

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

März/April 2002 – 23. Jahrg.

Übersicht

Herpes genitalis Epidemiologie, Symptomatik

Der Herpes genitalis ist die häufigste venereische Erkrankung. Die primäre Infektion tritt vor allem beim Heranwachsenden und im jungen Erwachsenenalter auf. Am häufigsten wird sie durch das Herpes simplex Virus Typ 2 (HSV-2) verursacht. Eine Infektion durch das Herpes Virus Typ 1 (HSV-1) ist deutlich seltener. In der Regel verlaufen die Herpes genitalis-Infektionen, die durch HSV-1 verursacht werden, weniger schwer und neigen seltener zu Rückfällen. Die Primärinfektionen zeigen ein vielfältiges Erscheinungsbild; während bei immunkompetenten Patienten meist nur lokalisierter Haut- und Schleimhautbefall auftritt, kann es bei immunkomprimierten Patienten (Zytostatikatherapie, immunsuppressive Therapie, HIV-Infektionen) zu einer generalisierten Allgemeininfektion kommen. Nach einer Primärinfektion, die in den meisten Fällen subklinisch verläuft, persistiert das Virus lebenslang in seiner latenten Form in den Spinalganglien. Unter bestimmten Umständen (provozierende Faktoren, gestörte zelluläre Immunität) kann es zu einer Reaktivierung kommen.

Die Prävalenz von HSV-1 Antikörpern steigt mit dem Alter an und erreicht Werte von $\geq 88\%$ in der Altersklasse > 40 Jahren in der deutschen Bevölkerung. Im gleichen Kollektiv lag die HSV-2 Seroprävalenz bei $12,8\%$. Über 80% der HSV-2 seropositiv Getesteten zeigten eine Koinfektion mit HSV-1. Die HSV-2 Seroprävalenz war signifikant höher bei Frauen (15%) verglichen mit Männern ($10,5\%$). Eine deutlich höhere Prävalenz fand sich bei HIV-infizierten Personen, $91,1\%$ waren seropositiv für HSV-1 und $47,9\%$ für HSV-2. Deutlich höhere HSV-2 Seroprävalenzen finden sich in den USA mit im Mittel 30% . Bei weiblichen Prostituierten und männlichen Homosexuellen erreicht die HSV-2-Prävalenz sogar Werte von 75% bzw. 83% .

Für den weltweiten Anstieg von genitalen Herpes-Infektionen werden der hohe Prozentsatz an nicht diagnostizierten Fällen sowie die oftmals asymptomatischen oder subklinischen Verläufe verantwortlich gemacht.

In der Regel kommt es nach einer Inkubationszeit von zwei bis sieben Tagen zu Fieber, Lymphknotenschwellungen und gelegentlich auch zu dysurischen Beschwerden. Zumeist finden sich typische Läsionen (siehe Diagnostik) im Bereich der Geschlechtsorgane, häufig jedoch auch an atypischen Stellen wie an den Gesäßbacken oder der Analregion, so dass der Zusammenhang mit einer genitalen Herpes simplex-Infektion nicht erkannt wird. Bei AIDS-Patienten mit genitaler HSV-Infektion treten die Läsionen typischer Weise im Bereich des Penis, perianal oder als Proktitis auf. Rekurrende genitale HSV-Infektionen können gerade bei AIDS-Patienten

im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium sehr schwer verlaufen.

Bei Patientinnen mit einem Cervix-Karzinom finden sich in etwa 80% der Fälle hohe HSV-2 Antikörper, so dass ein Zusammenhang zwischen der Infektion und der Karzinomentstehung diskutiert wird.

Ein weiteres Problem der asymptomatischen Infektionen ist die mögliche neonatale Übertragung. Die Inzidenz der neonatalen Infektionen schwankt zwischen $1/200$ bis $1/5000$ Geburten in den USA, $1/15000$ Neugeborene in Frankreich und $1/33000$ in Großbritannien. Dabei scheint

