

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Juli/August 2001 – 22. Jahrg.

Übersicht

Hepatitis C

Weltweit sind etwa 100 Millionen Menschen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV), einem 1989 erstmals identifizierten RNS-Virus, infiziert. Von den sechs bekannten Genotypen ist der Typ 1 am häufigsten, gefolgt von den Typen 2 und 3. In Mitteleuropa und in den Vereinigten Staaten lassen sich bei 0,6% bis 0,7% aller Blutspender anti-HCV-Antikörper nachweisen. Die Infektion wird ähnlich wie HIV auf dem Blutwege übertragen. Demzufolge ähneln sich die Risikofaktoren für eine Infektion: Durch parenteralen Missbrauch von Drogen infizierte sich fast die Hälfte der Patienten, 7% durch Sexualkontakte, jeweils 2% durch Blutprodukte oder als medizinisches Personal und 0,5% der Patienten infizierten sich durch Hämodialyse. Jedoch konnte bei 40% der Patienten kein spezifischer Risikofaktor gefunden werden.

In den neunziger Jahren nahm die Inzidenz der Hepatitis C in den Vereinigten Staaten ab. Dies wurde auf eine verbesserte Auswahl von Blutspendern und Maßnahmen zur Verminderung der HIV-Übertragung bei i.v.-Drogenabhängigen zurückgeführt.

Als RNS-Virus mit einer häufig fehlerhaft arbeitenden RNS-Polymerase neigt HCV, wie auch HIV, zu Mutationen, die zu einem erheblichen Polymorphismus der Viren auch bei einem einzelnen Individuum führen können. Durch Mutationen im Bereich von Epitopen, die vom spezifischen Immunsystem erkannt werden, kann es den Viren gelingen, der Immunantwort zu entgehen. Derartige Mutationen tragen offenbar wesentlich zur Chronifizierung der Erkrankung bei.

Akute HCV – Infektion

Die akute Infektion verläuft meist asymptomatisch. Nur ein geringer Anteil der Infizierten, circa 15%, ist in der Lage, die Viren zu eliminieren. Bei den übrigen Patienten kommt es zu einer chronischen Infektion. Es ist bisher weitgehend unklar, von welchen Faktoren die Elimination oder die Persistenz der Viren abhängen. Jedoch scheinen Patienten mit einer klinisch manifesten Akutinfektion die Viren häufiger

zu eliminieren als die übrigen Patienten (Abbildung 1).¹

Ein bis drei Wochen nach der Infektion ist HCV-RNS nachweisbar. Die Serokonversion findet im Zeitraum zwischen drei und 20 Wochen (Mittel: sieben Wochen) post-infectionem statt. Die Lebertransaminasen steigen zumeist vier Wochen nach der Infektion an. Weniger als 20% der HCV-Infizierten werden ikterisch. Der Ikterus wird häufig von Symptomen wie Müdigkeit, subfebrilen Temperaturen, Übelkeit und Erbrechen, Myalgie und Beschwerden im oberen rechten Abdominalquadranten begleitet. Dieses klinische Syndrom tritt bis zu drei Monate nach Infektion auf und dauert zwischen zwei und 12 Wochen.

Die Rolle des Immunsystems bei der Hepatitis C ist noch nicht im Detail geklärt. Die üblicherweise induzierten Antikörper sind offenbar nicht in der Lage die Infektion zu kontrollieren. Hyperimmunglobuline konnten nur unter unrealistischen Bedingungen HCV-Infektionen verhindern. Wesentlicher für die Elimination der Erreger scheint eine ausgeprägte CD4+T-Zell-Proliferation mit Produktion von Zytokinen vom Th1-Typ mit nachfolgender Aktivierung von zytotoxischen CD8+T-Zellen zu sein.

Chronische Hepatitis C

Bei der überwiegenden Zahl der Infizierten persistieren die Erreger. Monate nach der Infektion ist eine chronisch aktive Hepa-

Inhalt

4/2001

Übersicht – Hepatitis C	Seite 25–27
Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (40) – Akute Pyelonephritis	Seite 27
Neueinführung – Pneumokokkenimpfstoff Prevenar	Seite 27–28
Vakzination – Pneumokokken- und Influenzavakzine wirksam – Pneumokokken-Vakzination auch bei HIV-Infizierten	Seite 28–29
Resistenz – Bakterielle Besiedelung bei Kindern – Pneumokokkenresistenz in Großbritannien – Vancomycin-tolerante Pneumokokken	Seite 29–30
Prävention – Doxycyclin-Prophylaxe nach Zeckenbiss – Postexpositionsprophylaxe gegen HIV umstritten	Seite 30
Mittel der Wahl – Sequentialtherapie bei bakteriämischen Pneumonien – Peritonitisbehandlung bei Peritonealdialyse	Seite 30–31
Interaktionen (10) – Tetrazykline	Seite 31
Nebenwirkungen – Interferon – Zidovudin	Seite 32

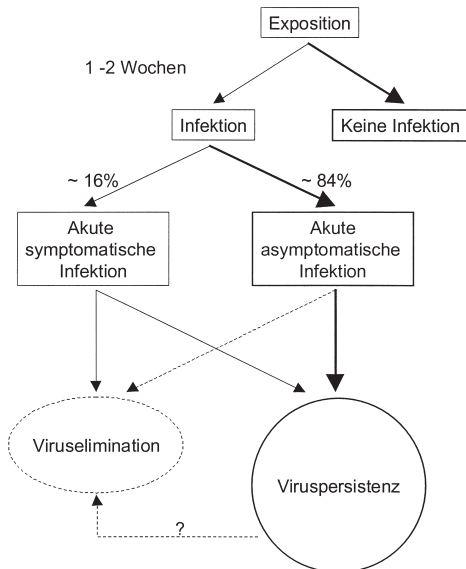


Abbildung 1: Natürlicher Verlauf nach Hepatitis C Exposition. Modifiziert nach Orland et al. 2001¹

titis feststellbar, die bei etwa der Hälfte der Patienten histologisch blande verläuft. Diese chronische Hepatitis führt über einen individuell sehr variablen Zeitraum zu Komplikationen wie Leberzirrhose oder hepatozellulärem Karzinom. Das Risiko für die Entwicklung einer Zirrhose ist höher bei Männern sowie bei Patienten, die mehr als 50g Alkohol täglich zu sich nehmen und älter als 40 Jahre sind. Bei nicht-abstinenten Männern über 40 Jahren entwickelt sich eine Zirrhose in einem Zeitraum von 13 Jahren, bei abstinenten Frauen vor dem 40. Lebensjahr erst nach über 40 Jahren (Mittelwerte). Etwa ein Viertel aller chronisch HCV-infizierten Patienten verstirbt an Komplikationen dieser Erkrankung.²

Anhand von Leberbiopsien sollte die Progredienz der Erkrankung und die individuelle Prognose bestimmt werden, da sich hieraus eine wesentliche Indikation zur Therapie ergibt.

Therapie

Alkoholkarenz bessert die Prognose der chronischen Hepatitis C erheblich und ist daher eine der wichtigsten therapeutischen Maßnahmen.

