erforderlich sind sicher nur maximal drei oder vier dieser Antibiotika. Bleibt zu hoffen, dass sich eine ähnliche „Marktberreinigung“ demnächst auch bei den Cephalosporinen zur oralen Applikation ergeben wird.

1. NN  
Chemother. J. 1994; 3:101-115

## Cephalosporine zur parenteralen Applikation

Nur die fettgedruckten Präparate sind zur Zeit in Deutschland im Handel!

*Konsensuskonferenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft, Chemotherapie Journal 1994; 3:101-115*

Generischer Name	Handelsname (Beispiel)	Hersteller (Beispiel)
------------------	---------------------------	--------------------------

**Gruppe 1** (1. Generation): Diese Cephalosporine erfassen grampositive und einige gramnegative Bakterien. Sie sind stabil gegenüber der Penicillinase aus Staphylokokken.

Sie sind nicht stabil gegenüber den Betalaktamasen aus gramnegativen Bakterien.

adH*	<b>Cefazolin</b> Cefazedon	<b>Elzogram</b> Refosporin	<b>Lilly</b> Merck
------	-------------------------------	-------------------------------	-----------------------

**Gruppe 2** (2. Generation): Diese Cephalosporine sind etwas schwächer als die der Gruppe 1, aber ausreichend wirksam gegen grampositive Bakterien. Sie sind stabil gegenüber der Penicillinase aus Staphylokokken. Sie sind besser wirksam als die Cephalosporine der 1. Gruppe gegen gramnegative Bakterien. Sie sind nur in begrenztem Maße stabil gegenüber den Betalaktamasen aus gramnegativen Bakterien.

<b>Cefamandol</b> <b>Cefuroxim</b> <b>Cefotiam</b>	<b>Mandokef</b> <b>Zinacef</b> <b>Spizef</b>	<b>Lilly</b> <b>Aventis/Glaxo</b> <b>Takeda Pharma/Grünenthal</b>
----------------------------------------------------------	----------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------

**Gruppe 3a** (3. Generation): Die Aktivität dieser Cephalosporine gegen einige grampositive Bakterien (Staphylokokken) ist nicht ausreichend. Sie sind deutlich besser wirksam als die Cephalosporine der 1. und 2. Gruppe gegen gramnegative Bakterien. Sie sind stabil gegenüber zahlreichen Betalaktamasen aus gramnegativen Keimen.

adH	Cefmenoxim	Tacef	Takeda Pharma/Grünenthal
adH	Cefodizim	Modivid	Hoechst
adH	<b>Cefotaxim</b> Ceftizoxim	<b>Claforan</b> Ceftix	<b>Aventis</b> Boehringer Mannheim
	<b>Ceftriaxon</b>	<b>Rocephin</b>	<b>Roche</b>

**Gruppe 3b** (3. Generation): Das antibakterielle Spektrum dieser Cephalosporine ist ähnlich wie das der Cephalosporine in Gruppe 3a. Sie weisen jedoch zusätzlich eine Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa* auf.

adH	Cefoperazon	Cefobis	Pfizer
adH	<b>Ceftazidim</b> Cefpirom	<b>Fortum</b> Cefrom	<b>Cascan</b> Hoechst
	<b>Cefepim</b>	<b>Maxipime</b>	<b>Bristol-Myers Squibb</b>

**Gruppe 4:** Das antibakterielle Spektrum von Cefsulodin ist schmal. Therapeutisch relevant ist nur die Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa*.

adH	Cefsulodin	Pseudocef	Takeda Pharma/Grünenthal
-----	------------	-----------	--------------------------

**Gruppe 5:** Die in dieser Gruppe zusammengefassten „Cephamyne“ sind gegen gramnegative Bakterien besser wirksam als die Cephalosporine der Gruppen 1 und 2, jedoch meist schwächer wirksam, als die Cephalosporine der Gruppe 3. Gemeinsames Merkmal der Substanzen der Gruppe 5 ist die Wirksamkeit gegen anaerobe Bakterien. Nur Flomoxef weist eine therapeutisch relevante Staphylokokken-Aktivität auf.