Inhalt

2/2002

Übersicht	Seite 9–11
– Herpes genitalis	
– Valaciclovir – multiple Interaktionen	
Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (44)	Seite 11
– Akute Prostatitis	
Neueinführungen	Seite 11–12
– Artemether / Lumefantrin	
Helicobacter pylori	Seite 12–13
– Kurzzeittherapie möglich?	
– Ulkusrisiko nach Antirheumatika?	
Sepsis	Seite 13–14
– Staphylokokken-Sepsis	
– Verbesserte Therapie und Prävention möglich?	
Infektionen bei alten Patienten	Seite 14
– Harnwegsinfektionen bei Frauen	
– Pneumonien	
Nebenwirkungen	Seite 14–15
– Minocyclin und Pseudotumor cerebri	
– Kontakturtikaria durch Amoxicillin	
Korrespondenz	Seite 15–16
– Penicillinallergie	
Vakzination	Seite 16
– Pneumokokken	
– Pertussis	

die Inzidenz direkt mit der Seroprävalenz von HSV-2 zu korrelieren. Neonatale Infektionen können erworben werden in utero, postnatal oder am häufigsten während des Geburtsvorganges. Das Risiko einer generalisierten Herpes-Infektion des Neugeborenen ist bei genitaler Primärinfektion der Mutter während der Schwangerschaft signifikant höher (30-50 %) als bei Schwangeren mit rekurrierenden Infektionen (3 %). Diese Tatsache unterstreicht die Wichtigkeit der antiviralen Prophylaxe in der späten Schwangerschaft bei Frauen mit anamnestisch bekannten genitalen HSV-Infektionen. Die kongenitale Herpes-Infektion verläuft fast immer symptomatisch (Hepatosplenomegalie, Ikterus, diffuse Blutungen, Krampfanfälle, Fieber). Unbehandelt liegt die Letalität bei über 60 %, viele Überlebende weisen Entwicklungsdefizite auf.

Diagnostik

Eine klinische Diagnose lässt sich ohne große Schwierigkeiten stellen, wenn zahlreiche charakteristische Bläschen auf erythematösem Grund zu sehen sind. Durch den direkten oder indirekten Nachweis von HSV aus den Bläschen lässt sich die klinische Diagnose bestätigen. Eine genaue Virusdifferenzierung (HSV-1, HSV-2, Varizella-Zoster Virus) gelingt allerdings nur mittels Immunfluoreszenztest, einer Virusisolierung aus Abstrichmaterialien in der Gewebekultur oder einer PCR-Untersuchung. Die PCR-Methode besitzt dabei die höchste Sensitivität. Auf Grund der hohen Durchsuchungsrate in der Bevölkerung kommt der Antikörpertiter-Bestimmung im Serum nur eine untergeordnete Rolle zu.

Therapie

Seit seiner Entwicklung vor ungefähr 20 Jahren ist das Nukleosid-Derivat Aciclovir (ZOVIRAX, ACIC u. a.) das Medikament der Wahl bei der Behandlung der genitalen Herpes simplex-Infektion (s. ZCT 1983; 4:28 oder www.zct-berlin.de). Aciclovir ist gut wirksam und verträglich. Allerdings muss es wegen seiner schlechten und variablen Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe (ca. 20 %) sowie der raschen Elimination fünfmal täglich verabreicht werden, was die Compliance verschlechtern kann. Die Halbwertszeit liegt bei 2-3 Stunden. Bei topischer Anwendung sind die Plasmaspiegel sehr niedrig und nicht messbar. Bei Herpes genitalis hat die lokale Anwendung keine sichere Wirkung, so dass sie höchstens als unterstützende Maßnahme einzusetzen ist. Eine Weiterentwicklung mit verbesserter Bioverfügbarkeit (54 %) stellt Valaciclovir (VALTRESX) dar (siehe ZCT 1996; 17: 4-5 oder www.zct-berlin.de). Als Valylester von Aciclovir ist Valaciclovir ein oral wirksames Prodrug. Auf Grund der höheren Bioverfügbarkeit ist eine zweimal tägliche Gabe ausreichend. Eine Alternative ist noch Famciclovir (FAMVIR), ein Prodrug von Penciclovir. Die orale Bioverfügbarkeit von Famciclovir liegt bei 77 %. Nach der Resorption wird es fast vollständig zu

Penciclovir umgewandelt, die Halbwertszeit beträgt etwa zwei Stunden. Eine dreimal tägliche Dosierung ist ausreichend.

