

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

September/Oktober 2001 – 22. Jahrg.

## Übersicht

### Rationale Antibiotikatherapie von Infektionen der oberen Atemwege

Akute Infektionen der oberen Atemwege bilden die häufigste Erkrankung, bei der eine ärztliche Konsultation vorgenommen wird. Zu unterteilen sind diese Infektionen in die akute Rhinitis (Common Cold), die akute Pharyngitis, die akute Sinusitis sowie die akute Laryngitis und Tracheitis. Obwohl die weit überwiegende Mehrzahl dieser Infektionen durch Viren ausgelöst werden, erhalten über 50% der Patienten ein Antibiotikum. Da auch zunehmend Breitspektrumantibiotika und teure Präparate verordnet werden sowie eine auch in Deutschland feststellbare Resistenzsteigerung gegenüber den häufigsten bakteriellen Erregern dieser Erkrankungen, den Pneumokokken, eingetreten ist, sollte die unkritische und nicht effektive Verschreibung von Antibiotika bei derartigen Infektionen engisch hinterfragt werden.

Der natürliche Verlauf mit spontaner Rückbildung dieser Infektionen ist ausserordentlich hoch, auch bei bakterieller Ätiologie. Entsprechende Zahlen werden für die Streptokokken-Pharyngitis mit über 90% angegeben und für die akute Sinusitis mit fast 70%. Es ist daher eine ganz wesentliche Aufgabe des behandelnden Arztes, den individuellen Patienten auf diese hohe spontane Heilungsrate der unkomplizierten Infektion hinzuweisen. Hinweise auf mögliche Unverträglichkeitsreaktionen der Antibiotika und die mögliche Selektion von resistenten Erregern in der körpereigenen Flora können hierbei hilfreiche Argumente darstellen. Bei der hohen Anspruchshaltung der Patienten könnte auch eine konditionierte Verschreibung von Antibiotika sinnvoll sein; diese besteht darin, den Patienten zu unterweisen, das Antibiotikum nur zu nehmen, wenn die Infektionssymptome sich am nächsten Tag ungünstig entwickeln oder innerhalb von zwei Tagen nicht besser werden.

### Akute Rhinitis (Common Cold)

Die akute Rhinitis tritt vorwiegend in den Wintermonaten auf und nur wenige Patienten konsultieren deswegen ihren Arzt. Kommt es zur purulenten Sekretion

– insbesondere bei kleinen Kindern – wird vermehrt ärztlicher Rat eingeholt und häufig eine antibiotische Therapie eingefordert. Ätiologisch werden nur Viren nachgewiesen, auch bei eitrigem Sekret. Am häufigsten finden sich Rhinoviren, gefolgt von Coronaviren und Influenzaviren. Gelegentlich lassen sich kulturell Pneumokokken, *H. influenzae* oder *Staphylococcus aureus* anzüchten, diese sind regelmäßig nur kolonisierende und nicht infizierende Erreger. Diese Aussage ist belegt durch neun Placebo-kontrollierte Untersuchungen zur Effektivität einer antibiotischen Therapie.<sup>1</sup>

Keine dieser Studien konnte einen Nutzen der antimikrobiellen Intervention nachweisen, weder in der Behandlung noch in der Prävention einer akuten Rhinitis.

Auf Antibiotika sollte daher unbedingt verzichtet werden; topische oder orale, dekonstrierende Medikamente über einen be-

grenzten Zeitraum von maximal fünf bis sieben Tagen werden empfohlen.

### Akute Pharyngitis

Die akute Pharyngitis verursacht etwa ein bis zwei Prozent aller Arztbesuche im ambulanten Bereich. Üblicherweise klagt der Patient über Halsschmerzen, die den Kauakt und den Schluckvorgang beeinträchtigen. Besteht zusätzlich eine Rhinitis oder ein Husten, so ist die virale Genese evident. Auch ohne diese Symptome sind Viren die häufigsten Erreger. Die einzige bedeutsame bakterielle Ursache ist *Streptococcus pyogenes*. Dieser Erreger wird vorwiegend im Lebensalter zwischen fünf und 15 Jahren nachgewiesen, *C. diphtheriae* ist heute ein sehr seltener Erreger. Zur Vermeidung von Streptokokken-bedingten Komplikationen wie rheumatischem Fieber und/oder akuter Glomerulonephritis wird in den meisten Fällen eine antibiotische Therapie eingeleitet. Dieses Vorgehen erscheint nicht

## Inhalt

# 5/2001

<b>Übersicht</b>	Seite 33–35
– Antibiotikatherapie oberer Atemwegsinfektionen	
– Penicillin-Resistenz von Pneumokokken	
– Antibiotika-Umsätze in Europa	
<b>Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (41)</b>	Seite 35
– Komplizierter Harnwegsinfekt	
<b>Neueinführungen</b>	Seite 36–38
– Gatifloxacin (BONOQ)	
– Chinolone zur Therapie von bakteriellen Hautinfektionen?	
– Lopinavir / Ritonavir (KALETRA)	
<b>Therapiedauer</b>	Seite 38
– Bei kindlichen Harnwegsinfekten	
– Bei Beatmungspneumonie nur 7 Tage?	
<b>Penicilline zur parentalen Therapie</b>	Seite 38–39
– Zahl deutlich reduziert	
<b>Interaktionen (11)</b>	Seite 39
– Metronidazol	
<b>Resistenz</b>	Seite 39–40
– Streptokokken-Resistenz und Makrolidverbrauch	
– Persistierende Resistenz trotz Sulfonamid-Restriktion	
– Resistenz von Klebsiellen in Europa	

rational, zumal rheumatogene Stämme von *S. pyogenes* sehr selten in den westlichen Industrienationen nachgewiesen werden. Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang, die Streptokokken-bedingte von der viral ausgelösten Pharyngitis zu unterscheiden. Bestimmte Untersuchungsbefunde mit Nachweis von Fieber über 38 °C, empfindlichen anterioren zervikalen Lymphknoten, Tonsillen-Vergrößerung plus Exsudat, Alter zwischen drei und 15 Jahren sowie eine fehlende Hustensymptomatik werden mittels eines Punktesystems erfasst. Nur bei einer höheren Punkteanzahl wird empfohlen, einen Schnelltest bzw. eine bakteriologische Kultur vorzunehmen und nur bei positivem Ausfall antibiotisch zu behandeln. Bei sehr hoher Punktzahl werden ebenfalls mikrobiologische diagnostische Verfahren (Kultur/Schnelltest) eingesetzt und unmittelbar danach mit der antibiotischen Therapie begonnen. Bei negativem kulturellen Ergebnis des Rachenabstriches sollte die antibiotische Therapie beendet werden.

Im Erwachsenenalter ist Phenoxymethylpenicillin (= Penicillin V; ISOCILLIN u.a.) unverändert Mittel der Wahl über acht bis zehn Tage. Alternativpräparate sind moderne Makrolidantibiotika oder orale Cephalosporine, die in kontrollierten Studien mit einer Therapiedauer von fünf Tagen gleich effektiv wie die länger dauernde Penicillin-Behandlung waren.

Eine symptomatische Schmerzbehandlung in oraler Form oder auch mit lokalanästhetisch wirkenden Substanzen ist sinnvoll; topisch wirkende Antiseptika sollten wegen gelegentlich induzierter Selektion einer antibakteriellen Resistenz nicht eingesetzt werden.