adH	<b>Cefoxitin</b> Cefotetan	<b>Mefoxitin</b> Apatef	<b>MSD-Pharma</b> ICI-Pharma
adH	Flomoxef	Flomoxef	Shionogi

\*adH = aus dem Handel

## Penicilline und Cephalosporine – wie häufig sind Kreuzallergien?

Die Datenlage zur Frage der Kreuzallergien zwischen Penicillinen und Cephalosporinen ist widersprüchlich. Nach „Lehrbuchmeinung“ müssen bei etwa 10 % der Penicillin-allergischen Patienten entsprechende Reaktionen befürchtet werden, wenn Cephalosporine verabreicht werden. Ärzte aus Madrid, Spanien, überprüften daher, ob sich Cephalosporine mit der gebotenen Sicherheit auch an Penicillin-allergische Patienten verabreichen lassen. Sie behan-

delten insgesamt 41 Penicillin-allergische Patienten mit Cefazolin (GRAMAXIN u. a.) oder Cefuroxim (ZINACEF u. a.) oder Ceftriaxon (ROCEPHIN u. a.). Diese Cephalosporine wurden gewählt, da sich ihre Molekülstruktur hinsichtlich der Seitenkette von der des Penicillins unterscheidet. Sämtliche Patienten, bei denen zuvor eine Penicillinallergie durch Haut- oder Provokationstests gesichert worden war, vertrugen die Cephalosporine problemlos. Angesichts der kleinen Zahl lässt sich nicht mit Sicherheit ausschließen, dass es zu

kreuzallergischen Reaktionen kommen kann, aber andererseits scheint das Risiko deutlich geringer zu sein als allgemein angenommen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Offenbar kommen allergische Reaktionen auf Cephalosporine bei Patienten mit erwiesener Penicillinallergie seltener vor, als bisher angenommen.**

NOVALBOS, A. et al.  
Clin. Exp. Allergy 2001; 31:438-443

## Kongressbericht

### European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)

Vom 1. bis 4. April 2001 fand in Istanbul der 11. ECCMID statt. Mehr als 5.000 Teilnehmer, ein gut organisiertes und wissenschaftlich anspruchsvolles Programm haben diesen Kongress zur zentralen Veranstaltung auf dem Gebiet der Infektiologie und Mikrobiologie in Europa gemacht. - Eine Arbeitsgruppe aus Aachen berichtete über die hohe Penicillinresistenz von Pneumokokken in Frankreich und Spanien. Neben der Penicillinresistenz ist auch die zunehmende Makrolidresistenz von Pneumokokken in einigen Ländern Europas beunruhigend, so liegt diese in Belgien bei 26% und in Italien bei 31%. Auch in Deutschland ist bei invasiven Pneumokokkeninfektionen eine deutliche Zunahme der Makrolidresistenz im Jahre 2000 auf 15% bei Erwachsenen zu registrieren. Hinsichtlich *Haemophilus influenzae* ist aus Frankreich bekannt, dass 1/3 dieser Stämme in diesem Land Betalaktamase produzieren.

Eine Arbeitsgruppe aus New York verglich bei HIV-infizierten, über 55 Jahre alten Patienten die Ergebnisse einer HAART-Therapie mit den Befunden bei jüngeren Patienten. Bei einer vergleichsweise ähnlichen Ausgangssituation bezüglich der CD4-Zellen und der Viruslast zwischen beiden Gruppen ergab sich nach einer zweijährigen intensiven antiretroviralen Therapie ein kompletter bzw. partieller Abfall der Viruslast bei 82% der älteren Patienten im Vergleich zu 78% der jüngeren Patienten. Bezüglich der CD4-Zellzahlen war allerdings nach zwei Jahren ein deutlicher Unterschied feststellbar: In der älteren Patientengruppe stiegen die CD4-Zellen von im Median 200 zu Beginn der Therapie um 67 Zellen an, bei den jüngeren Patienten hingegen von im Median 148 um 170 Zellen. Die Gruppe der älteren HIV-infizierten Patienten hatte statistisch signifikant häufiger einen Hypertonus sowie tumoröse und kardiovaskuläre Erkrankungen. Diese Begleiterkrankungen müssen bei der antiretroviralen Therapie in dieser Altersgruppe vermehrt berücksichtigt werden.