Das Ziel der **antiviralen Therapie** ist die Heilung der Hepatitis C, im Sinne einer anhaltenden virologischen Remission. Diese wird sechs Monate nach Therapieende beurteilt und liegt bei normalisierten GPT-Werten und bei fehlendem Nachweis von HCV-RNS im Serum vor. Für dieses Ziel stehen im wesentlichen Interferone und Ribavirin (REBETOL) zur Verfügung.

Interferon-α2 (ROFERON-A, INTRON-A; IFN-α) führt zu vielfältigen Veränderungen des Wechselspiels zwischen HCV und dem Wirt. Einerseits kommt es zu einer verminderten Virusreplikation durch eine nicht-viruspezifische Hemmung der Proteinbiosynthese, andererseits wird die Antwort

des Immunsystems gesteigert. Der Wirkungsmechanismus ist im Detail jedoch noch nicht zufriedenstellend aufgeklärt.³

Die Plasmahalbwertszeit von IFN-α ist relativ kurz, innerhalb eines Tages nach subkutaner Injektion fallen die Plasmakonzentrationen unter den therapeutischen Bereich. Durch die kovalente Bindung von Polyethylenglykol an IFN-α entsteht Peginterferon (PEGINTRON, PEGASYS; siehe ZCT 2001; 22: 19-20 oder www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/peginterferon.html), welches eine etwa zehnfach längere Halbwertszeit hat. Diese erklärt sich durch die verminderte renale- und enzymatische Clearance und die geringere Immunogenität.

Ribavirin (REBETOL, siehe Neueinführung ZCT 2001; 22: 20 oder www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/ribavirin2.html) ist ein synthetisches Guanosin-Analogon (Abbildung 2), dass allein keine ausreichende Wirksamkeit gegen HCV entfaltet und daher nur in Kombination mit IFN-α zur Therapie der Hepatitis C eingesetzt wird. In vitro hemmt Ribavirin die viralen RNS-Polymerasen durch einen nicht geklärten Mechanismus. Es wird vermutet, dass Ribavirin die immunmodulatorischen Wirkungen von IFN-α unterstützt, unter anderem vermindert es die virusinduzierte Produktion von IL-10.

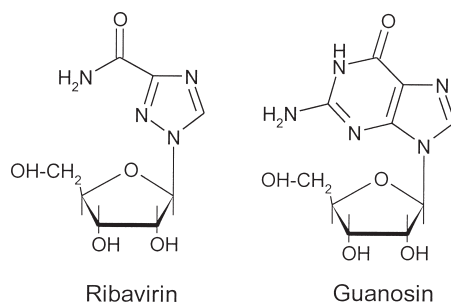


Abbildung 2: Strukturformeln von Ribavirin und seinem Analogon Guanosin.

Unter einer Monotherapie mit IFN-α allein lässt sich bei etwa 25% der Patienten ein dauerhafter virologischer Erfolg erzielen. Durch die Kombination mit Ribavirin kann die Ansprechrate auf etwa 50% gesteigert werden. In einigen Untergruppen von Patienten mit initial sehr hoher Viruslast oder HCV-Genotyp 1 sind Misserfolge häufiger.⁴ Pegylierte Interferone zeigten sechs Monate nach Therapieende Erfolgsquoten um 40%.^{5,6} Die verbesserte Pharma-

kinetik scheint also von einem therapeutischen Nutzen begleitet zu sein. Jedoch sind derzeit noch keine Daten für die Kombination der pegylierten Interferone mit Ribavirin verfügbar, wie sie für die klassischen Interferone üblich ist.

Üblicherweise wird eine Kombinationstherapie mit IFN-α und Ribavirin über einen Zeitraum von 48 Wochen bis zu einem Jahr durchgeführt. Fallen die Transaminasen und die Viruslast nicht ab, macht eine Fortsetzung der Therapie keinen Sinn. Auch unter weiterer Behandlung kann dann nicht mit einem Erfolg gerechnet werden.

Es ist noch unklar, welchen Einfluss eine antivirale Behandlung nach Exposition oder während der akuten Hepatitis C auf den Krankheitsverlauf hat. Bisher sind nur wenige Studien mit geringen Patientenzahlen publiziert worden, die zu uneinheitlichen Aussagen kommen. Der Erfolg scheint in der Größenordnung des Therapieerfolges der chronischen Hepatitis C zu liegen, so dass eine Therapie vor dem Eintritt einer möglichen spontanen Viruselimination nicht empfehlenswert erscheint.¹

Unerwünschte Wirkungen

Die Lebensqualität der Patienten unter der Therapie mit Interferon und Ribavirin ist schlechter als bei unbehandelten Kontrollen und lässt 15% der Patienten die Therapie abbrechen. Am häufigsten sind grippeartige Beschwerden, die zu Beginn der Therapie bei der Mehrzahl der Patienten auftreten und zumeist rückläufig sind. Im Verlauf der Behandlung können neben Alopezie und Blutbildveränderungen auch Müdigkeit und schwere Depressionen auftreten. Eine weitere Nebenwirkung von Interferonen ist die paradoxe Verschlechterung der Leberfunktion, die möglicherweise durch Autoimmunvorgänge verursacht wird. Eine Verdopplung der GPT-Aktivität im Serum erfordert die Unterbrechung der Therapie.

Unter Behandlung mit Ribavirin können hämolytische Anämien auftreten, die eine Reduktion der Dosis erfordern.

ZUSAMMENFASSUNG: Die Hepatitis C wird durch ein RNS-Virus mit unterschiedlichen Genotypen hervorgerufen. Die akute Infektion nach parentaler Exposition verläuft klinisch zumeist

Tabelle 1: Dosierung und Plasmahalbwertszeiten von Virostatika bei Hepatitis C

Medikament	Übliche Dosis	T _{1/2} Plasma	Dosierung
Interferon-α2	3 – 6 Mega U.	3-6 h	3 x / Woche
Peginterferon-α2a	180 µg	30 h	1 x / Woche
Peginterferon-α2b	1 µg / kg KG	30 h	1 x / Woche
Ribavirin	0,5 – 0,6 g	80 h	2 x / Tag

inapparent und geht bei rund 85% der Patienten in eine chronische Infektion über. Komplikationen der chronischen HCV-Infektion sind die Leberzirrhose und das hepatozelluläre Karzinom. Die Progredienz ist individuell variabel, sie nimmt mit Alter und Alkoholkonsum zu. Zur Therapie stehen neben der Alkoholkarenz Interferon- α (ROFERON-A, INTRON-A) und Ribavirin (REBETOL) zur Verfügung. Durch die Kombination beider Medikamente ist bei etwa der Hälfte der chronisch HCV-infizierten Patienten eine virologische Remission zu erwarten. Pegyliertes Interferon- α (PEG-INTRON, PEGASYS) hat pharmakokinetische und offenbar auch therapeutische Vorteile, die jedoch in der Kombination mit Ribavirin noch nicht untersucht wurden. Zeichnet sich unter der Therapie kein Ansprechen ab, so sollte die Behandlung abgebrochen werden. Für diese Patienten ist kein Nutzen zu erwarten und die teilweise sehr ausgeprägten unerwünschten Wirkungen (grippeartige Beschwerden, schwere Anämie, schwere Depression) können den Patienten erspart werden.