### Akute Sinusitis

Klinisch ist die akute Sinusitis charakterisiert durch Fieber, Kopfschmerzen und Gesichtsschmerzen über den Kiefer- oder Stirnhöhlen. Vermehrt treten diese Symptome im Rahmen einer akuten viralen Rhinitis auf ohne Hinweise auf eine bakterielle Infektion. Zumeist ist die akute Sinusitis gekennzeichnet durch eine Obstruktion der Sinuszugänge und als Folge hiervon eine Ansammlung von entzündlichen Sekreten mit kolonisierenden Bakterien. Ein purulentes Nasensekret deutet demgegenüber eher auf eine erfolgreiche Drainage der Nasennebenhöhlen hin bzw. auf eine entzündliche Reaktion in der Nasenschleimhaut selbst.

Bakterielle Erreger der akuten Sinusitis sind vorwiegend Pneumokokken, *H. influenzae* und *M. catarrhalis*.

Metanalysen haben keinen überzeugenden Erfolg einer antibiotischen Therapie der akuten Sinusitis nachweisen können. Die spontane Rückbildungsrate innerhalb einer Woche ohne Antibiotika liegt bei etwa

70%. Eine antibiotische Behandlung sollte daher nur erfolgen, wenn eine persistierende mukopurulente Sekretion über einen Zeitraum von mehr als sieben Tagen besteht, ein mäßiger Erfolg durch dekongestierende Medikamente beobachtet wird, eine kontinuierliche Schmerz- und/oder Klopfempfindlichkeit über den Nasennebenhöhlen besteht und auch Zahnschmerzen im maxillären, molaren oder prämolaren Zahnbereich kontinuierlich nachgewiesen werden, ohne Beteiligung eines einzelnen Zahnes. Antibiotika der Wahl sind unverändert Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.), bei Penicillin-allergischen Patienten sollte ein Cephalosporin, wie z.B. Cefuroxim-Axetil (ELOBACT u.a.) eingesetzt werden. In komplizierten Fällen wird die Durchführung eines Computertomogrammes und eine breitere antibiotische Therapie mit z.B. Co-Amoxiclav (AUGMENTAN) oder Ampicillin plus Sulbactam (UNACID) empfohlen.<sup>4</sup>

### Akute Laryngitis und Tracheitis

Die akute Laryngitis und Tracheitis wurden häufig beobachtet bei unspezifischen Infektionen der oberen Atemwege, insbesondere des „Common Colds“. Heiserkeit oder Verlust der Stimme sind die klassischen Symptome der Laryngitis, während unproduktive Hustenattacken und retrosternale Brustschmerzen typisch für die Tracheitis sind. Kommt es zur vermehrten Produktion von Sputum, muss von einer Bronchitis ausgegangen werden.

Eine gefürchtete Komplikation im Larynx-Bereich ist die akute Epiglottitis, die sehr häufig durch invasive *H. influenzae* Typ B-Stämme vorwiegend bei Kindern ausgelöst wird. Seit Beginn der intensiven HIB-Vakzination ist allerdings diese Erkrankung heute sehr selten geworden. Die akute Epiglottitis ist lebensgefährlich wegen der akuten Atemwegs-Obstruktion und sollte eine unmittelbare Krankenhauseinweisung zur Folge haben.

Erreger der akuten Laryngitis und Tracheitis sind durchweg Viren, vorwiegend Influenza-, Rhino- und Adenoviren. Sehr selten (5-10%) wurden *Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydia pneumoniae* nachgewiesen, eine Differentialdiagnose ist sicherlich der Keuchhusten – auch im Erwachsenenalter – ausgelöst durch *Bordetella pertussis*.

Kontrollierte Studien konnten zeigen, dass eine antibiotische Therapie nicht zu einer Besserung der Symptome bei der akuten Laryngitis und Tracheitis beitragen konnten. Eine symptomatische Therapie mit Schonung der Stimmbänder, reichlich Flüssigkeit sowie bei hartnäckigem Reizhusten – insbesondere in der Nacht – eine hustenstillende Medikation ist zumeist erfolgreich. Eine antibiotische Therapie wird nicht empfohlen.<sup>5</sup>

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Über die Hälfte der Antibiotikabehandlungen der oberen Atemwege sind irrational und nicht durch Studienmaterial gesichert. In einer Zeit der zunehmenden und bedrohlichen Resistenz der häufigsten Erreger von Infektionen der oberen Atemwege bakterieller Ätiologie (Pneumokokken, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) sollte daher ein Umdenken einsetzen und möglichst auf Antibiotika verzichtet werden. Auch dem Wunsch von Patienten nach einem Antibiotikum für jede Form der Infektion sollte nicht nachgegeben werden. Eine intensive Information über die zumeist virale Ätiologie und der nachdrückliche Hinweis auf die Probleme der ungezielten und nicht notwendigen Antibiotikatherapie (Unverträglichkeitsreaktionen, Resistenzentwicklung u.a.) sollten dabei argumentativ eingesetzt werden. Jede Gelegenheit sollte von ärztlicher Seite genutzt werden, die Öffentlichkeit über die sehr begrenzte Rolle von Antibiotika bei Infektionen der oberen Atemwege zu informieren.

1. ROSENSTEIN, N. et al.  
Pediatrics 1998; 101: 181-184

2. KAISER, L. et al.  
Lancet 1996; 347: 1507-1510

3. GONZALES, R. et al.  
Ann. Intern. Med. 2001; 134: 490-494

4. HICKNER, J. M. et al.  
Ann. Intern. Med. 2001; 134: 498-505

5. SCHALEN, L. et al.  
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1993; 102: 209-214

### Penicillin-Resistenz von Pneumokokken weiterhin ansteigend

Wie schon mehrfach berichtet, ist die Resistenz von Pneumokokken gegenüber zahlreichen Antibiotika inzwischen ein weltweites Problem geworden. In Nordamerika wurden während des Winterhalbjahres 1999 bis 2000 aus 33 medizinischen Zentren insgesamt 1531 Pneumokokkenisolate gesammelt und ihre Empfindlichkeit gegenüber 32 Antibiotika analysiert. Insgesamt 34,2% dieser Stämme erwiesen sich als Penicillin-resistent, wobei 12,7% eine intermediäre Resistenz aufwiesen (MHK 0,12 – 1,0 µg/ml) und in 21,5% lag eine Penicillin-Resistenz mit MHK-Werten von 2 µg/ml und mehr vor. Die Ceftriaxon (ROCEPHIN)-Resistenz betrug 24,7%. Die Resistenzquoten unter den nicht-Beta-Laktam-Substanzen fielen ebenfalls hoch aus: Bei den Makroliden lag sie bei 25%, bei Clindamycin (SOBELIN) bei 9,2%, bei den Tetracyklinen bei 16,6%, bei Chloramphenicol (PARAXIN u.a.) bei 8,3% und bei Cotrimoxazol (COTRIM-TABLINEN u.a.) immerhin bei 35,9%. Die Resistenz gegenüber diesen nicht-Beta-Laktam-Antibiotika fiel bei Penicillin-resistenten Stämmen noch deutlich höher

aus als bei den Penicillin-empfindlichen Stämmen; 22,4% der untersuchten Pneumokokken erwiesen sich als multiresistent. Fluorchinolone wiesen niedrige Resistenzraten auf: Levofloxacin (TAVANIC) (0,7%), Gatifloxacin (BONOQ) (0,4%) und Moxifloxacin (AVALOX) nur 0,3%. Gegenüber Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) erwiesen sich die untersuchten Pneumokokken nur in 1,4% resistent, bei allerdings einem therapeutisch kaum erreichbaren hohem MHK-Wert von 4 µg/ml und höher. Eine Resistenz gegenüber Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY) und gegenüber Quinupristin-Dalfopristin (SYNERCID) wurde nicht beobachtet. Die Mehrzahl der resistenten Pneumokokken war aus dem Mittelohr und mittels Sinusabstrichen isoliert worden. Die niedrigsten Resistenzraten wurden bei Stämmen aus dem Liquor cerebrospinalis und dem Blut beobachtet. Resistente Stämme waren darüber hinaus vorwiegend von Kindern in einem Lebensalter von fünf Jahren und jünger gewonnen worden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Bei einem Vergleich der Resistenzdaten von 1995 zum Jahr 2000 wurde ein beträchtlicher Anstieg der Resistenz von Pneumokokken gegenüber Penicillin mit 10,6% beobachtet, um 15,9% gegenüber Erythromycin (ERYCINUM u. a.) und um 9% gegenüber Tetrazyklinen (diverse Präparate). Dieser beträchtliche Anstieg in Nordamerika in einem relativ kurzen Zeitraum von fünf Jahren dürfte am ehesten mit einer klonalen Ausbreitung von einigen wenigen hochresistenten Pneumokokken-Serotypen zu erklären sein.