Eine Arbeitsgruppe aus Sofia berichtete über die Epidemiologie der *H. pylori*-Resistenz in Osteuropa. Es wurden Stämme aus Bulgarien, Kroatien, der tschechischen Republik, Griechenland, Ungarn, Litauen, Polen, Rußland, Slowenien und der Türkei untersucht. Methodisch wurde vorwiegend der E-Test oder ein Agar-Dilutionsverfahren eingesetzt. Die untersuchten Substanzen umfassten Metronidazol (CLONT u.a.), Clarithromycin (KLACID u.a.), Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.), Tetracycline (diverse Präparate) und Ciprofloxacin (CIPROBAY). Über 2.200 Stämme wurden

im Jahre 1998 untersucht. Es ergaben sich beträchtliche Resistenzraten von 40% gegenüber Metronidazol und mit 10% auch eine deutliche Resistenz gegenüber Clarithromycin. Einige primär resistente Stämme gegenüber Amoxicillin, Tetracyclin und Ciprofloxacin wurden in wenigen Ländern nachgewiesen.

*Acinetobacter baumannii* und andere *Acinetobacter* Spezies sind gefürchtete und zunehmende Hospitalismuserreger insbesondere bei Intensivpatienten. Eine englische Arbeitsgruppe untersuchte 360 Stämme, darunter 294 *A. baumannii* und 66 andere *Acinetobacter* Spezies hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit auf Meropenem (MERO-NEM) und andere Antibiotikaklassen. Die Mehrzahl dieser Isolate erwies sich als resistent gegenüber Cephalosporinen, Beta-laktam/Betalaktamaseinhibitor-Kombinationen, Fluorchinolonen und Aminoglykosiden. Meropenem war noch gegen 243 von 294 Stämmen von *A. baumannii* bei einem Breakpoint von 4 mg/l aktiv (83%), die übrigen 66 *Acinetobacter*-Stämme wurden zu 95% gehemmt.

Eine englische Arbeitsgruppe berichtete über eine prospektive klinische Studie, in der die Inzidenz von *Clostridium difficile* assoziierten Diarrhöen beobachtet wurde unter einer Therapie mit Levofloxacin (TAVANIC) versus unterschiedlichen Beta-laktam-Antibiotika. Es fiel in dieser Studie auf, dass 6 von 158 mit Levofloxacin behandelte Patienten eine *C. difficile*-induzierte Diarrhöe aufwiesen, was deutlich niedriger ausfiel, als die Zahl von 12 bei 140 Patienten, die mit Beta-laktam-antibiotika behandelt wurden. Dieser Trend war allerdings noch nicht statistisch signifikant. Alle Patienten mit einer *C. difficile* induzierten Diarrhöe verblieben im Median 16,5 Tage im Krankenhaus, hingegen betrug die Aufenthaltsdauer bei Patienten ohne diese Komplikation nur neun Tage. Weitere Studien erscheinen notwendig, um diese beachtliche Differenz hinsichtlich einer problematischen Komplikation der Antibiotikatherapie weiter zu analysieren.

Eigenrecherche

## Mittel der Wahl

### Endlich eine wirksame Sepsis-Therapie?

In den letzten 30 Jahren sind zahlreiche, letztlich nicht erfolgreiche Studien mit antiinflammatorischen Substanzen in der Behandlung der Sepsis eingesetzt worden. Die Inflammation und die Aktivierung des Gerinnungssystems sind zwei wichtige Aspekte in der Sepsis-Pathogenese. In einer neuen Studie konnte gezeigt werden, dass rekombiniertes aktiviertes Protein C (Drotrecogen alpha; in Deutschland nicht im