1. ORLAND, J. R. et al.
Hepatology 2001; 33: 321-327

2. KENNY-WALSH, E.
N. Engl. J. Med. 1999; 340: 1228-1233

3. PAWLOTSKY, J. M.
Hepatology 2000; 32: 889-896

4. SARACCO, G. et al.
Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2001; 13: 149-155

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

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

Neueinführung

Pneumokokken-Impfstoff für Kinder – Prevenar

Pneumokokken (*S.pneumoniae*) verursachen häufig Infektionen der Atemwege bei Kindern und Erwachsenen, wobei zwischen nicht-invasiven und invasiven bakteriämisch verlaufenden Infektionen unterschieden werden muss. In Deutschland lag Ende der neunziger Jahre die Inzidenz der invasiven Pneumokokken-Infektionen bei unter fünfjährigen Kindern bei etwa neun pro 100.000 (Pneumokokken-Meningitis: vier von 100.000). Trotz Antibiotikatherapie wird die Mortalität mit 10 bis 20% angegeben.¹

Besorgniserregend ist die seit Jahren weltweit zu beobachtende Zunahme Antibiotika-resistenter Stämme des Erregers – auch unter diesem Aspekt gewinnt der Einsatz vorbeugender Maßnahmen an Bedeutung.² Wirksame Pneumokokken-Impfstoffe stehen seit mehr als 20 Jahren zur Prophylaxe der Erkrankungen zur Verfügung, doch ist ihre Anwendbarkeit aufgrund einer recht

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (40)

Akute Pyelonephritis

Kasuistik: Ein 68 Jahre alter Patient kommt in die Praxis und klagt über linksseitige Flankenschmerzen, die in den unteren Bauchraum ausstrahlen, sowie seit zwei Tagen bestehendes Fieber mit Schüttelfrost, erheblichem Nachtschweiß, Kopfschmerzen, Übelkeit und ausgeprägtem Krankheitsgefühl. Anamnestisch ist bei diesem Patienten eine Prostata-Hyperplasie bekannt, die schon wiederholt zu Restharnstiegen geführt hat.

Die körperliche Untersuchung bestätigt die erhöhte Körpertemperatur mit 38,8° C, das linksseitige Nierenlager ist hochgradig klopf- und druckempfindlich, die Herzfrequenz liegt bei 105/min und der Blutdruck bei 110/60 mmHg. Im sofort durchgeführten Urinstatus finden sich eine hohe Zahl von Granulozyten sowie auch eine deutliche Eiweißausscheidung.

Diagnose: Die Anamnese mit der Neigung zu Restharnbildung und die typischen Symptome mit Fieber und Flankenschmerz sowie der körperliche Untersuchungsbezug deuten auf eine akute Pyelonephritis hin. Die neben dem Urinstatus vorgenommene bakteriologische Untersuchung des Urins ergibt eine signifikante Keimzahl von über 10⁵ E. coli/ml im Urin. Die zusätzliche urologische Ultraschalluntersuchung zeigt eine geringe Restharnbildung.

Pathogenese: Akute Pyelonephritiden werden zumeist durch anatomische oder funktionelle Störungen in den ableitenden Harnwegen verursacht. In über 90% werden als Erreger *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiellen*, gelegentlich als Mischinfektionen mit Enterokokken, nachgewiesen. Eine intensive urologische Diagnostik mit Ultraschall oder Computertomographie ist notwendig, um möglicherweise die Indikation zur operativen Beseitigung der Prostata-Hyperplasie zu stellen.

Therapie: Die antibiotische Therapie sollte sich nach dem mikrobiologischen Resistenzmuster orientieren. Als Substanzen kommen orale Cephalosporine, Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitoren und auch Fluorchinolone der Gruppe II, wie z. B. Ofloxacin (TARIVID) oder Ciprofloxacin (CIPROBAY) in Betracht. Die Dauer der Therapie sollte mindestens zehn bis vierzehn Tage betragen, eine Überwachung des Patienten in kurzfristigen Abständen ist notwendig.

schwachen Immunantwort nicht zufriedenstellend. Die Immunantwort ist T-Zell-unabhängig und induziert nur ein schwaches „immunologisches Gedächtnis“. Ihre Anwendung beschränkt sich daher auf ältere Menschen und Risikopatienten (s. Tabelle). Da sie bei kleinen Kindern (<2 Jahre) nicht wirksam sind, besteht ein Bedarf für eine verbesserte Vakzine.

Bei dem neuen Impfstoff PREVENAR handelt es sich um einen 7-valenten Konjugat-Impfstoff, der in den USA bereits vor mehr als einem Jahr als erster Pneumokokken-Impfstoff für Säuglinge und Kinder zugelassen worden ist und nun auch in Europa zur Verfügung steht.³ Die Immunogenität wurde verbessert, indem nach dem Vorbild des erfolgreichen Hib-Impfstoffs (z. B. HIB MERIEUX) die Polysaccharide an CRM197-Trägerprotein konjugiert wurden (CRM197 ist ein nichttoxisches Diphtherietoxin-Analogon). Der Impfstoff enthält die sieben Serotypen (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), die für etwa 80% der invasiven Pneumokokken-Erkrankungen wie Sepsis und fast 90% der Fälle von Pneumokokken-Meningitis bei Kindern unter zwei Jahren verantwortlich sind.⁴

Die Immunogenität, Verträglichkeit und Wirksamkeit des neuen Impfstoffs wurde in einer umfangreichen Doppelblindstudie in

Kalifornien an mehr als 37.000 Kleinkindern untersucht. Im 2., 4., 6. und im 12. bis 15. Lebensmonat erhielten die Probanden jeweils eine Dosis des Impfstoffs oder sie wurden mit einem Kontrollimpfstoff (Meningokokken-Konjugatimpfstoff) geimpft. Im Verlauf der Studie traten insgesamt 52 invasive Erkrankungen durch Serotypen des Impfstoffs auf. Die errechnete serotypspezifische Wirksamkeit des Impfstoffs lag bei >90%; je nach klinischer Bedeutung der in verschiedenen Regionen Europas durch den Impfstoff erfassten Serotypen kann in diesen Gegenden eine Effektivität zwischen 65% und 79% angenommen werden.^{3,5} Dieses Resultat gilt jedoch nur für invasive Infektionen, also Sepsis, Meningitis und andere hämatogene Infektionen. Davon abzugrenzen ist die Frage einer Wirksamkeit bei den viel häufigeren nicht-invasiven Pneumokokken-Infektionen (Otitis media, Pneumonie). Über einen protektiven Effekt bei Otitis media wurde von einer Arbeitsgruppe aus Finnland berichtet, doch bezog er sich naturgemäß nur auf die in der Vakzine vorhandenen Serotypen.⁶ Gleichzeitig wurden in der Gruppe der geimpften Kinder aber 33% mehr Episoden durch alle anderen Serotypen als in der Kontrollgruppe verzeichnet. Vor allzu optimistischen Schlussfolgerungen aus dieser Studie ist daher auch gewarnt worden.⁷