DOERN, G. V. et al.  
Antimicrob. Agents Chemother. 2001; 45:1721-29

### Antibiotika-Umsätze in Europa – grosse Unterschiede

Ein Faktor, der verantwortlich ist für die zunehmende antimikrobielle Resistenz gegen Antibiotika, ist sicherlich der unkritische umfangreiche Einsatz dieser Substanzen. Eine schwedische Infektiologen-Gruppe hat aus den Daten der Jahre 1993 und 1997 vom Institut für medizinische Statistik (IMS) in Großbritannien Daten zum Antibiotikagebrauch in 13 der 15 europäischen Unionsstaaten analysiert. Zusätzlich wurden Daten aus Schweden und Dänemark von den jeweiligen nationalen Institutionen recherchiert. Da die Datenlage für den Gebrauch von Antibiotika in Krankenhäusern unzureichend war, basierte die endgültige Auswertung nur auf Umsatzzahlen im ambulanten Bereich. Um zu einem Vergleich zwischen den einzelnen Ländern zu kommen, wurde eine sogenannte definierte tägliche Dosis eines Antibiotikums (DDD) für die Berechnungen verwendet. Im Jahre 1997 ergaben sich erstaunliche Unterschiede bezüglich

## Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (41)

### Komplizierter Harnwegsinfekt

**Kasuistik:** Eine 72 Jahre alte Patientin klagt über deutliche Schmerzen im rechten Nierenlager, fiebrige Temperaturen bis 39°C, Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit und Übelkeit. Schmerzen beim Urinlassen werden nicht berichtet, der Stuhlgang war unauffällig, besondere Reiseaktivitäten oder Auffälligkeiten in der familiären und beruflichen Umgebung werden nicht angegeben.

Die körperliche Untersuchung ergibt einen deutlichen Klopf- und Druckschmerz im Bereich des rechten Nierenlagers, die Körpertemperatur wird erhöht mit 38°C axillär gemessen, die Herzfrequenz liegt um 96 pro Minute, der Blutdruck beträgt 150/90 mmHg.

**Diagnose:** Aus der Anamnese der Patientin ist bekannt, dass sie an rezidivierenden Nierensteinen mit Ablagerung kleiner Konkrementen in den Nierenkelchen seit vielen Jahren leidet. Eine Lithotripsie vor zwei Jahren war nur partiell erfolgreich, geringe Steinreste in den Kelchsystemen konnten nicht entfernt werden. Seit dieser Zeit treten immer wieder Pyelonephritiden auf, die einer wiederholten Antibiotikabehandlung bedurften. Im sofort untersuchten Urinsediment wird eine deutliche Leukozyturie, mäßige Erythrozyturie und auch eine geringe Proteinurie nachgewiesen. Da es sich um eine komplizierte Harnwegsinfektion mit wiederholten Rezidiven handelt, wird Urin zur bakteriologischen Untersuchung mittels Mittelstrahlurin abgenommen.

**Pathogenese:** Die Mehrzahl der Patienten mit komplizierten Infektionen der oberen Harnwege bei Konkrementbildung in den Nieren sind ältere Frauen. Dominierende Erreger bei derartigen Infektionen sind *Proteus mirabilis*, *E. coli* und auch häufig in Mischinfektionen Enterokokken. Auch bei dieser Patientin ergab sich eine signifikante Keimzahl von 10<sup>6</sup> *Proteus mirabilis* pro ml Urin, mit Resistenz gegen Co-trimoxazol (COTRIM RATIO u.a.), aber guter Empfindlichkeit gegenüber Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.).

**Therapie:** Komplizierte Harnwegsinfektionen sollten prinzipiell nur auf der Basis einer Resistenzbestimmung behandelt werden. In kontrollierten Studien haben sich Co-trimoxazol und/oder Fluorchinolone bei nachgewiesener Sensibilität als wirksamer herausgestellt als Beta-Laktam-Antibiotika. Wichtig ist dabei, dass ausreichende Gewebespiegel im Nierenparenchym erreicht werden. Im vorliegenden Fall wird daher eine Behandlung mit 2 x 500 mg Ciprofloxacin über zwei Wochen eingeleitet. Längere Behandlungsperioden über drei oder vier Wochen haben in kontrollierten Studien keine verbesserten Ergebnisse erbracht.

der DDD per tausend Einwohner in den jeweiligen Ländern: Frankreich (36,5), Spanien (32,4), Portugal (28,8) und Belgien (26,7) wiesen die höchsten Umsatzzahlen auf, während die Niederlande (8,9), Dänemark (11,3), Schweden (13,5) sowie Deutschland (13,8) die niedrigsten Antibiotika-Verschreibungen aufwiesen. In elf der 15 untersuchten Länder waren Breitpektrum-Penicilline die häufigsten eingesetzten Antibiotika; hierbei gab es allerdings erhebliche Variationen zwischen 56% in Spanien und 20% in Deutschland bezogen auf den Gesamtumsatz. In Finnland wiederum waren die Tetrazykline mit 28% die am häufigsten verschriebene Antibiotika-Gruppe, in Österreich die Makrolide mit 26% und in Dänemark sowie Schweden wurden Schmalspektrum-Penicilline in 40% bzw. 36% eingesetzt. Die DDD per tausend Einwohner bezogen auf alle Beta-Laktam-Antibiotika (Penicilline und Cephalosporine) lag sechsmal höher in Frankreich (23,0) im Vergleich zu den Niederlanden mit 3,6.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Unterschiede bezüglich des Antibiotika-Verbrauchs in den Behandlungen von ambulanten Patienten in den verschiedenen europäischen Ländern sind eindrucksvoll. Es ist unwahrscheinlich, dass diese beträchtlichen Unterschiede durch differierende Häufigkeitsverteilungen von bakteriellen Infektionen zu erklären sind. Neben dem unterschiedlichen Verhalten von Ärzten und Patienten in den einzelnen Ländern könnten auch historische Entwicklungen, kulturelle und soziale Faktoren sowie auch Unterschiede in den jeweiligen Gesundheitssystemen einflussreiche Faktoren darstellen. Auf europäischer Ebene sollten Forschungsanstrengungen stimuliert werden, um zu einem gemeinsamen, eher zurückhaltenden und rationaleren Einsatz von Antibiotika zu gelangen.