Die orale Gabe von Aciclovir, Famciclovir und Valaciclovir unterdrückt genitale Herpes-Infektionen bei Patienten mit häufigen Rückfällen. Die tägliche Gabe von Aciclovir vermindert die Häufigkeit der Rückfälle um bis zu 80 %. Als einziges der drei genannten Medikamente kann Aciclovir oral und auch intravenös verabreicht werden, was gerade bei immunkompromitierten Patienten unter Umständen vorteilhaft ist. Die Prophylaxe mit Aciclovir bei Patienten mit Zytostatikatherapie oder bei Patienten nach Organtransplantation reduziert die symptomatischen HSV-Infektionen von etwa 70 % auf 5-20 %. Ähnliche Effekte wurden auch für Valaciclovir und Famciclovir beschrieben.

Im folgenden werden die verschiedenen Indikationen, Dosierungen und Therapiedauer zusammengefasst.

1. Erstinfektion:
 - Aciclovir: 200 mg p.o., 5 x täglich über 5-10 Tage oder
 - Valaciclovir: 1 g p.o., 2 x täglich über 5-10 Tage oder
 - Famciclovir: 250 mg p.o., 3 x täglich über 5-10 Tage
2. Rezidivinfektion:
 - Aciclovir: 400 mg p.o., 2 x täglich für 5 Tage oder
 - Valaciclovir: 500 mg p.o., 2 x täglich für 5 Tage oder
 - Famciclovir: 125-250 mg p.o., 2 x täglich für 5 Tage
3. Prophylaxe:
 - Aciclovir: 400 mg p.o., 2 x täglich oder
 - Valaciclovir: 500 mg p.o., 1 x täglich oder
 - Famciclovir: 250 mg p.o., 2 x täglich

Resistenzentwicklung

Die Resistenzentwicklung gegen Aciclovir ist von besonderer Bedeutung bei immunsupprimierten und AIDS-Patienten. Resistente Stämme sind bei diesen Patienten genauso infektiös wie die Wildtypen, so dass eine Zweitlinientherapie nötig ist. Foscarnet (FOSCAVIR, Dosierung: 40 mg/kg i.v., 3 x tägl.) war die erste Substanz, die bei Infektionen mit Aciclovir-resistenten HSV-Stämmen zum Einsatz kam. Ein weiteres Medikament, welches bei immunkompromitierten Patienten mit resistenten Herpes-Viren eingesetzt wird, ist Cidofovir (VISTIDE, Dosierung: 5 mg/kg i.v., 1 x wöchentlich). Es ist sowohl bei Aciclovir-resistenten als auch bei Foscarnet-resistenten HSV-Stämmen wirksam. Diese beiden Medikamente sollten auch gerade wegen eines nicht unerheblichen Nebenwirkungsspektrums nur der Behandlung von resistenten HSV-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten vorbehalten bleiben.

Trifluridin (TRIFLUMANN) ist eine weitere Substanz, die auf Grund ihres Wirkmechanismus eine gute Wirksamkeit bei Aciclovir-resistenten Stämmen zeigt. Wegen einer zu großen Toxizität ist eine systemische Anwendung jedoch nicht möglich, so dass diese Substanz nur für die lokale Therapie in Frage kommt.

Eine Resistenzentwicklung bei Patienten mit intaktem Immunsystem ist extrem selten. Eine japanische retrospektive Studie konnte zeigen, dass Aciclovir auch bei längerem Gebrauch nicht die Empfindlichkeit der HSV-Stämme beeinflusst.

Trotz der heute zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten kommt es stetig zu einer Zunahme der Prävalenz. Das liegt in erster Linie an den meist asymptomatischen oder subklinischen Infektionsverläufen. Die Gefahr einer neonatalen Infektion sowie der mögliche Zusammenhang zwischen genitalen Herpes-Infektionen und dem Auftreten von Cervix-Karzinomen zeigen die Notwendigkeit, Herpes-Infektionen besser zu diagnostizieren und zu behandeln, so dass die Infektionsausbreitung eingedämmt werden kann.

Die Entwicklung neuer Therapiestrategien verfolgt dabei drei Ansätze: 1. die Verbesserung der antiviralen Therapie einschließlich der Entwicklung neuer Wirkansätze, 2. die lokale Immuntherapie und 3. die Vakzination.