Handel) sich als wirksam in der Behandlung der Sepsis erwiesen hat. Von 1998 bis Mitte 2000 wurden 1728, nicht vorbehandelte Patienten in eine multinationale, randomisierte, kontrollierte Studie eingeschlossen. Es sollte die Wirksamkeit einer 96-stündigen Infusion von Drotrecogen alpha in der Behandlung der Sepsis untersucht werden. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da in einer Zwischenanalyse ein signifikanter therapeutischer Vorteil in der Verumgruppe registriert wurde. Bei der Bewertung des Endpunktes in Form der Letalität am Tag 28 konnte unter den 1690 randomisierten Patienten eine statistisch deutlich geringere Letalität von 24,7% (210 von 850 Patienten) in der Drotrecogen-Gruppe gegenüber 30,8% (259 von 840 Patienten) in der Kontrollgruppe festgestellt werden. Ein gleichartiger Vorteil der Behandlung konnte auch für einzelne Subgruppen beobachtet werden wie bei Patienten mit höherem Apache-II-Score, Anzahl der Organversagen, Alter sowie Art und Lokalisation der Infektion. Die Drotrecogen-Therapie war mit einem höheren Blutungsrisiko verbunden (3,5% versus 2,0%,  $p = 0,06$ ); allerdings traten ernsthafte Blutungen vorwiegend bei Patienten mit nachweisbaren Dispositionen auf.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Obwohl aktiviertes Protein C (Drotrecogen alpha; in Deutschland nicht im Handel) nur einen pathogenetischen Hauptaspekt der Sepsis erfasst, war die vorliegende umfangreiche Doppelblindstudie erfolgreich. Weitere Studien insbesondere bei Patienten mit einem Lebensalter unter 18 Jahren und auch bei mehr Patienten mit nicht vorhandenem Protein C-Defizit sind notwendig, um den endgültigen Stellenwert dieser Substanz zu beurteilen.**

BERNARD, G. R. et al.  
N. Engl. J. Med. 2001; 344: 699-709

MATTHAY, M. A. et al.  
N. Engl. J. Med. 2001; 344: 759-62

### Chloramphenicol in der Behandlung der Sepsis durch Vancomycin-resistente Enterokokken

Enterokokken haben sich in den letzten Jahren zum dritthäufigsten Erreger von nosokomialen septischen Erkrankungen in den USA entwickelt. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) wurden erstmals 1988 beschrieben und innerhalb weniger Jahre stieg deren Frequenz auf 13,6% bei Patienten auf Intensivstationen. Infektionen mit Vancomycin-resistenten *Enterococcus faecium* (VREF) bedeuten ein ganz besonderes therapeutisches Problem. Einige dieser Stämme sind noch sensibel gegenüber Rifampicin (RIFA u.a.), Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.), einigen Fluorchinolonen und auch einer Kombination aus Penicillin (div. Warenzeichen) bzw. Ampicillin (BINOTAL u.a.) mit Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u.a.)

und Gentamicin (REFOBACIN u. a.). Die Mehrzahl der VREF-Isolate sind empfindlich gegenüber Quinupristin/Dalfopristin (SYNERCID) und sind überraschenderweise auch empfindlich, zumindestens in vitro, gegenüber Chloramphenicol (PARAXIN). In einem New Yorker Universitätskrankenhaus wurden im Jahre 1998 alle Patienten mit einer VREF-Bakteriämie analysiert. Letztlich ergaben sich sieben septische Episoden mit klinisch signifikanter Symptomatik bei sechs Patienten. Alle Patienten hatten zwei oder mehr VREF-positive Blutkulturen. Das mittlere Lebensalter betrug 54 Jahre und alle Patienten litten an einer Tumorerkrankung. Drei Patienten hatten eine ausgeprägte Neutropenie mit einer Zellzahl unter  $100/\text{mm}^3$  zum Zeitpunkt der VREF-Bakteriämie. Die Patienten erhielten nach dem in-vitro-Nachweis einer Chloramphenicol-Sensibilität eine Dosis von 750 oder 1000 mg Chloramphenicol alle sechs Stunden intravenös. Fünf der sieben septischen Episoden traten bei Patienten mit Venenverweilkathetern auf, aber nur bei einer Erkrankung wurde der zentrale Venenkatheter entfernt. Bei sechs der sieben Patienten konnte ein mikrobiologisch günstiges Ergebnis mit negativen Blutkulturen erreicht werden. Klinisch wurden vier der sieben Episoden erfolgreich mit Chloramphenicol behandelt, ein Patient verstarb an der Grunderkrankung, ein Patient starb an den Folgen einer gramnegativen Sepsis und nur bei einem Patienten wurde ein sowohl mikrobiologisch wie auch klinisches Versagen der Chloramphenicol-Therapie registriert. Eine Resistenzentwicklung gegenüber Chloramphenicol konnte während der Therapie nicht beobachtet werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In dieser zahlenmäßig recht kleinen Serie von septischen Episoden durch Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium* konnte mit Chloramphenicol (PARAXIN) ein mikrobiologischer wie auch klinischer Erfolg erreicht werden. Diese Befunde bestätigen eine grössere Studie mit 86 Patienten, in der ebenfalls ein klinischer Erfolg (über 60%) registriert werden konnte. Chloramphenicol ist daher durchaus eine therapeutische Alternative bei multi-resistenten *Enterococcus faecium*-Infektionen.