Verträglichkeit

Reaktionen an der Injektionsstelle (Schwellung, Erythem), leichtes Fieber, Reizbarkeit und unruhiger Schlaf sind die häufigsten unerwünschten Wirkungen der Impfung. Vor allem bei der Auffrischimpfung kam es bei jedem dritten Kind zu einer vorübergehenden lokalen Druckempfindlichkeit, die häufig mit einer beeinträchtigten Beweglichkeit der Gliedmaßen verbunden war. Gelegentlich traten Exantheme bzw. Urtikaria auf; Krampfanfälle waren selten (<1:1000).³

ZUSAMMENFASSUNG: Ein neuer, heptavalenter Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff, PREVENAR, bietet einen wirksamen Schutz gegen invasive Pneu-

mokokken-Infektionen im Kindesalter. Damit bestehen neue Optionen zur Vorbeugung dieser lebensbedrohlichen Erkrankungen im Kindesalter. Der Impfstoff scheint auch vor nicht-invasiven Pneumokokken-Infektionen, wie z.B. Otitis media, zu schützen, jedoch sind die Auswirkungen eines breiten Einsatzes noch nicht mit allen Konsequenzen vorhersehbar. Der Impfstoff war insgesamt gut verträglich, nicht selten kommt es jedoch zu lokalen Reaktionen sowie leichtem Fieber.

1. VON KRIES, R. et al. Clin. Infect. Dis. 2000;31:482-487
 2. REINERT, R.R. et al. J. Clin. Microbiol. 2001;39:1187-1189

3. FACHINFO PREVENAR, Wyeth Lederle, Januar 2001
 4. ESKOLA, J. Pediatr. Inf. Dis. J. 2000;19:388-393
 5. BLACK, S. et al. Pediatr. Inf. Dis. J. 2000;19:187-195
 6. ESKOLA, J. et al. N. Engl. J. Med. 2001;344:403-409
 7. LAVIN, A. N. Engl. J. Med. 2001;344:1719

Diesen und andere „Neueinführungsartikel“ der ZCT können Sie auch über unsere Seite im Internet unter www.zct-berlin.de abrufen. Sie können dort auch direkte Verbindungen zu den meisten der von uns zitierten Originalarbeiten herstellen.

Tabelle: Pneumokokken-Impfstoffe

	Polysaccharid-Impfstoff	Konjugat-Impfstoff
Handelsname / Hersteller	PNEUMOPUR Chiron Behring	PREVENAR Wyeth Pharma
	PNEUMOVAX Pasteur Merieux MSD	
Enthaltene Serotypen	23-valent	7-valent
Art des Antigens	Kapselpolysaccharide	Protein-konjugierte Polysaccharide
Immunantwort	T-Zell-unabhängig	T-Zell-abhängig
Boostereffekt	nein	ja
Patientengruppe	a) Personen > 60 Jahre b) Risikopersonen > 2 Jahre	Kinder < 2 Jahre
Wirksamkeit	begrenzt (bei Kindern nicht immunogen)	besserer Schutz, zuverlässige Immunantwort nach der Grundimmunisierung

Vakzination

Wirksamkeit der Pneumokokken- und Influenzavakzination bei älteren Menschen

Die Datenlage bezüglich der präventiven Wirksamkeit von Influenza- und Pneumokokkenimpfungen war bisher nicht komplett überzeugend. In einer sehr umfangreichen prospektiven Drei-Jahres-Studie wurde diese Frage bei Einwohnern von Stockholm erneut untersucht. In den jetzt vorliegenden Ergebnissen wurde die Zeit von Dezember 1998 bis Mai 1999 analysiert. Knapp 260.000 Einwohner im Lebensalter über 65 Jahre wurden aufgefordert, bei einer Impfkampagne gegen Influenza- und Pneumokokkeninfektionen teilzunehmen. 100.000 Einwohner beteiligten sich an dieser Aktion und erhielten in

76% beide Impfstoffe (z.B. PNEUMOVAX; BEGRIVAC). 23% der Impflinge erhielten nur die Influenza-, der Rest nur die Pneumokokkenimpfung. Im untersuchten Zeitraum wurden sämtliche Aufnahmediagnosen in Bezug auf Influenza und Pneumonie in allen Stockholmer Krankenhäusern erfasst. Die Inzidenz pro Jahr bezüglich einer Krankenhausbehandlung betrug 263 versus 484 per 100.000 Einwohner bezüglich der Influenza zu Gunsten der geimpften Patientengruppe, 2.199 versus 3.097 bezüglich Pneumonie, 64 versus 100 bezüglich einer nachgewiesenen Pneumokokkenpneumonie und 20 versus 40 hinsichtlich einer invasiven Pneumokokken-erkrankung. Hieraus ließ sich eine Reduktion der Krankenhausbehandlung von 46% bezüglich einer Influenza, eine Reduktion um 36% bezüglich einer Pneumokokken-pneumonie und eine Verminderung um 52% hinsichtlich einer invasiven Pneumokokkeninfektion berechnen. Die Gesamt-

letalität lag um 57% niedriger in der geimpften Gruppe im Vergleich zu den nicht-vakzinierten Patienten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die nachgewiesenen hohen Präventionsraten in dieser umfangreichen epidemiologischen Studie stehen in guter Übereinkunft zu früheren, zahlenmäßig begrenzteren Analysen, die eine 30 bis 45%ige Wirksamkeit der Influenzavakzine bezüglich der Prävention einer schweren Influenzainfektion oder Pneumonie beschrieben haben. Bei der Pneumokokkenvakzine kann von einer 50-70%igen Wirksamkeit bezüglich der Prävention von invasiven Pneumokokkeninfektionen bei immunkompetenten älteren Menschen ausgegangen werden.

CHRISTENSON, B. et al. Lancet 2001; 357: 1008-11

Pneumokokkenvaccination auch bei HIV-Infektion sinnvoll

Pneumokokken sind die häufigsten bakteriellen Erreger einer Pneumonie bei HIV-infizierten Personen. Die Schätzungen deuten auf ein hundertfach höheres Risiko dieser Patienten, eine Pneumokokkenpneumonie zu entwickeln im Vergleich zur normalen Bevölkerung. Auch die Rezidivfrequenz ist hoch, sie liegt bei etwa 13% innerhalb der ersten sechs Monate nach abgelaufener Pneumonie. Die Letalität bei HIV-infizierten Patienten mit bakteriämisch verlaufender Pneumokokkenpneumonie wird mit 5 bis 11% angegeben. Um den Stellenwert der 23-valenten Polysaccharid-Pneumokokkenvaccine exakter zu bestimmen, wurde eine umfangreiche Analyse bei 39.086 Personen vom Nationalen Nordamerikanischen Zentrum für HIV-Infektionen in Atlanta vorgenommen. 585 Episoden einer Pneumokokkenpneumonie wurden registriert, was eine Inzidenz von 8,2 Episoden per 1000 Personen im Jahre bedeutete. Die Faktoren mit einem erhöhtem Risiko für eine derartige Infektion betrafen intravenösen Drogengebrauch, Bluttransfusionen sowie auch CD4-Zellzahlen unter 500 (Odds ratio 2,5). Faktoren mit einem erniedrigten Risiko bezüglich einer Pneumokokkenpneumonie waren die Verschreibung einer wirksamen antiretroviralen Therapie und die Pneumokokkenvaccination. Bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer CD4-Zellzahl über 500/µl betrug die Inzidenz einer Pneumokokkenpneumonie nur 2,6 per 1000 Personen pro Jahr im Vergleich zu den Nichtgeimpften mit einer Inzidenz von 9,3.