ZUSAMMENFASSUNG: Die Rate genitaler Herpes-Infektionen stieg in den letzten Jahren stetig an. Verantwortlich werden dafür die oftmals asymptomatischen und somit auch nicht diagnostizierten Verläufe gemacht. Therapeutisch stehen heute sowohl für die Therapie als auch für die Prophylaxe Aciclovir (ZOVIRAX u. a.), Valaciclovir (VALTRESX) und Famciclovir (FAMVIR) zur Verfügung. Bei Aciclovir-resistenten HSV-Stämmen, die fast nur bei immunsupprimierten Patienten vorkommen, kann der Einsatz von Foscarnet (FOSCAVIR) oder Cidofovir (VISTIDE) nötig werden. Auf Grund der hohen Durchsuchung der Bevölkerung erscheinen die Erfolgsaussichten, die Ausbreitung der HSV-Infektionen durch antivirale Chemotherapie oder Aufklärung zu erreichen, gering. Um die HSV-Infektionen kontrollieren zu können, ist eine wirksame Infektionsprävention nötig, die wahrscheinlich nur durch eine Vakzination möglich ist. Ein Durchbruch auf diesem Gebiet ist bis heute allerdings noch nicht geschafft.

SNOECK, R. und DE CLERCQ, E.
Curr. Opin. Infect. Dis. 2002; 15: 49-55

WUTZLER, P. et al.
J. Med. Virol. 2000; 61: 201-207

Valaciclovir – multiple Interaktionen mit anderen Medikamenten

Die Bioverfügbarkeit von Aciclovir (ZOVIRAX u. a.) nach oraler Gabe ist gering und sehr variabel. Eine deutliche Verbesserung dieses ungünstigen pharmakokinetischen Verhaltens wurde durch die Veresterung des Nucleosid-Analogons mit Valin erreicht. Aus dem Prodrug Valaciclovir (VALTREX) wird bei der Resorption Aciclovir freigesetzt; die Veresterung bewirkt eine drei- bis fünffach verbesserte Bioverfügbarkeit des Virustatikums. Aciclovir wird ganz überwiegend unverändert renal eliminiert, wobei tubulärsekretorische Vorgänge eine wichtige Rolle spielen.

Eine Beeinflussung der Pharmakokinetik von Valaciclovir und Aciclovir durch andere Arzneimittel ist über verschiedene Mechanismen möglich. Interaktionen mit Probenecid (PROBENECID WEIMER) sind seit 20 Jahren bekannt. In einer aktuellen Studie wurden die Wechselwirkungen zwischen Valaciclovir, Cimetidin (diverse Handelsnamen) und Probenecid bei 12 Probanden untersucht. Den Versuchspersonen wurde entweder 1 g Valaciclovir alleine oder zusammen mit 1 g Probenecid oder zusammen mit 0,8 g Cimetidin verabreicht. Darüber hinaus wurde die Kinetik von Valaciclovir/Aciclovir auch nach gleichzeitiger Gabe von Valaciclovir, Probenecid und Cimetidin untersucht.

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid und Cimetidin mit Valaciclovir erhöhte die Spitzenkonzentrationen (C_{max}) auf mehr als das Doppelte, die AUC-Werte waren sogar auf das Dreifache angestiegen (0,8 vs. 2,5 µM x h); auch die entsprechenden Werte für Aciclovir waren deutlich verändert (C_{max}: 23,8 vs. 30,6 µM; AUC-Werte: 69,5 vs. 121,9 µM x h). Bei alleiniger Gabe von Cimetidin oder Probenecid war eine Beeinflussung der Kinetik ebenfalls vorhanden, aber nicht so ausgeprägt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Gleichzeitig verabreichtes Probenecid (PROBENECID WEIMER) oder Cimetidin (div. Handelsnamen) kann die Pharmakokinetik von Aciclovir (ZOVIRAX u. a.) und Valaciclovir (VALTREX) deutlich beeinflussen. Dies geschieht wahrscheinlich sowohl bei der Absorption als auch bei der Elimination der Substanz. Bei den 12 untersuchten Probanden gab es keine Hinweise auf eine reduzierte Verträglichkeit des Virustatikums. Es wird daher angenommen, dass diese Interaktionen keine klinischen Konsequenzen mit Blick auf die Sicherheit einer Therapie mit Valaciclovir haben.