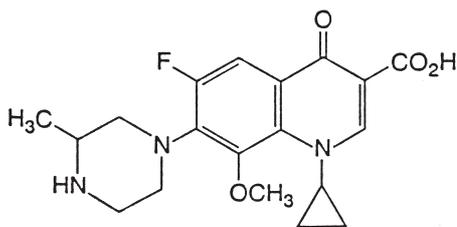
CARS, O. et al.  
Lancet 2001; 357: 1851-53

# Neueinführungen

## Gatifloxacin – Zuwachs bei den Chinolonen

Die Entwicklung der Fluorchinolone war in den vergangenen Jahren von einigen Rückschlägen geprägt – etliche Substanzen aus dieser Gruppe wurden kurz nach der Einführung aus toxikologischen Gründen wieder vom Markt genommen oder die klinische Prüfung wurde kurz vor der Einführung gestoppt. Andererseits konnten sich auch einige neue Chinolone, wie Levofloxacin (TAVANIC) oder Moxifloxacin (AVALOX), behaupten und verzeichnen heute eine zunehmende Verwendung bei Infektionen der Atem- oder der Harnwege. Die Arzneimittelgruppe der Chinolone wird jetzt durch Gatifloxacin (BONOQ) erweitert.<sup>1</sup> Dieses Derivat ist in den USA bereits seit über einem Jahr im Handel, so dass sich die Vor- und Nachteile des neuen Arzneimittels auf der Basis der internationalen Erfahrungen recht gut abschätzen lassen. Im Gegensatz zur Marktlage in den USA steht das neue Arzneimittel bei uns leider vorerst nicht zur intravenösen Therapie zur Verfügung, obwohl durchaus Indikationen für eine intravenöse Anwendung bestehen.

Der Blick auf die chemische Struktur zeigt eine weitgehende Übereinstimmung mit Moxifloxacin – nur der Substituent in Position 7 ist unterschiedlich. Da die Substanzen auch in ihren antimikrobiellen und pharmakologischen Eigenschaften Ähnlichkeiten aufweisen, werden beide in die Gruppe 4 nach PEG eingeordnet (Einteilung nach PEG, s. ZCT 1998; 19:27-28 oder [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)).



Gatifloxacin

### Antibakterielle Aktivität

Die antibakterielle Aktivität von Gatifloxacin richtet sich gegen ein breites Spektrum von grampositiven, gramnegativen, anaeroben und atypischen Erregern. Staphylokokken und Streptokokken werden in vitro durch eine Konzentration von <math><0,5\text{ mg/l}</math> gehemmt. Auch andere, klinisch wichtige Erreger von Infektionen der Atemwege, wie *H. influenzae*, Legionellen, Chlamydien und Mykoplasmen, sind hoch empfindlich gegen Gatifloxacin.<sup>1,2,3</sup>

### Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Gatifloxacin rasch und vollständig resorbiert. Nach der Einnahme von 400 mg einmal täglich liegen die

maximalen Spiegel bei etwa 4 mg/l und die Talspiegel bei 0,4 mg/l. Die Proteinbindung ist mit 20% relativ niedrig, die Gewebegängigkeit gut; das Verteilungsvolumen wurde mit 1,5 bis 2,0 l/kg berechnet. Gatifloxacin wird mit einer Eliminationshalbwertszeit von etwa 7 Stunden überwiegend (>70%) unverändert renal eliminiert. In diesem Punkt besteht also ein deutlicher Unterschied zu Moxifloxacin, das überwiegend hepatisch metabolisiert und eliminiert wird.<sup>4,5,6,7</sup>

Bei renaler Insuffizienz (Kreatinin-Clearance <math><40\text{ ml/min}</math>) oder bei Patienten mit Hämodialyse bzw. CAPD soll nach Gabe einer regulären Initialdosis von 400 mg die Dosis auf 200 mg pro Tag reduziert werden.

### Klinische Wirksamkeit

In zahlreichen klinischen Studien wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Gatifloxacin untersucht. Dabei erwies sich das Chinolon als gleich bzw. besser wirksam wie die Vergleichssubstanzen. Dies gilt zum Beispiel für Infektionen der Atemwege wie die ambulant erworbene Pneumonie, für die akute Exacerbation der chronischen Bronchitis oder für die Sinusitis [Vergleich mit Clarithromycin (KLACID) und Coamoxiclav (AUGMENTAN)]. Das renal eliminierte Gatifloxacin ist aber auch für Infektionen der Harnwege anwendbar [Vergleich mit Ciprofloxacin (CIPROBAY)]. Da sich auch hinsichtlich der Verträglichkeit bei einer Gesamtbetrachtung der unerwünschten Reaktionen keine signifikanten Unterschiede zu den anderen Antiinfektiva ergaben, kann Gatifloxacin als wirksam und verträglich eingestuft werden. Für Gatifloxacin spricht sicherlich das Patient-freundliche Einnahmeschema von einmal täglich einer Tablette zu 400 mg. Generell ist allerdings kritisch anzumerken, dass bei einem zunehmendem Gebrauch der Chinolone insgesamt im ambulanten Bereich mit einer zunehmend raschen Resistenzentwicklung gerechnet werden muß. Es ist also durchaus empfehlenswert, bei den genannten Indikationen weiterhin auch bewährte Therapeutika wie Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) oder Makrolide einzusetzen.

### Unerwünschte Wirkungen

Aus der bisherigen Erfahrung mit Chinolonen sind einige „Schwachstellen“ in der Verträglichkeit bekannt. Daher soll besonders betont werden, dass Gatifloxacin nach den bisherigen Erfahrungen als gut verträglich angesehen werden kann. Am häufigsten traten gastrointestinale Störungen auf, allergische Reaktionen sind selten. ZNS-Wirkungen wurden während der Therapie mit Gatifloxacin nicht in erhöhtem Maße beobachtet. Angesichts der umfangreichen Erfahrungen mit diesem Medikament seit über zwei Jahren in den USA ist bekannt, dass seltene, schwerwiegende unerwünschte Wirkungen (z. B. hepatotoxische oder kardiotoxische Reaktionen) offenbar nicht auftreten. Allerdings verursacht auch Gatifloxacin, ähnlich wie Moxifloxacin, eine im

Mittel zwar sehr geringe Verlängerung des QT-Intervalls, die aber bei Personen mit angeborener QT-Verlängerung oder bei gleichzeitiger Gabe von Antiarrhythmika wie Amiodaron (CORDAREX u. a.) einen Risikofaktor für Arrhythmien darstellen. Eine gleichzeitige Gabe von Antiarrhythmika sollte bei einer Therapie mit Chinolonen daher nicht erfolgen.<sup>1,6,7</sup>

### Interaktionen

Interaktionen durch Hemmung der hepatischen Monooxygenasen wurden bei Behandlung mit Gatifloxacin nicht beobachtet, insbesondere besteht damit keine Kontraindikation für eine gleichzeitige Gabe von Theophyllin (EUPHYLLIN u. a.; s. ZCT 2000; 21:47). Bei gleichzeitiger Gabe von Digoxin (LANICOR u. a.) und Gatifloxacin wurden – ähnlich wie unter Moxifloxacin – erhöhte Digoxinspiegel gemessen. Es bestand eine hohe individuelle Variabilität bei dieser Interaktion, doch waren bei einigen Personen die Digoxinspiegel verdoppelt, was angesichts der geringen therapeutischen Breite des Glykosids bedenklich erscheint. Beachtet werden muß auch die Interaktion mit mineralischen Antazida: mit mehrwertigen Metallen bilden alle Chinolone Chelatkomplexe, wodurch die Resorption erheblich eingeschränkt sein kann.<sup>6,7</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG: Gatifloxacin (BONOQ) ist ein neues Chinolon mit guter Aktivität gegen klinisch relevante Erreger von Infektionen der Atem- und der Harnwege. Es steht zur oralen Therapie dieser Infektionen zur Verfügung. Die Bioverfügbarkeit ist gut, die Substanz wird überwiegend unverändert renal eliminiert. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Gatifloxacin waren vergleichbar mit gebräuchlichen Antiinfektiva aus anderen Wirkstoffklassen.**