FOLGERUNG DER AUTOREN: HIV-infizierte Patienten sollten möglichst frühzeitig eine Pneumokokkenvaccine (z.B. PNEUMOPUR) erhalten, bevor ihre CD4-Zellzahl unter 500/µl abgesunken ist. Bei Patienten mit niedrigen CD4-Zellzahlen sollte möglichst bis zum Anstieg dieser Zellen unter einer wirksamen antiretroviralen Therapie bis über 500/µl mit der Impfung abgewartet werden.

DWARKIN, M. S. et al.
Clin. Infect. Dis. 2001; 32: 794-800

Resistenz

Besiedelung mit resistenten Bakterien bei gesunden Kindern

Von der Epidemiologie der Penicillin-resistenten Pneumokokken ist bekannt, dass derartige Resistenzen vermehrt im jungen Kindesalter entstehen und sich zum Beispiel in Kindergärten beträchtlich ausbreiten können. In einer englischen Longitudinal-Studie bei Kindern im achten Lebensjahr untersuchten Bakteriologen die mögliche Besiedelung des Oropharynx und des Darms mit resistenten Bakterien. Bei

über 500 Kindern wurden Mundspülwasser und Stuhlproben untersucht. *S. aureus* wurde im Oropharynx bei 200 (37,1%) von 539 Kindern nachgewiesen. Drei Prozent dieser Isolate waren resistent gegenüber Chloramphenicol (PARAXIN u.a.) oder Tetrazyklin (TETRACYCLIN RATIO-PHARM u.a.) und 2% waren Methicillin-resistente Stämme. *Haemophilus Spezies* wurden bei 72% der Kinder isoliert, von denen 17% Ampicillin (BINOTAL)-resistent, 13,3% Erythromycin (ERYTHROCIN u.a.)-resistent und 1,9% Tetrazyklin-resistent waren. *Branhamella catarrhalis* wurde in 74% der Untersuchungsproben isoliert, von denen 8,4% Erythromycin- und 4,2% Tetrazyklin-resistent waren. 11% der Stuhlproben wiesen gramnegative Erreger mit einer hohen Resistenz gegenüber Chloramphenicol auf, was häufig verbunden war mit einer Resistenz gegen Ampicillin, Spectinomycin (STANILO u.a.) und Streptomycin (STREPTOMYCIN GRÜNENTHAL u.a.). In 3,2% der Stuhlproben fanden sich resistente Keime gegenüber Ceftazidim (FORTUM). Bei 105 Kindern konnten ausreichende Informationen gewonnen werden, die jede Form einer antibiotischen Therapie in dem Jahr vor der Untersuchung ausschloss.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Gesunde Kinder können offensichtlich mit resistenten Bakterien kolonisiert sein, obwohl sie niemals entsprechende Antibiotika erhalten haben. Eine Resistenz gegen Ceftazidim (FORTUM), Chloramphenicol (PARAXIN) und Tetrazykline (diverse Präparate) könnte selektioniert sein durch die Exposition gegenüber anderen Antibiotika, sie könnte allerdings auch erworben sein von anderen Familienmitgliedern, Haustieren, anderen Kindern oder über die Nahrung. Die vorliegenden Ergebnisse deuten bedauerlicherweise darauf hin, dass Antibiotika-resistente Bakterien weit verbreitet sind und schon im Kindesalter akquiriert werden können, bevor ein Selektionsdruck durch Antibiotika verursacht wird.

MILAR, M. R. et al.
J. Antimicrob. Agents 2001; 47: 605-610

Pneumokokkenresistenz in Großbritannien

Die Penicillinresistenz von Pneumokokken ist ein weltweites Problem, wobei die Nord-europäischen Staaten bisher eher günstige Resistenzdaten aufzuweisen hatten. Von Dezember 1998 bis zum April 1999 wurden insgesamt 1269 unterschiedliche Pneumokokkenstämme in England untersucht. 462 Isolate wurden in das zentrale Referenzlabor nach London von unterschiedlichen britischen Laboratorien eingesandt, nachdem diese Stämme bei der Erstuntersuchung eine Resistenz gegen die Erstlinienantibiotika aufwiesen. Die übrigen 807 Isolate stammten aus einem Über-

wachungsprogramm von invasiven Pneumokokkeninfektionen. Unter den 462 primär resistenten Stämmen ergaben sich hohe und ungünstige Resistenzraten: 88,7% dieser Pneumokokken waren resistent gegenüber Penicillin (32,6% intermediär, 56,1% hochresistent), 50% waren resistent gegenüber Erythromycin (ERYTHROCIN u.a.), 48% gegenüber Tetrazyklinen (TEFILIN u.a.) und 22,7% waren resistent gegenüber Chloramphenicol (PARAXIN). Die Pneumokokken aus dem Überwachungsprogramm mit invasiven Infektionen zeigten wesentlich günstigere Resistenzraten. 8,0% der Pneumokokken wiesen eine Penicillin-resistenz auf. Moxifloxacin (AVALOX) war in 94% aktiv gegenüber den primär resistenten Stämmen und in 99% sensibel gegenüber den Überwachungsstämmen. Vancomycin (VANCOMYCIN CP) war ebenfalls noch gegen alle Stämme aktiv. Die primär resistenten Stämme wiesen eine erhebliche Kreuzresistenz auf, so war etwa ein Drittel der Pneumokokken sowohl gegen Penicillin als auch gegen Erythromycin, Tetrazykline und Chloramphenicol resistent.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Auch in Großbritannien ist mit einer zunehmenden Resistenz von Pneumokokken nicht nur gegenüber Penicillinen, sondern auch gegenüber Erythromycin und Tetrazyklinen zu rechnen. Moxifloxacin (AVALOX) und Vancomycin (VANCOMYCIN CP) weisen eine sehr günstige Aktivität gegenüber sensiblen und auch resistenten Pneumokokken auf.