DeBONY, F. et al.
Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46:458-463

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (44)

Akute Prostatitis

Kasuistik: Ein 78 Jahre alter Patient kommt in reduziertem Allgemeinzustand in die Praxis und klagt über seit zwei Tagen anhaltendes hohes Fieber sowie Dysurie, Nykturie, Pollakisurie, Schmerzen im Bereich der unteren Lendenwirbelsäule und des Dammes. Vorangegangen sei zwei Wochen zuvor eine Zystoskopie wegen eines auffälligen Harnsedimentes und Verdacht auf Harnblasensteine.

Diagnostik: Die körperliche Untersuchung bestätigt zunächst die deutlich erhöhte Körpertemperatur mit 39,1 °C sublingual; weiterhin besteht bei der rektalen Untersuchung eine deutlich vergrößerte, ödematös geschwollene und sehr schmerzhaft Prostata. Die mikroskopische Untersuchung des Mittelstrahlurins ergibt eine Leukozyturie und Bakteriurie. Mikrobiologisch können 10⁶ pro ml E.coli nachgewiesen werden mit Resistenz gegenüber Co-trimoxazol (diverse Handelsnamen); Ofloxacin (TARIVID u. a.) und Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) sind wirksam. Auf die Untersuchung eines Prostatasekretes mit der dazu notwendigen Prostatamassage wird wegen der möglichen Induktion einer Bakteriämie bewusst verzichtet.

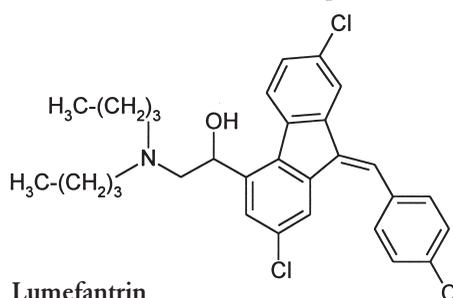
Pathogenese: Bakterielle Erreger erreichen die Prostata üblicherweise durch die Urethra ascendierend, auch über einen intraurethralen Reflux von infiziertem Urin, einer lymphatischen Ausbreitung vom Rektum oder direkt durch die Besiedlung im Rahmen eines zystoskopischen Eingriffes. Ein derartiger Eingriff dürfte bei der hier aufgetretenen Prostatitis ursächlich beteiligt gewesen sein.

Therapie: Die akute bakterielle Prostatitis ist ein ernstes Krankheitsbild mit deutlichen systemischen Auswirkungen und sollte daher gezielt und intensiv behandelt werden. Eine relativ lange Behandlungsdauer ist notwendig, auch um einen Übergang in eine chronische Prostatitis zu vermeiden. Bei der vorliegenden Konstellation wird zweimal täglich 500 mg Ciprofloxacin über vier Wochen verschrieben.

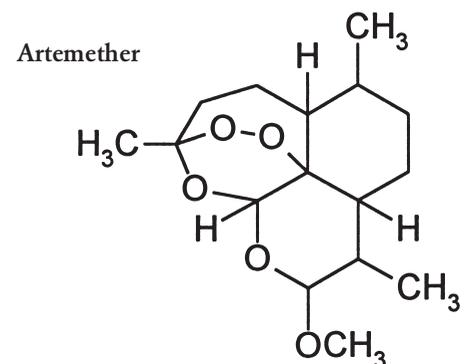
Neueinführungen

Artemether / Lumefantrin: neue Möglichkeiten zur Malariaerapie

Die Malaria stellt nach wie vor eine der bedeutendsten Infektionskrankheiten dar. Jährlich erkranken mehrere hundert Millionen Menschen, vor allem in Afrika, Lateinamerika, Südamerika, im Südwestpazifik und in Asien. Unter den in europäischen Ländern erfassten reiseassoziierten Erkrankungen hat die Malaria aufgrund ihres vergleichsweise häufigen Auftretens und des oftmals schweren Verlaufs einen besonderen Stellenwert. Im Jahr 2000 wurden zum Beispiel in Deutschland im Rahmen der Meldepflicht mehr als 800 Erkrankungen registriert. Der weitaus größte Teil der Erkrankungen wird aus Afrika importiert (> 80 %), es handelte sich ganz überwiegend um Infektionen durch *P. falciparum*. Aufgrund der zunehmenden Resistenzproblematik ist die Entwicklung von weiteren Arzneimitteln zur Malariaerapie sinnvoll.