RICAURTE, J. C. et al.  
Clin. Microbiol. Infect 2001; 7: 17-21

### Azithromycin versus Co-Amoxiclav bei Kindern mit Infektionen der unteren Atemwege

In einer multizentrischen Doppelblindstudie wurden 118 Kinder mit einer ambulant erworbenen Infektion der unteren Atemwege in den Niederlanden entweder mit Azithromycin-Suspension (ZITHROMAX) in einer Dosis von 10 mg/kg täglich über drei Tage behandelt, oder die Kinder erhielten Co-Amoxiclav (AUGMENTAN)

in einer Dosis von 45/11,25 mg/kg täglich über zehn Tage. Azithromycin wurde einmal täglich verabreicht, Co-Amoxiclav dreimal täglich. Von den 118 Patienten konnten 110 ausgewertet werden, das mittlere Lebensalter in der Azithromycin-Gruppe betrug 3,8 Jahre, in der Co-Amoxiclav-Gruppe 2,7 Jahre. Die meisten Kinder wiesen Husten und Fieber auf. 86% der Kinder in der Azithromycin-Gruppe hatten ein pulmonales Infiltrat, in der Vergleichsgruppe waren es 80%. Die Leukozyten-Zahlen waren in beiden Gruppen auf 14.700 bzw.  $16.400/\text{mm}^3$  angestiegen, ebenfalls bestand eine deutliche Erhöhung des CRP. Mikrobiologisch wurde versucht, die Erreger in Blutkulturen, Sputumkulturen (so weit vorhanden) und auch in nasopharyngealen Aspiraten nachzuweisen. Serologische Untersuchungen erfolgten zu Beginn der Studie und nach vier Wochen. Bei weniger als der Hälfte der Kinder konnte ein Erreger gesichert werden, führend waren *Mykoplasma pneumoniae* und *Chlamydia pneumoniae*. Am primären Studienendpunkt, zum Zeitpunkt 10-13 Tage nach Beginn der Therapie, ergab sich ein positives Behandlungsergebnis in der Azithromycin-Gruppe mit 91% und in 87% in der Co-Amoxiclav-Gruppe. Diese Differenz war statistisch nicht signifikant. Deutliche Unterschiede gab es allerdings hinsichtlich der Verträglichkeit. So wiesen 43% der Kinder in der Co-Amoxiclav-Gruppe gastrointestinale Beschwerden auf, hingegen nur 19% in der Azithromycin-Gruppe.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In dieser prospektiven Doppelblindstudie erwies sich bei Kindern mit einem mittleren Lebensalter um drei Jahre eine dreitägige Therapie mit Azithromycin (ZITHROMAX) als mindestens gleich effektiv wie eine zehntägige Therapie mit Co-Amoxiclav (AUGMENTAN). Die Verträglichkeit von Azithromycin war darüber hinaus bezüglich der gastrointestinalen Nebenwirkungen als günstiger zu bewerten.

FERWERDE, F. et al.  
J. Antimicrob. Chemother. 2001; 47: 441-447

### Co-Amoxiclav-Prophylaxe vor perkutaner endoskopischer Gastrostomie

Patienten mit schwerer Dysphagie werden häufig über eine – nach perkutaner endoskopischer Gastrostomie installierten – Sonde ernährt. Eine häufige Komplikation hierbei sind Wundinfektionen. Anekdotische Berichte deuteten auf eine niedrigere Inzidenz dieser Komplikation bei Patienten, die mit Antibiotika behandelt wurden, hin. Daher wurde nun eine prospektive Doppelblindstudie zur Untersuchung des Nutzens von Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN) zur Prophylaxe von Wundinfektionen durchgeführt.