JOHNSON, A. P. et al.
J. Antimicrob. Chemother. 2001; 47: 411-415

Vancomycin-tolerante Pneumokokken

Die Resistenz von Pneumokokken gegenüber β -Laktam-Antibiotika und Makroliden ist ein weltweit zunehmendes Problem. Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY) galt bisher als noch wirksame therapeutische Alternative. In einer schwedischen Studie wurden 59 nasopharyngeale Pneumokokken-Isolate und 57 Pneumokokken-Stämme aus Blutkulturen von vier unterschiedlichen Studien zwischen 1987 und 1997 bezüglich einer in-vitro-Toleranz dieser Stämme gegenüber Vancomycin und Penicillin (diverse Präparate) untersucht. Acht Prozent dieser Stämme wiesen eine Toleranz gegenüber Penicillin auf, wobei Toleranz definiert wurde als Wachstumsbegrenzung jedoch nicht als bakterizide Bakteriolyse. Die Penicillin-Toleranz war gleichmäßig ausgeprägt gegenüber nasopharyngealen und Blutkulturisolaten. Drei der 116 Isolate erwiesen sich als Vancomycin-tolerant mit einer MBK zu MHK-Ratio von 32:1 (normalerweise 1:1 oder 2:1). Diese drei Stämme waren auch unempfindlich gegenüber Penicillin. Die drei Stämme wurden von einer Patientin mit einer Lungenentzündung, von einem Kind mit rezidivierender Otitis media und

von einem gesunden Kind isoliert und erwiesen sich alle als gleicher Serotyp (9V). Die molekularbiologische Untersuchung dieser Stämme ergab eine Valin- für Alanin-Substitution in dem vmcS Hystidin-Kinase Gen, was schon früher bei Penicillin- und Vancomycin-toleranten Laborstämmen von *S. pneumoniae* beschrieben wurde.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Erstmals wurden Vancomycin (VANCOMYCIN CP) – tolerante Pneumokokken-Stämme in dieser Studie beschrieben. Die klinische Bedeutung dieses Toleranzphänomens ist bisher allerdings noch unklar. Weitere Studien sind notwendig, um die Epidemiologie derartiger Stämme genau und in grossem Umfang zu erfassen.

NORMARK, B. H. et al
Clin. Infect. Dis. 2001; 32: 552-558

Prävention

Prävention der Borreliose durch die Einmalgabe von Doxycyclin nach Zeckenbiss

Die Lyme – Krankheit wird durch *Borrelia burgdorferi* verursacht und durch Bisse von Zecken (*Ixodes scapularis*) übertragen.

Eine US-amerikanische Arbeitsgruppe untersuchte in Westchester County/New York, einem Gebiet mit hoher Erregerlast der Zecken, die Wirksamkeit einer einmaligen Gabe von 200 mg Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.) im Vergleich zu Placebo zur Prävention der Borreliose. Jeweils rund 240 Personen ab 12 Jahren wurden innerhalb von 72 h nach dem Entfernen der Zecken in die beiden Gruppen eingeschlossen. In der Doxycyclin-Gruppe entwickelte eine Person (0,4%) ein Erythema migrans, in der Placebogruppe waren es acht (3,2%). Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Extrakutane Manifestationen oder stille Serokonversionen traten nicht auf.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden bei 30% der Personen in der Doxycyclingruppe beobachtet (Placebo: 11%). Es überwogen Übelkeit (15%) und Erbrechen (6%).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Einmalgabe von 200 mg Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.) ist in der Lage, die Entwicklung einer Borreliose in einem Hochrisiko-Gebiet zu verhindern.

ANMERKUNG DER REDAKTION: Eine Empfehlung für eine präventive Chemotherapie nach Zeckenbiss in Europa sollte aus dieser Studie wegen der hier geringeren Durchseuchung mit *B. burgdorferi* nicht abgeleitet werden.

NADELMAN, R. B. et al.
N. Engl. J. Med. 2001; 345: 79-84

Postexpositionsprophylaxe gegen HIV nicht gut verträglich

In der Postexpositionsprophylaxe gegen HIV wird zunehmend eine Dreifachtherapie eingesetzt, um eine sichere Wirkung zu erzielen. In einer neuen Studie konnte gezeigt werden, dass ein solches Regime häufig schlecht vertragen wird. Insgesamt 251 Personen mit einer derartigen Prophylaxe (darunter 136 Berufstätige im Gesundheitswesen) aus 11 Krankenhäusern in Ostfrankreich wurden prospektiv erfasst. Die Post-HIV-Expositionsprophylaxe erfolgte mit einer Kombination aus Zidovudin (RETROVIR), Lamivudin (EPIVIR u.a.) sowie Nelfinavir (VIRACEPT). Das mittlere Lebensalter dieser Menschen betrug 34 Jahre und der Behandlungsbeginn lag im Mittel bei vier Stunden nach dem Arztbesuch. 106 Personen beendeten die Prophylaxe wegen geringem Infektionsrisiko vorzeitig. Von diesen berichteten 9,5% über Unverträglichkeitsreaktionen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhöen (79%) und Übelkeit mit Brechreiz (62%). Von den 79 Personen, die eine komplette Prävention über 28 Tage anstrebten, berichteten 85% über Unverträglichkeitsreaktionen. In 10% führte die Medikamenttoxizität zu einem Abbruch der Prophylaxe nach einer medianen Behandlungsdauer von nur 8,5 Tagen. Bei 23% (20 Patienten) wurde ausschliesslich Nelfinavir abgesetzt – im Median nach neun Tagen. Unter den 77 Personen mit nachfolgenden serologischen Kontrollen nach drei Monaten, wies keiner eine HIV-Serokonversion auf.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Wie schon in anderen Publikationen mitgeteilt, ist eine Dreierkombination in der HIV-Postexpositionsprophylaxe hinsichtlich der Verträglichkeit problematisch. Insbesondere die Einnahme eines Proteaseinhibitors scheint vermehrt Unverträglichkeitsreaktionen zu induzieren, was häufig zum Abbruch der Prophylaxe führt. Besser verträgliche und hochaktive Medikamente zur Anti-HIV-Expositionsprophylaxe sind dringend erforderlich.

RABOUD, C. et al.
Clin. Infect. Dis. 2001; 32: 1494-95

Mittel der Wahl

Sequentialtherapie auch möglich bei bakteriämischen Pneumokokkenpneumonien

Pneumokokken sind die häufigsten Erreger von hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbenen bakteriämisch verlaufenden Pneumonien. Bis zu 26% der Pneumokokkenpneumonien gehen mit einer positiven Blutkultur einher, und die Prognose dieser invasiven Erkrankungen ist ungünstig mit hoher Letalität. Wie weit bei derartigen Infektionen eine orale Antibiotikatherapie möglich ist, wird kontrovers disku-