**HINWEIS: Diesen und weitere, mehr als 100 „Neueinführungsartikel“ der ZCT seit 1980 können Sie auch über unsere Seite im Internet unter [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) abrufen. Sie können dort direkte Verbindungen zu den meisten der von uns zitierten Originalarbeiten herstellen.**

1. PERRY, C.M. et al. *Drugs* 1999 58:683-696
2. SARAVOLATZ, L. et al. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 47:875-877
3. REINERT, R. R. et al. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 46: 854-855
4. LUBASCH, A. et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44: 2600-2603
5. NABER, C. K. et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45: 293-297
6. GRASELA, D. M. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31 (Suppl. 2): S51-S58
7. TEQUIN™, Bristol-Myers Squibb, Full Prescribing Information

## Chinolone zur Therapie von bakteriellen Hautinfektionen?

Bakterielle Infektionen der Haut, wie zum Beispiel Wundinfektionen, Impetigo oder Abszesse, stellen ein häufiges Problem in der Praxis des niedergelassenen Arztes dar. Staphylokokken und Streptokokken sind die häufigsten Verursacher dieser unkomplizierten Hautinfektionen. Neben der meist notwendigen chirurgischen Intervention werden auch  $\beta$ -Laktamantibiotika, wie zum Beispiel Coamoxiclav (AUGMENTAN) oder Oralcephalosporine, angewandt. Alternativ kommen – etwa bei Patienten mit Penicillinallergie – Makrolide in Frage, doch ist deren Wirksamkeit bei Hautinfektionen nicht überzeugend und Makrolid-resistente Stämme nehmen zu. Eine weitere therapeutische Option besteht in der Behandlung mit neueren Chinolonen (Gruppen III und IV nach PEG), deren Aktivität gegen grampositive Bakterien im Vergleich zu den älteren Chinolonen erhöht ist. Ausreichende Informationen über die Therapie mit diesen Antiinfektiva liegen aber noch nicht vor.

In einer umfangreichen Doppelblindstudie an mehr als 400 Patienten mit unkomplizierten Hautinfektionen wurden daher in den USA die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Levofloxacin (TAVANIC, 1 x tgl. 500 mg) mit der von Gatifloxacin (BONOQ, 1 x tgl. 400 mg) verglichen. In beiden Gruppen wurden etwa 90% der Patienten als „geheilt“ nach klinischen Kriterien angesehen; die Rate der bakteriellen Eradikation war mit 92% in beiden Gruppen gleich. Auch hinsichtlich der Verträglichkeit gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Chinolonen. Übelkeit war mit 8% in beiden Gruppen das häufigste Symptom, ZNS-Reaktionen, wie Kopfschmerzen oder Schwindel, waren seltener. Als vorteilhaft im Vergleich zu den sonst üblichen Antibiotika, ist für beide Präparate die Möglichkeit der „Einmal-täglich-Gabe“ anzusehen. Weitere Studien mit Chinolonen im direkten Vergleich zu Antibiotika aus anderen Wirkstoffgruppen sind jedoch notwendig, um die Position der neueren Chinolone bei dieser Indikation besser definieren zu können.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Bei unkomplizierten Hautinfektionen wurden die Chinolone Levofloxacin (TAVANIC) und Gatifloxacin (BONOQ) mit gutem Erfolg angewandt. Unterschiede zwischen den Präparaten ergaben sich nicht. Diese Chinolone stellen damit eine interessante Alternative zur Standardtherapie mit  $\beta$ -Laktamantibiotika dar, wenn chirurgische Maßnahmen nicht ausreichend sind oder nicht in Frage kommen.

TARSHIS, G. A. et al.  
Antimicrob. Agents Chemother. 2001; 45:2358-2362

**ANMERKUNG DER REDAKTION:** Bei einer Interpretation der Ergebnisse aus dieser Studie sollte bedacht werden, dass Patienten mit komplizierten Hautinfektionen nicht untersucht wurden. Auch die Notwendigkeit zur chirurgischen Intervention war ein Ausschlusskriterium. Des weiteren soll darauf hingewiesen werden, dass die älteren Chinolone (Gruppen I und II nach PEG) deutlich schwächer gegen die relevanten Erreger wirken. Die Ergebnisse können daher keinesfalls als generell gültig für die gesamte Arzneimittelgruppe angesehen werden. Eine aktualisierte Zuordnung der Chinolone zu den PEG-Gruppen wird auf unserer Internetseite unter [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) angeboten.

## Lopinavir / Ritonavir – Protease-Inhibitor mit Metabolisierungsschutz

Die Entwicklung der Protease-Inhibitoren hat die Therapie der HIV-Infektion entscheidend verändert. Durch die Kombinationstherapie aus Hemmstoffen der viralen Protease und Inhibitoren der reversen Transkriptase konnte die Letalität der Erkrankung deutlich gesenkt werden. Inzwischen stehen eine Reihe von Protease-Inhibitoren zur Verfügung, mit Lopinavir (KALETRA) wird das Angebot nochmals erweitert.

### Antivirale Aktivität

Lopinavir zeichnet sich durch eine hohe Spezifität für die HIV-1-Protease aus. In vitro wird eine deutliche Hemmung der Proteaseaktivität bereits bei Konzentrationen von weniger als 1 nmol/l erreicht; die zur Hemmung der Viren notwendigen Konzentrationen sind von den Versuchsbedingungen abhängig, liegen aber ebenfalls im nanomolaren Bereich. Wie mit anderen Protease-Inhibitoren lassen sich auch mit Lopinavir resistente Viren in vitro selektieren. Dabei besteht eine Kreuzresistenz vor allem mit Ritonavir und Indinavir (CRIXIVAN), sie ist weniger ausgeprägt mit anderen Wirkstoffen dieser Gruppe.

### Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Substanz wird im menschlichen Organismus durch hepatische Monooxygenasen (z. B. CYP3A4) so rasch metabolisiert, dass bei alleiniger Gabe keine ausreichenden Konzentrationen erzielt werden. Daher wird der Wirkstoff nur in fixer Kombination mit Ritonavir (NORVIR), einem potenten Inhibitor der metabolisierenden Enzyme verabreicht. Die in dem Kombinationspräparat gewählte Dosis von Ritonavir (100 mg) ist nicht ausreichend zur Hemmung von HIV, führt aber durch Hemmung des Metabolismus zu einem deutlichen Anstieg der Lopinavir-Spiegel. Mehrfachgaben von 2 mal täglich Lopinavir / Ritonavir in einer Dosierung von 400/100 mg führten zu Lopinavir-Spitzenkonzentrationen von 9,6

$\pm 4,4$  mg/l im Plasma, die etwa 4 Stunden nach der Einnahme erreicht wurden. Die durchschnittlichen Talkonzentrationen lagen bei  $5,5 \pm 4$  mg/l. Die hohen Standardabweichungen der Mittelwerte deuten auf die ausgeprägte individuelle Variabilität der Konzentrationen hin. Da die Bioverfügbarkeit auch von dem Fettgehalt der Nahrung abhängig ist, bestehen weitere Möglichkeiten für variable Resorptionsverhältnisse; es wird empfohlen, das Arzneimittel zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen.

### Klinische Wirksamkeit

Die therapeutischen Wirkungen in Kombination mit anderen antiretroviralen Chemotherapeutika entsprechen im wesentlichen den Erfahrungen mit anderen Protease-Inhibitoren. Bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten war die suppressive Wirkung auf die HIV-Replikation nach fast einjähriger Behandlung signifikant höher als bei Gabe von Indinavir (jeweils in Kombination mit anderen Substanzen). Auch bei vorbehandelten Patienten wurden günstige klinische Ergebnisse berichtet. Die abschließende Beurteilung der klinischen Resultate ist derzeit aber noch nicht möglich, da einige Studien noch nicht abgeschlossen sind und erst die Erfahrungen bei einem Einsatz unter „Alltagsbedingungen“ abgewartet werden müssen.