Ein neues Kombinationspräparat steht seit einigen Monaten unter dem Handelsnamen RIAMET zur Behandlung der akuten, unkomplizierten Infektion mit *P. falciparum* zur Verfügung. Es handelt sich um ein fixes Kombinationspräparat aus den Wirkstoffen Artemether und Lumefantrin im Verhältnis 1 : 6 (20 mg und 120 mg).¹



Antiparasitäre Aktivität

Artemether leitet sich von der natürlich vorkommenden Substanz Artemisinin ab. Es ist ein Inhaltsstoff der Pflanze *Artemisia annua*, die in China traditionell gegen Malaria eingesetzt wird. Lumefantrin weist strukturelle Ähnlichkeiten zu anderen Malariaerregern, wie Halofantrin (HALFAN) oder Mefloquin (LARIAM) auf. Beide Substanzen wirken synergistisch auf die Nahrungsvakuole der Parasiten. Wahrscheinlich greifen sie dort in die Umwandlung von Häm (einem toxischen Stoffwechselprodukt des Hämoglobin-Abbaus) in das nicht toxische Malaria-Pigment

Hämозoin ein. Lumefantrin beeinflusst die Polymerisation, Artemether bildet mit dem Häm-Eisen reaktive Metabolite.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Resorption der Substanzen aus dem Magendarmtrakt ist im nüchternen Zustand nicht optimal. Das Medikament soll daher zusammen mit fetthaltiger Nahrung eingenommen werden, was bei Patienten mit akuter Malaria schwierig sein kann. Falls Nahrung nicht toleriert wird, muss mit einer deutlich reduzierten Resorption – vor allem von Lumefantrin – gerechnet werden.

Beide Substanzen binden zu mehr als 95 % an Serumproteine (Artemether: 95,4 %, Lumefantrin: 99,9 %). Sie werden in der Leber über Cytochrom P450-abhängige Enzyme (z. B. CYP3A) metabolisiert. Die Eliminationshalbwertszeit von Artemether liegt bei etwa zwei Stunden; Lumefantrin besitzt bei Malaria-Patienten eine terminale Halbwertszeit von drei (bis zu sechs) Tagen.²

Dosierung, Klinische Wirksamkeit

Bei Erwachsenen und Kindern über 12 Jahre werden jeweils vier Tabletten insgesamt sechsmal gegeben. Nach der Initialdosis wird die Gabe nach 8, 24, 36, 48 und 60 Stunden wiederholt.

Die Bedeutung des neuen Präparates liegt vor allem in der Tatsache, dass eine gute Wirksamkeit auch in Gebieten mit Resistenz der Erreger gegen Chloroquin (RESOCHIN) oder bei Multiresistenz besteht. In Vergleichsstudien wurden Parasiten und Fieber bei den meisten Patienten innerhalb von 30 bis 72 Stunden beseitigt, innerhalb von vier Wochen wurden z. B. in Thailand Heilungsraten von bis zu 98 % berichtet.^{3,4}

Unerwünschte Wirkungen

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen, die während der Behandlung von Malaria-Patienten beobachtet wurden, zählen Reaktionen des Zentralnervensystems (Kopfschmerzen, Schwindel) und des Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen); weitere häufige Nebenwirkungen waren Exantheme, Pruritus sowie Arthralgien und Myalgien. Insgesamt wurde das Präparat besser vertragen als die Kombination aus Artesunat (in Deutschland nicht im Handel) mit Mefloquin.⁴

Interaktionen

Beide Wirkstoffe werden durch CYP3A4 metabolisiert, scheinen das Enzym aber in therapeutischen Konzentrationen nicht zu hemmen. Wegen des Fehlens klinischer Daten gilt die gleichzeitige Gabe von anderen Wirkstoffen, die Einfluss auf hepatische Monooxygenasen haben, als kontraindiziert. Vorsicht ist geboten, wenn das Arzneimittel bei Patienten angewandt wird, die andere Medikamente einnehmen, von

denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern (z. B. einige Antiarrhythmika, Neuroleptika, Makrolide, Antimykotika etc.).