tiert. Zur Analyse dieses Problems wurden in einer Klinik in Louisville/USA 400 Patientenakten hinsichtlich abgelaufener Pneumonien durchgesehen und 36 Patienten mit einer Bakteriämie identifiziert. Die Autoren teilten diese Patienten in drei Gruppen ein: Auf der Basis des klinischen Verlaufes und der antibiotischen Therapie sowie der Schwere der ambulant erworbenen Pneumonie zum Zeitpunkt der Krankenhauseinweisung, auf der Basis der Risikoklassen nach Fine, dem APACHE II-Score sowie weiteren Faktoren mit Einfluss auf einen komplizierten Verlauf. Die erste Gruppe bestand aus 18 Patienten mit einer klinisch erfolgreichen Behandlung und einem Wechsel von parenteraler zur oralen Therapie; die zweite Gruppe betraf sieben Patienten mit einer klinischen Besserung, allerdings ohne eine Sequentialtherapie; die dritte Gruppe mit elf Patienten wies einen therapeutischen Misserfolg auf. Diese letztere Gruppe hatte einen mittleren Fine-Risiko-Score von 4,2 und einen APACHE II-Score von 17,5 – beides sehr ungünstige prognostische Indizes. Interessanterweise wurden von den bakteriämischen Patienten nur 18 nach im Mittel 3,5 Tagen von der parenteralen Therapie auf die orale Therapie umgesetzt, sieben Patienten erhielten trotz klinischer Besserung unverändert eine intravenöse Antibiotikapplikation. Fünf tödliche Verläufe traten nur in der dritten Gruppe auf. Bei einem Vergleich der 36 bakteriämischen Patienten mit 200 nicht-bakteriämischen Pneumoniepatienten erwiesen sich 87% der Letzteren als Kandidaten für eine Sequentialtherapie mit einer mittleren Dauer bis zur oralen Behandlung von 2,9 Tagen; bei den bakteriämischen Patienten konnten nur 69% auf eine orale Therapie umgestellt werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die dargestellten Resultate bei Patienten mit ambulant erworbener, bakteriämisch verlaufener Pneumokokkenpneumonie deuten darauf hin, dass eine Sequentialtherapie mit dem Wechsel von intravenöser zur oralen Behandlung prinzipiell möglich ist, sobald die Patienten klinisch stabil geworden sind. Eine Sequentialbehandlung ist jedoch kontraindiziert bei Patienten mit Komplikationen wie Meningitis oder Endokarditis durch Pneumokokken.

RAMIREZ, J. A. und BORDON, J.
Arch. Intern. Med. 2001; 161: 848-850

Verzicht auf Vancomycin zur Peritonitisbehandlung bei Peritonealdialyse

Die Peritonitis ist eine häufige Komplikation der Peritonealdialyse (PD). Zur Behandlung solcher Infektionen sind derzeit zwei Behandlungsvarianten üblich: entweder die Kombination von Vancomycin (VANCOMYCIN-CP LILLY u.a.) mit Aminoglykosiden oder mit Ciprofloxacin (CIPROBAY) oder aber die Gabe eines Cephalosporins,

wie Cefazolin (ELZOGRAM u. a.), in Kombination mit Gentamicin (REFOBACIN u. a.) intraperitoneal (i.p.) mit jedem verabreichten Dialysat.

Da es deutliche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Vancomycin-Behandlung und entsprechenden Resistenzproblemen gibt, ist ein Verzicht auf Vancomycin als Standardantibiotikum zur Behandlung der Peritonitis bei Patienten mit Peritonealdialyse anzustreben.

In einer prospektiven Studie wurde daher eine einmal tägliche intraperitoneale Gabe von Cefazolin und Gentamicin über das Dialysat bei 61 Patienten untersucht. Die Behandlungsergebnisse wurden mit retrospektiv analysierten Patienten verglichen, die unmittelbar vor Studienbeginn behandelt worden waren.

Cefazolin wird bei terminal niereninsuffizienten Patienten langsam eliminiert, die Plasmahalbwertszeit betrug etwa 30 h nach einmaliger i.p. Gabe unter chronischer ambulanter Peritonealdialyse.¹

Insgesamt wurden 51 von 69 peritonitischen Episoden erfolgreich behandelt, vier Patienten verstarben, in zehn Fällen wurden die Katheter entfernt. Ein Rückfall trat in 8,5% auf.

In der Kontrollgruppe traten unter Behandlung mit Vancomycin und Gentamicin jeweils eher mehr Rezidive, Todesfälle oder Katheterentfernungen auf; die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.²

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die initiale Behandlung der Peritonitis bei Peritonealdialyse mit Cefazolin (ELZOGRAM u. a.) und Gentamicin (REFO-

BACIN u. a.) einmal täglich i. p. ist mit einer Erfolgsrate um 75% der Initialbehandlung mit Vancomycin (VANCOMYCIN CP u. a.) und Gentamicin mindestens ebenbürtig.

1. MANLEY, H. J. et al., Perit. Dial. Int. 1999; 19: 65-70

2. GOLDBERG, L. et al., Amer. J. Kidney Dis. 2001; 37: 49-55

Interaktionen (10)

Interaktionen zwischen Tetrazyklinen und anderen Medikamenten

Zu den klassischen Arzneimittel-Interaktionen zählt die Hemmung der Tetrazyklin-Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt durch zwei- oder dreiwertige Kationen. Da die Antibiotika Chelatkomplexe mit den Ionen bilden, wird die Resorption beider Stoffe reduziert. Die Interaktion ist offenbar mit Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) geringer ausgeprägt als mit Tetrazyklin (TETRACYCLIN ratiopharm u. a.). Falls eine gleichzeitige Gabe von Tetrazyklin und Antazida, Eisenpräparaten oder anderen kationenhaltigen Mitteln gewünscht ist, muss ein deutlicher zeitlicher Abstand von mindestens drei Stunden zwischen der Einnahme eingehalten werden. Nicht vergessen werden darf, dass es auch zu einer Resorptionshemmung durch gleichzeitige Aufnahme von Milch oder Milchprodukten kommen kann. Es bestehen also in dieser Hinsicht sehr ähnliche Verhältnisse wie bei den Chinolonen.

Es ist auch bekannt, dass Arzneimittel mit enzyminduzierender Wirkung, wie zum Beispiel die Antiepileptika Carbamazepin (TEGRETAL u. a.), Phenytoin (ZENTRO-

PIL u. a.) und Primidon (LISKANTIN u. a.), zu einem beschleunigten Abbau der Tetrazykline führen können und damit ein Risiko für subinhibitorische Spiegel der Antibiotika besteht.

Ein Pseudotumor cerebri, also eine intrakranielle Drucksteigerung mit Papillenödem, Sehstörungen und Kopfschmerzen, ist als seltene unerwünschte Wirkung der Tetrazykline seit langem bekannt. Die unerwünschte Wirkung tritt vermehrt bei jüngeren Frauen auf. Das entsprechende Risiko kann durch die gleichzeitige Gabe von Vitamin A erhöht sein (vgl. ZCT 1982; 3:24). Auch bei der gleichzeitigen Gabe von Vitamin-A-Derivaten, wie zum Beispiel Isotretinoin (ROACCUTAN u. a.) ist das Risiko erhöht. Da beide Präparate nicht selten zur Therapie der Akne angewandt werden [z. B. Minocyclin (KLINOMYCIN u. a.)], liegen mehrere entsprechende Fallberichte vor.