### Unerwünschte Wirkungen

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen gehören Diarrhö und andere gastrointestinale Störungen. Selten traten ZNS- oder Hautreaktionen auf. Die Konzentrationen an Cholesterin und Triglyzeriden können erhöht sein. Fälle von Pankreatitis wurden berichtet, bei Auftreten von Übelkeit, Erbrechen und Oberbauchbeschwerden muss daher die Behandlung abgebrochen werden.

### Interaktionen

Beide Wirkstoffe in dem Präparat KALETRA sind Hemmstoffe der Cytochrom P450 Isoform CYP3A. Das Medikament darf daher nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden, deren Metabolismus von diesem Enzym abhängt und bei denen durch erhöhte Plasmakonzentrationen mit schweren oder lebensbedrohlichen Situationen zu rechnen ist. Dazu gehören einige Benzodiazepine, Antiarrhythmika, Mutterkornalkaloide und zahlreiche andere Wirkstoffe. Hinsichtlich des Risikos für Arzneimittel-Interaktionen besteht also eine ähnliche Situation wie für andere Protease-Inhibitoren. (Siehe ZCT 2000; 21: 39 oder [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de))

**ZUSAMMENFASSUNG:** Lopinavir/Ritonavir (KALETRA) ist ein neuer Protease-Inhibitor; nur in der Kombination mit Ritonavir ist die Bioverfügbarkeit von Lopinavir ausreichend. Die therapeutischen Wirkungen in Kombination mit anderen antiretroviralen Chemotherapeutika entsprechen weitgehend den Erfahrun-

**gen mit anderen Protease-Inhibitoren. Das Kombinationspräparat wurde insgesamt offenbar recht gut vertragen, Diarrhöen waren relativ häufig. Interaktionen mit anderen Arzneimitteln müssen beachtet werden.**

HURST, M. und FAULDS, D.  
Drugs 2000; 60:1371-1379

Fachinformation KALETRA, März 2001, ABBOTT Laboratories, UK

## Therapiedauer

### Kurz- oder Langzeittherapie des Harnwegsinfektes bei Kindern?

Im Erwachsenenalter werden unkomplizierte Infektionen der unteren Harnwege sehr erfolgreich mit einer Kurzzeittherapie über ein bis maximal vier Tage behandelt. Dieser therapeutische Ansatz ist im Kindesalter umstritten, da viele der kindlichen Patienten anatomische Veränderungen oder auch einen Reflux aufweisen, was nicht immer gleich ersichtlich ist. Aussagefähige Studien zu diesem Problem sind nicht verfügbar. In einer Medline-Recherche fanden die Autoren eines Übersichtsartikels 22 Publikationen, in denen die Einmaldosierung oder maximal Vier-Tages-Therapie mit einer fünf Tage dauernden Behandlung bei Kindern im Lebensalter unter 18 Jahren verglichen wurde. Sämtliche Studien beinhalteten eine adäquate bakteriologische Kultur, eine Nachverfolgung der Patienten und auch den Versuch, zwischen einer unteren und oberen Harnwegsinfektion zu unterscheiden. Insgesamt umfassten diese Studien 1279 Kinder. Die Ergebnisse der Metaanalyse sprachen eindeutig für eine längere Therapiedauer, die eine etwa 6% höhere Erfolgsrate aufwies. Dieses bedeutete einen zusätzlichen Misserfolg in der Behandlung von jeweils 16 Kindern, die eine

Einmal- oder Kurzzeittherapie erhalten hatten, im Vergleich zu einer länger dauernden Behandlungsphase. Diese Differenzen waren in Subgruppen noch deutlicher nachweisbar. Kinder mit einer Einmaldosis Amoxicillin schnitten am schlechtesten ab, während eine dreitägige Therapie mit Cotrimoxazol (COTRIM RATIO u.a.) nicht wesentlich schlechter abschnitt als eine Fünftages-Therapie.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Harnwegsinfekten im Kindesalter sollte eine mindestens fünftägige Antibiotikatherapie durchgeführt werden.**

TRAN, D. et al.  
J. Pediatr. 2001; 139: 93-99

### Sieben Tage Antibiotikatherapie ausreichend für Beatmungspneumonien?

Die Dauer einer antibiotischen Behandlung auf der Intensivstation wird kontrovers diskutiert und überzeugende Daten zur Klärung dieser Frage liegen nicht vor. In einer Industrie- und CDC- unterstützten Studie wurde versucht, die Beatmungspneumonie bei Intensivpatienten mit einem zeitlich begrenzten siebentägigen Antibiotika-Behandlungsregime zu beseitigen. Eine auf diesem Gebiet sehr erfahrene nordamerikanische Arbeitsgruppe behandelte prospektiv über zehn Monate 102 Patienten mit einer Beatmungspneumonie, um diese Kurzzeittherapie zu untersuchen. Die ersten 50 Patienten erhielten Antibiotika in der gewohnten Form von ihren behandelnden Ärzten, die nächsten 52 Patienten wurden initial mit einer breiten Antibiotikabehandlung versorgt, um alle dominierenden Erreger der Intensivstation primär zu erfassen. Diese Breitspektrum-Therapie wurde nach 24-48 Stunden auf der Basis der mikrobiologischen Ergebnisse eingeeignet und danach nur für sieben Tage

weiter fortgesetzt, sofern keine deutlichen Infektionszeichen persistierten. Während der zweiten Studienhälfte erhielten die Patienten signifikant kürzer Antibiotika (8,6 versus 14,8 Tage) und die Breitspektrumtherapie wurde bei 51 der 52 Patienten in den ersten 48 Stunden erheblich eingeeignet. Die beiden untersuchten Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich der Letalität oder der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation oder im Krankenhaus. Allerdings entwickelten die Patienten in der Behandlungsgruppe mit kürzerer Antibiotikagabe signifikant seltener eine zweite Beatmungspneumonie (7,7% versus 24%).

**FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser Pilotstudie wurden Patienten mit Bakteriämien und Neutropenien ausgeschlossen. Dennoch sollten die erstaunlichen Ergebnisse mit der relativ kurzzeitigen Antibiotikatherapie Anlass sein, umfangreichere prospektive randomisierte Studien zu diesem Problem durchzuführen.**

IBRAHIM, E. H. et al.  
Crit. Care Med. 2001; 29:1109-15

## Penicilline zur parentalen Therapie

*„Wenn mein Geist nicht in einem wahrhaft aufnahmebereiten Stadium gewesen wäre, hätte ich der Schale keine Beachtung geschenkt. Ich hätte ja in einer schlechten Laune sein können; mein Verstand hätte von einer jungen Frau angefüllt sein können, oder ich hätte unter der Nachwirkung einer zu schweren Mahlzeit stehen können, oder ich hätte zu träge sein können, es zu merken oder etwas zu unternehmen...“  
(Flemings Kommentar zu seiner epochalen Beobachtung).*