Die Patienten erhielten 30 Minuten vor dem Eingriff intravenös 2,2 g Amoxicillin/Clavulansäure oder ein Placebo. Die benutzten Sonden hatten überwiegend einen Aussendurchmesser von 4,8 mm. 24 Stunden nach der Anlage wurde über die Sonde erstmals Tee verabreicht; 48 Stunden nach Anlage wurde die enterale Ernährung begonnen. Als Endpunkte wurden klinische und labor-diagnostische Hinweise auf eine Wundinfektion gewählt, eine klinisch bedeutsame Wundinfektion wurde durch die Notwendigkeit des Einsatzes von Antibiotika oder chirurgischer Maßnahmen definiert. Die Beobachtungszeit betrug 30 Tage.

Von 106 randomisierten Patienten waren 41 in der Antibiotikum-Gruppe und 43 in der Placebogruppe auswertbar. Die Patienten in beiden Gruppen waren gut miteinander vergleichbar. Eine peristomale Wundinfektion entwickelten 45% der Patienten in der Placebogruppe im Vergleich zu 15% der Patienten in der Prophylaxe-Gruppe. Klinisch bedeutsame Wundinfektionen entwickelten 11 Patienten (26%) in der Placebogruppe und nur ein Patient (2%) in der Prophylaxe-Gruppe. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant. Die Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen betrug in beiden Gruppen 14%.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die einmalige Antibiotikaprophylaxe mit Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN) vor der perkutanen endoskopischen Gastrostomie reduziert die Zahl der Wundinfektionen, wird gut vertragen und kann somit empfohlen werden.

PRECLIK, G.  
BMJ 1999;319:881-884

## Interaktionen (9)

### Aminoglykoside – erhöhte toxische Risiken durch andere Arzneimittel

Im Vergleich zu anderen Arzneimittelgruppen stellen die Aminoglykoside eine recht einheitliche Gruppe von Antibiotika dar: sowohl hinsichtlich der antibakteriellen Aktivität als auch der unerwünschten Wirkungen bestehen keine grundsätzlichen Unterschiede zwischen Substanzen wie Gentamicin (REFOBACIN u. a.), Tobramycin (GERNEBCIN u. a.), Netilmicin (CERTOMYCIN u. a.) oder Amikacin (BIKLIN u. a.). Das nephro-, oto- und neurotoxische Potenzial der Aminoglykoside ist seit Jahrzehnten bekannt. Bei sorgfältiger Indikationsstellung, Dosierung nach Körpergewicht und Beachtung bekannter Risikofaktoren ist die Therapie mit Aminoglykosiden trotz toxischer Nebenwirkungen jedoch akzeptabel. Zu den wichtigsten Risikofaktoren gehört die Zeitdauer der Behandlung: wenn die Therapie auf drei bis fünf Tage beschränkt bleibt, kommt es kaum zu toxischen Komplikationen. Zudem hat sich in den vergangenen Jahren die „Einmaltägig-Verabreichung“ dieser Antibiotika durchgesetzt – auch dadurch ergibt sich

eine günstigere Nutzen-Risiko-Relation, als wenn die notwendige Tagesdosis auf drei Einzeldosen verteilt wird.

Allerdings muss bei einer Therapie mit Aminoglykosiden auch beachtet werden, dass es zu einer Verstärkung der Toxizität durch andere, gleichzeitig verabreichte Arzneimittel kommen kann. Dabei sind, je nach Medikament, sowohl additive als auch synergistische Effekte zu erwarten, wenn das andere Arzneimittel selbst über ein nephro-, oto- oder neurotoxisches Potenzial verfügt. Fallberichte zeigen immer wieder, dass mit schwerwiegenden Folgen

### Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie  
Steinplatz 1, 10623 Berlin