Eine Kasuistik, die von Kollegen aus Valencia (Spanien) mitgeteilt wurde, zeigt, dass relevante Arzneimittel-Interaktionen darüber hinaus auch mit anderen Arzneimitteln auftreten können.¹ Wegen eines Osteosarkoms hatte ein 17-jähriges Mädchen bereits zehn Behandlungszyklen mit Methotrexat (METHOTREXAT LEDERLE u. a.) erhalten. Die Spiegel des Zytostatikums waren routinemässig überwacht worden. Als die Patientin im 11. Zyklus gleichzeitig mit Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) behandelt wurde, waren die Plasmaspiegel von Methotrexat signifikant erhöht. Dies führte zu Komplikationen und zu einer erheblichen Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes.

1. TORTAJADA, J.J. et al. Ann. Pharmacother. 1999; 33:804-808

Interaktionen zwischen Tetrazyklinen und anderen Medikamenten

Tetrazykline (A)*	Andere Arzneimittel (B)	Interaktion bzw. Wirkung	Klin. Bedeutung
	Antazida (Al-, Mg-, Ca-haltig)	↓ Resorption von A	++
	Antidiabetika (orale)	↑ Wirkung von B	+
	Antikoagulantien (orale)	↑ Wirkung von B	++
	Barbiturate	↑ Metabolismus von A	+
	Carbamazepin	↑ Metabolismus von A	+
	Colestyramin	↓ Resorption von A	+
	Cyclosporin	↑ Toxizität von B	+
	Digoxin	↑ Spiegel von B	+
	Eisensalze (orale)	↓ Resorption von A	++
	Isotretinoin	↑ Risiko für Pseudotumor cerebri	++
	Kontrazeptiva (orale)	↓ Wirkung von B (Darmflora!)	++
	Methotrexat	↑ Toxizität von B	++
	Milch, Milchprodukte	↓ Resorption von A	++
	Phenytoin	↑ Metabolismus von A	+
	Primidon	↑ Metabolismus von A	+
	Rifampicin	↑ Metabolismus von A	+
	Wismutpräparate	↓ Resorption von A	++
	Zinkpräparate	↓ Resorption von A	+

* Einige der angeführten Interaktionen sind nur für Tetrazyklin relevant und gelten nicht in gleichem Maße für Doxycyclin; die Interaktionen mit mehrwertigen Kationen und Milchprodukten sind mit Doxycyclin weniger ausgeprägt als mit Tetrazyklin; ausreichende vergleichende Studien liegen aber nicht in jedem Falle vor.
 + = wahrscheinlich klinisch relevant; ++ = sicher klinisch relevant
 mod. nach ROTE LISTE 2001

Nebenwirkungen

Schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen von Interferon- α

Eine relativ wenig beachtete Nebenwirkung von Interferon- α (ROFERON-A u.a.) sind dessen psychische Effekte. Vor allem Depressionen, bis hin zum Suizid, können induziert werden. Diese Nebenwirkungen sind offenbar dosisabhängig. Daher werden sie bei Dosierungen, die zur Behandlung des malignen Melanoms angewandt werden, häufiger beobachtet, als unter der Behandlung der Hepatitis C (12%).¹

Unklar ist derzeit noch, ob sich die Entwicklung einer schwerwiegenden Depression unter Therapie mit Interferon- α mittels einer psychiatrischen Untersuchung vorhersagen lässt: während einige Gruppen solche Tests vorschlagen^{2,3}, weisen andere darauf hin, dass ein negatives Testergebnis die Entwicklung einer schweren Depression nicht zuverlässig ausschließt⁴.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Unter einer Interferon- α Therapie sollten psychiatrische Symptome als bedeutsame Unverträglichkeitsreaktionen beachtet werden.

1. ZDILAR, D. et al.
Hepatology 2000;31:1207-1211

2. CAPURON, L., RAVAUD A.
N. Engl. J. Med. 1999;340:1370

3. SCALORI, A. et al.
Hepatology. 2001;33:480

4. ROSENSTEIN, D. et al.
N. Engl. J. Med. 1999;341:849

Wirkt Zidovudin kardiotoxisch nach perinataler Gabe?

Zidovudin (RETROVIR) besitzt ein kardiotoxisches Potential, wie unter anderem in Experimenten mit nicht-menschlichen Primaten nachgewiesen werden konnte. Vor diesem Hintergrund ist es beunruhigend, dass es auch beim Menschen Hinweise für entsprechende Wirkungen gibt. So wurden zum Beispiel bei einigen Kindern (8 von 1754) mitochondriale Dysfunktionen nach perinataler Exposition gesehen¹.

Allerdings stehen diese Ergebnisse nicht in Übereinstimmung mit den Resultaten aus anderen Studien. Um die Frage der möglichen Kardiotoxizität zu klären, wurden daher wiederholte echokardiographische Untersuchungen bei mehr als 400 Kindern nach der Geburt bis zum 5. Lebensjahr durchgeführt.² Eine Gruppe von 58 Kindern war HIV-infiziert. Bei insgesamt 48 Kindern war perinatal eine Zidovudin-Therapie erfolgt. Die mehrfachen kardiologischen Untersuchungen ergaben keine Unterschiede zwischen den jeweiligen

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
Steinplatz 1, 10623 Berlin
Tel. 030/312 50 59

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“

• Steinplatz 1, 10623 Berlin • per Fax an 030-312 47 42
• per E-Mail an: redaktion@zct-berlin.de (schriftl. Widerruf innerhalb eines Monats möglich)

Wir bedanken uns für Ihr Interesse!

Gruppen der pädiatrischen Patienten. Unter den gegebenen Bedingungen wurden keine kardiotoxischen Wirkungen des Virustatikums bei den Kindern registriert.

1. BLANCHE, S. et al.
Lancet 1999; 354:1084-1089

2. LIPSHULTZ, S. et al.
N. Engl. J. Med. 2000; 343:759-766

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die perinatale Zidovudin (RETROVIR)-Behandlung ist nicht mit gravierenden kardiotoxischen Risiken verbunden. Eine Aussage über seltene Schäden lässt sich angesichts der kleinen untersuchten Gruppen nicht machen, doch lässt sich zumindest feststellen, dass offenbar der Nutzen einer perinatalen Zidovudin-Behandlung größer ist als mögliche kardiotoxische Risiken.

ANMERKUNG DER REDAKTION: Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Nutzen-Risiko-Relation der perinatalen, antiretroviralen Therapie zu klären. Unklar ist, ob in seltenen Fällen Risiken bestehen und ob diese bei Behandlung mit anderen antiretroviralen Substanzen reduziert werden könnten.

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 irgendeine Sprache vervielfältigt werden. Obwohl die in dieser Publikation enthaltenen Informationen mit großer Sorgfalt zusammengestellt und auf Richtigkeit geprüft wurden, übernehmen weder die Verfasser, der Herausgeber, die Angestellten oder ihre Vertreter die Verantwortung dafür, daß die Informationen ihre Gültigkeit behalten, noch haften sie für Irrtümer, Auslassungen oder Ungenauigkeiten in dieser Publikation, die durch Fahrlässigkeiten oder andere Ursachen entstanden sind sowie für alle sich hieraus ergebenden Folgen.