### Penicilline zur parenteralen Applikation

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

	Generischer Name (Beispiel)	Handelsname (Beispiel)	Hersteller
	<b>Penicillin G (=Benzylpenicillin)*</b>	<b>Penicillin „Grünenthal“</b>	<b>Grünenthal</b>
	<b>Oxacillin</b>	<b>STAPENOR</b>	<b>Infectopharm</b>
	<b>Flucloxacillin</b>	<b>STAPHYLEX</b>	<b>GlaxoSmith Kline</b>
	<b>Ampicillin</b>	<b>BINOTAL</b>	<b>Grünenthal</b>
	<b>Ampicillin / Sulbactam</b>	<b>UNACID</b>	<b>Pfizer</b>
	<b>Amoxicillin / Clavulansäure</b>	<b>AUGMENTAN</b>	<b>GlaxoSmith Kline</b>
	<b>Oxacillin / Mezlocillin</b>	<b>OPTOCILLIN</b>	<b>Bayer Vital</b>
	<b>Flucloxacillin / Amoxicillin</b>	<b>FLANAMOX</b>	<b>Wolff</b>
adH	Carbenicillin	ANABACTYL	Beecham
adH	Ticarcillin	AERUGIPEN	Beecham
adH	Ticarcillin / Clavulansäure	BETABACTYL	Beecham
adH	Temocillin	TEMOPEN	Beecham
	<b>Mezlocillin</b>	<b>BAYPEN</b>	<b>Bayer Vital</b>
adH	Azlocillin	SECUROPEN	Bayer
adH	Apalcillin	LUMOTA	Thomae
	<b>Piperacillin</b>	<b>PIPRIL</b>	<b>Lederle/Wyeth</b>
	<b>Piperacillin / Tazobactam</b>	<b>TAZOBAC</b>	<b>Lederle/Wyeth</b>

\* Zusätzlich sind Depotformen von Penicillin G zur intramuskulären Injektion im Handel.

adH = aus dem Handel

**Penicilline zur parenteralen Therapie**

Die Entdeckung des Penicillins durch Alexander Fleming Ende der zwanziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts markiert den Beginn der Antibiotikaära. Am Anfang stand die Beobachtung und richtige Interpretation der Hemmung von *S. aureus* auf einer durch Schimmelpilze befallenen Agarplatte (s. Zitat oben). Nachdem es Jahrzehnte später gelungen war, aus der 6-Aminopenicillansäure Penicilline halbsynthetisch herzustellen, sind viele tausend Varianten der Grundstruktur geprüft worden. Wenn man andere  $\beta$ -Laktamantibiotika, wie Cephalosporine, Monobactame oder Carbapeneme, mitberücksichtigt, lässt sich feststellen, dass kein zweites Arzneimittel zu so zahlreichen Derivaten geführt hat, die zur gleichen Zeit im Handel sind. Da aber „die Mikroben immer das letzte Wort haben“ (Zitat, L. Pasteur), muss den Veränderungen der Resistenzlage stets das Arsenal an wirksamen Antibiotika angepasst werden. Das geschieht durch kontinuierliche Neueinführungen von Antiinfektiva, aber auch durch die Rücknahme von Antibiotika, wenn diese in einem veränderten Umfeld nicht mehr als adäquat anzusehen sind. Nach der aktuellen Marktübersicht bei den Cephalosporinen, die wir in einer früheren Ausgabe der „Zeitschrift für Chemotherapie“ vorgestellt hatten (s. ZCT 2001; 22: 20-21), veröffentlichen wir nun eine aktuelle Liste der zur Zeit in Deutschland verfügbaren Penicilline zur parenteralen Therapie. Der Vertrieb einiger Penicilline, die seit Jahrzehnten im Gebrauch waren, wurde eingestellt, wie der Tabelle auf S. 38 entnommen werden kann. Das betrifft vor allem die sogenannten Carboxy-Penicilline aber auch einige Acylamino-Penicilline. Angesichts der kontinuierlichen Weiterentwicklung der Carbapeneme, der Chinolone, aber auch ganz neuer Gruppen von Antiinfektiva lässt sich voraussehen, dass weitere Penicillin-Präparate aus dieser Liste in den nächsten Jahren vom Markt genommen werden. Die Kombinationspräparate aus Amoxicillin oder Mezlocillin mit einem Staphylokokken-Penicillin (z.B. OPTOCILLIN oder FLANAMOX) sind sicherlich entbehrlich.

Diesen Artikel können Sie auch über unsere Seite im Internet unter [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) abrufen. Wir werden die entsprechenden Tabellen kontinuierlich aktualisieren.

**Interaktionen (11)**

**Metronidazol – Interaktion mit Alkohol beachten?**

Metronidazol (CLONT u. a.) wurde bereits vor mehr als 4 Jahrzehnten zur Behandlung der Trichomoniasis entwickelt. Heute wird es darüber hinaus routinemäßig bei Infektionen durch anaerobe Bakterien angewandt. Im Laufe der jahrzehntelangen Anwendung des Arzneimittels sind einige Interaktionen mit anderen Arzneistoffen aufgefallen, die bei der Therapie mit Metronidazol berücksichtigt werden müssen. Es soll jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Datenlage nicht mit einem heute entwickelten Arzneimittel verglichen werden kann – so wurden insbesondere keine systematischen Studien zur Frage möglicher Wechselwirkungen durchgeführt. Die Erkenntnisse beruhen weitgehend auf Fallberichten. Der Mechanismus der Interaktionen mit oralen Antikoagulantien und mit Lithiumpräparaten ist nicht geklärt.

Zu den am längsten bekannten Interaktionen gehört die Wechselwirkung mit Alkohol. Nach gängiger Lehrbuchmeinung führt Metronidazol – ähnlich wie das Medikament Disulfiram (ANTABUS) – zu einem Block des Ethanolabbaus, woraus eine Anreicherung von Acetaldehyd resultiert. Die toxischen Wirkungen dieses Intermediärproduktes sind wahrscheinlich für die beobachtete „Flush-Symptomatik“ verantwortlich (Hautrötungen im Bereich des Kopfes und Nackens), sowie für weitere Symptome, wie Übelkeit und Erbrechen. Die Interaktion mit Alkohol wurde sogar nach intravaginaler Anwendung des Wirkstoffs beschrieben und schon mit plötzlichen Todesfällen in Zusammenhang gebracht.<sup>1</sup> Neuere Arbeiten stellen dennoch viele dieser Berichte in Frage und verweisen

darauf, dass in den ursprünglichen Mitteilungen zu Beginn der sechziger Jahren die Ansicht geäußert wurde, Metronidazol sei für die Therapie der Alkoholkrankheit geeignet. Es kann vermutet werden, dass die Interpretation der Fallberichte daher nicht mit der notwendigen Objektivität erfolgte. Die Datenlage ist demnach keinesfalls so eindeutig, wie allgemein angenommen wird.<sup>2</sup> Es ist bemerkenswert, dass selbst bei einer derart „berühmten“ Arzneimittelwechselwirkung, die Datenlage als unzureichend bezeichnet werden muss. Aus Sicherheitsgründen wird dennoch nach wie vor empfohlen, auf den Genuss alkoholischer Getränke während einer Behandlung mit Metronidazol zu verzichten.

1. CINA, S. J. et al. Am. J. Forensic. Med. Pathol. 1996; 17:343-346  
 2. WILLIAMS, C. S. und WOODCOCK, K. R. Ann. Pharmacother. 2000; 34:255-257

Die untenstehende Interaktionstabelle und andere Informationen zur antimikrobiellen Chemotherapie sind auch über unsere Seite im Internet unter [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) abrufbar.