## Interaktionen zwischen Aminoglykosiden und anderen Medikamenten

Aminoglykosid (A)*	Andere Arzneimittel (B)	Interaktion bzw. Wirkung	Klin. Bedeutg.
	Aciclovir	↑ Nephrotoxizität, ↑ Neurotoxizität	+
	Amphotericin B	↑ Nephrotoxizität	++
	Bumetanid (Schleifendiuretikum)	↑ Ototoxizität, Nephrotoxizität	++
	Capreomycin	↑ Nephrotoxizität, ↑ Neurotoxizität	+
	Carboplatin	↑ Nephrotoxizität, ↑ Ototoxizität	+
	Cidofovir	↑ Nephrotoxizität	+
	Cisplatin	↑ Nephrotoxizität, ↑ Ototoxizität	+
	Cyclosporin	↑ Nephrotoxizität	+
	Digoxin	↓ Absorption von B (orales Neomycin)	+
	Furosemid (Schleifendiuretikum)	↑ Ototoxizität, Nephrotoxizität	++
	Methoxyfluran	↑ Nephrotoxizität	+
	Pancuronium (u. a. Muskelrelaxantien)	↑ Muskelrelaxation (Apnoerisiko)	+
	Vancomycin	↑ Nephrotoxizität	+

+ = 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 Vienna, VA, USA

gerechnet werden muss. Dies trifft zum Beispiel auf einen jugendlichen Mukoviszidose-Patienten zu, der bei gleichzeitiger Gabe von Ibuprofen (AKTREN u. a.) und Gentamicin ein Nierenversagen und ausgeprägte vestibuläre Störungen entwickelte. Eine nicht ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz muss in diesem Fall als weiterer komplizierender Faktor angesehen werden.<sup>1</sup> Die obenstehende Tabelle gibt einen kleinen Überblick über die relevanten Substanzen, sie ist keinesfalls vollständig.

Da Aminoglykoside zur intravenösen Behandlung häufig in Kombination mit  $\beta$ -Laktamantibiotika angewandt werden, ist der Hinweis von Bedeutung, dass Aminoglykoside in vitro durch Penicilline und Cephalosporine inaktiviert werden – dies gilt vor allem, wenn die  $\beta$ -Laktame in hoher Konzentration vorliegen. Offenbar bestehen hinsichtlich dieser Inaktivierungsgefahr auch Unterschiede zwischen den einzelnen  $\beta$ -Laktamantibiotika. Grundsätzlich dürfen Antibiotika aus diesen Gruppen jedoch nicht zusammen in einer Infusionsflasche gemischt werden. Die Inaktivierung ist im Prinzip auch in vivo möglich, doch kann dies unter üblichen therapeutischen Bedingungen vernachlässigt werden. So konnte gezeigt werden, dass eine Inaktivierung des Aminoglykosids bei gleichzeitiger Infusion von Ampicillin (BINOTAL u. a.)

und Gentamicin gering und therapeutisch nicht relevant ist – es gibt also bei lebensbedrohlichen Infektionen keinen Anlass, den Beginn der Therapie mit dem Penicillin um einige Stunden zu verzögern.<sup>2</sup> Auch bei der Kombinationstherapie aus Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) plus Gentamicin wurde keine Inaktivierung des Aminoglykosids beobachtet, wenn die Substanzen getrennt infundiert wurden.<sup>3</sup>

Überwiegend werden Aminoglykoside parenteral zur systemischen Therapie eingesetzt. Zur Anwendung kommen jedoch auch Zubereitungen zur lokalen oder oralen Gabe. Dabei können sich Interaktionen ergeben, die wenig bekannt sind. So sind

zum Beispiel Wechselwirkungen bei gleichzeitiger oraler Verabreichung von Neomycin und oralen Kontrazeptiva oder Digoxin (LANICOR u. a.) beschrieben worden. Diese Quelle potenzieller Interaktionen sollte Anlass sein, gerade mit der oralen Verabreichung dieser Arzneimittel sehr zurückhaltend zu sein.

1. SCOTT, C.S. et al.  
Pediatr. Pulmonol. 2001; 31:314-316

2. DALY, J.S. et al.  
J. Perinatol. 1997; 17:42-45

3. HITT, C.M. et al.  
Am. J. Health Syst. Pharm. 1997; 54:2704-2708

## 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. 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 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.