**Resistenz**

**Streptokokken-Resistenz in Spanien: Anstieg korreliert mit Makrolidgebrauch**

Ein bedeutsamer Faktor in der zunehmenden bakteriellen Resistenz ist häufig ein zu einseitiger Gebrauch von Antibiotika im ambulanten Bereich. Entsprechende Zusammenhänge wurden bei Makrolidantibiotika schon in einigen Ländern beschrieben. In Spanien wurde dieser Zusammenhang erneut von einer sehr erfahrenen Arbeitsgruppe in Madrid für die Jahre 1986 bis 1998 analysiert. Die Erythromycin (ERYTHROCIN u. a.)-Resistenz lag 1986 bei 1,1% und stieg bis 1993 auf 5,8% an. Danach wurde eine deutliche Zunahme der Resistenz auf 23% in 1995, 18% in 1996 und 29% in 1997 beobachtet. Der

**Interaktionen zwischen Metronidazol und anderen Medikamenten**

Metronidazol (A)	Andere Arzneimittel (B)	Interaktion bzw. Wirkung	Klin. Bedeutung
	Alkohol	↓ Metabolismus von B Antabus-Effekt („Flush-Symptomatik“)	+
	Antikoagulantien (orale)	↑ Wirkung von B	++
	Astemizol	↓ Metabolismus von B; QT-Verlängerung	+
	Barbiturate	↑ Metabolismus von A	+
	Carbamazepin	↓ Metabolismus von B	+
	Cimetidin	↓ Metabolismus von A, ↑ Spiegel von A	+
	Lithium-Präparate	↑ Lithiumspiegel (cave: Lithiumtoxizität)	++
	Phenobarbital	↑ Metabolismus von A	+
	Phenytoin	↑ Metabolismus von A	+
	Rifampicin	↑ Metabolismus von A	+
	Terfenadin	↓ Metabolismus von B; QT-Verlängerung	+

+ = wahrscheinlich klinisch relevant; ++ = sicher klinisch relevant  
 mod. nach Amsden, 2000; in Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed., Churchill Livingstone

Erythromycin-Verbrauch stieg bis 1991 an (1,09 DDD/1000 Einwohner/Tag), um dann bis 1997 wiederum abzufallen (0,69 DDD/1000 Einwohner/Tag). Erythromycin wurde seit 1989 allerdings ersetzt durch zweimal täglich verabreichte Makrolidantibiotika wie Clarithromycin (KLACID) und Roxithromycin (RULID). Seit 1993 wurde das einmal täglich einzunehmende Makrolidantibiotikum Azithromycin (ZITHROMAX) eingeführt und der Verbrauch stieg ebenfalls deutlich bis 1997 an. Der gesamte Verbrauch an Makroliden zeigte insgesamt eine sehr gute Korrelation zu dem Anstieg der Erythromycin-Resistenz. Auffällig war dabei der enge Zusammenhang zwischen der Zunahme von resistenten Stämmen und dem vermehrten Verbrauch der neueren Makrolidantibiotika.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die vorgelegte Analyse über zwölf Jahre deutet auf einen Zusammenhang zwischen dem ansteigenden Gebrauch von Makroliden und der Entwicklung einer Streptococcus pyogenes Resistenz in Spanien hin. Allerdings dürfte dieser Zusammenhang nur einen Faktor in der insgesamt sehr komplexen Resistenzproblematik darstellen.

GRANIZO, J. J. et al.

J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 46: 959-64

### Persistierende Resistenz trotz Sulfonamid-Restriktion

Zahlreiche Analysen haben versucht den Zusammenhang zwischen dem Umfang der Antibiotikaverordnung und der Resistenzentwicklung zu belegen. In England wurden seit 1995 die Indikationen für Co-Trimoxazol (COTRIM RATIO u. a.) erheblich eingengt, da beträchtliche Bedenken hinsichtlich der Sicherheit, Wirksamkeit und Resistenzentwicklung bestanden. Britische Autoren studierten, wie weit der ganz erheblich verminderte Gebrauch von Sulfonamiden sich auf die Resistenzsituation ausgewirkt hat. Zwischen 1991 und 1999 reduzierten sich die Sulfonamid-Verschreibungen bei Patienten von 320.000 Verordnungen pro Jahr auf 77.000. Insgesamt 360 E. coli-Stämme wurden 1991 hinsichtlich ihrer Resistenz analysiert und mit 359 Isolaten aus dem Jahr 1999 verglichen. Neben der Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen wurden auch zwei Resistenzgene (Sul I und Sul II) analysiert. Im Jahre 1991 fand sich eine Sulfonamid-Resistenz in 39,7% der E. coli-Stämme, die entsprechende Zahl betrug 46% im Jahre 1999. Die Resistenzquoten waren in beiden Jahren gleich häufig verteilt zwischen ambulanten und hospitalisierten Patienten. Die Sulfonamid-resistenten E. coli-Stämme wiesen auch häufiger Resistenzen gegenüber anderen Antibiotika auf. Die nachgewiesenen Sul II-Gene fanden sich vorwiegend auf grossen Plasmiden, die multiple Resistenz-Determinanten tragen können und leicht übertragbar waren.

### Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

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

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Trotz des erheblich rückläufigen Verbrauches von Sulfonamiden in dem untersuchten Zeitraum von 1991 und 1999 war eine Resistenzabnahme nicht zu beobachten. Eine Erklärung könnte darin liegen, dass die Sulfonamide unverändert und umfangreich im nicht-medizinischen Bereich, z. B. der Aquakultur und auch der Tierzucht eingesetzt werden; in England wurden 80 Tonnen von Co-Trimoxazol im Jahre 1998 für die Tierzucht verkauft.

BENNET, V. I. et al.  
Lancet 2001; 157: 1325-28

### Resistenz von Klebsiellen in Europa

Klebsiellen sind opportunistische Erreger, die zu schweren Infektionen wie Sepsis, Pneumonie, Harnwegs- und Weichteilinfektionen führen können. Typischerweise sind Klebsiellen-Infektionen nosokomial erworben und umfassen etwa 5-7% des Erregermaterials von Krankenhaus-Isolaten. Vom April 1997 bis zum Januar 1999 wurden 445 Klebsiella pneumoniae- und 238 Klebsiella oxytoca-Isolate von Patienten mit schweren nosokomialen Infektionen aus 23 europäischen Universitätskliniken in 13 unterschiedlichen Ländern untersucht. Sämtliche Stämme wurden in einem Labor in Utrecht auf der Basis der NCCLS-Kriterien analysiert. 7,2% der Klebsiella pneumoniae-Stämme und 3,4% der Klebsiella oxytoca-Stämme wiesen eine verminderte Ciprofloxacin (CIPROBAY)-Empfindlichkeit auf. Keiner der untersuchten Stämme war

resistent gegenüber Imipenem (ZIENAM). Kreuzresistenzen der Ciprofloxacin-resistenten Stämme bestanden in hohem Umfang gegenüber Piperacillin (PIPRIL), Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC), Ceftriaxon (ROCEPHIN), Ceftazidim (FORTUM), Amikacin (BIKLIN), Cotrimoxazol (BACTRIM u. a.) sowie Tetrazyklinen (div. Präparate). Insbesondere der enge Zusammenhang der Ciprofloxacin-resistenten Stämme zu einer Ceftazidim-Resistenz wies auf die Fähigkeit dieser Erreger hin, sogenannte ESBL-Betalaktamasen zu produzieren. Auf der Basis einer automatisierten Typisierung der Stämme zeigten sich sieben Ciprofloxacin-resistente Klone, die sich sowohl innerhalb wie auch zwischen den Krankenhäusern ausgebreitet hatten.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Insgesamt ist die Resistenz von Klebsiella pneumoniae und Klebsiella oxytoca, insbesondere gegenüber Ciprofloxacin (CIPROBAY), in Europa noch relativ niedrig. Bedenklich ist allerdings, dass sich offensichtlich einige resistente Stämme klonal ausbreiten können, was eine schnelle Resistenzausweitung in den nächsten Jahren bedeuten könnte. Unter den in Entwicklung befindlichen Fluorchinolonen war Sitafoxacin (in Deutschland nicht im Handel) gegen viele der Ciprofloxacin-resistenten Stämme noch wirksam.

BRISSE, S. et al.

Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis. 2000; 19: 64-68

## 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 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.