ZUSAMMENFASSUNG: Die Kombination von Artemether und Lumefantrin (RIAMET) kann zur oralen Therapie der Malaria angewandt werden. Die synergistisch wirkenden Substanzen erfassen auch resistente Plasmodien. Die Bedeutung des Medikamentes hängt damit wesentlich von der Frage ab, ob die Erkrankung in einem Gebiet akquiriert wurde, in der resistente Erreger vorkommen.

1. Fachinformation (SPC) Riamet® Tabletten, Novartis Pharma, Nürnberg, 2001

2. GIAO, P.T. und de VRIES, P.J. Clin. Pharmacokinet. 2001; 40:343-373

3. van VUGT, M. et al., Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 2000; 94:545-548

4. LEFEVRE, G. et al. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2001; 64:247-256

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.

Aktuelle Informationen zur Malariaphylaxe sind über das Internet zum Beispiel von der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit unter der folgenden Adresse verfügbar: <http://www.dtg.mwn.de>.

Helicobacter pylori

Ist eine Kurzzeittherapie von H. pylori möglich?

Europäische und nordamerikanische Richtlinien empfehlen für die Eradikation von H. pylori eine Dreifachtherapie bestehend aus zwei Antibiotika plus einer säuresuppressierenden Substanz mit einer Therapie-dauer von mindestens einer Woche. In einer offenen industriegesponsorten kontrollierten prospektiven Studie von April 1997 bis zum März 1999 wurden Patienten mit einer endoskopisch gesicherten H. pylori-Besiedelung innerhalb von 48 Stunden einer von drei unterschiedlichen Behandlungsgruppen zugeteilt. Eine Behandlung bestand aus zweimal 1,0 g Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.), Metronidazol 400 mg zweimal täglich (CLONT u. a.) sowie Clarithromycin (KLACID) 250 mg zweimal täglich mit entweder Lansoprazol (LANZOR u. a.) zweimal 30 mg täglich oder Ranitidin (ZANTIC) zweimal 300 mg täglich über fünf Tage (bezeichnet als Studienarme L5 bzw. R5); der dritte Behandlungsarm basierte auf den gleichen Antibiotika über drei Tage plus einer zwei-

tägigen Vorbehandlung mit Lansoprazol (L3). Insgesamt 234 Patienten konnten in die Abschlussanalyse aufgenommen werden, bei diesen betrug die Gesamteradikationsrate im Mittel 86,4 %. Sämtliche Behandlungen erfüllten die von der FDA aufgestellten Wirksamkeitskriterien, d. h. eine mindestens 70 %ige Erfolgsrate. Die Eradikationsraten unterschieden sich nicht signifikant zwischen den drei Gruppen und lagen durchweg zwischen 80 und 90 %. H. pylori-Kulturen von 56 Patienten vor Beginn der Therapie zeigten keine Resistenz gegenüber Amoxicillin, hingegen in 7,3 % Resistenz gegenüber Clarithromycin und in 29,1 % gegenüber Metronidazol. Eine multiple Regressionsanalyse identifizierte zahlreiche Risikofaktoren, die mit einem negativen Behandlungsergebnis assoziiert waren: Alter unter 55 Jahren, Rauchen, eine Ulkusanamnese, niedrige Ranitidin-Konzentrationen im Serum sowie bestimmte Eigenschaften der Erreger, wie Metronidazol-Resistenz, Zytotoxin-assoziierte gnA-Negativität und auch Erreger mit Produktion von inflammatorischem Protein A. Die am häufigsten beobachteten Unverträglichkeitsreaktionen, nämlich Diarrhöen, traten am meisten in der R5-Gruppe auf mit 56,4 % versus 36,9 % in der L5-Gruppe und in 36,3 % in der L3-Gruppe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese kurz dauernde, vier Substanzen umfassende Behandlung erwies sich als sehr wirksam, verträglich, sicher und Kosten sparende Behandlung zur Eradikation von H. pylori. Insbesondere das Fünftage-Regime könnte in Zukunft die Therapie der Wahl bei Patienten im Lebensalter über 55 Jahre ohne bekannte Ulkusanamnese darstellen. Allerdings sollten jüngere Patienten mit einer anamnestischen Ulkuserkrankung oder einer Infektion mit Metronidazol (CLONT)-resistenten Stämmen unverändert eine übliche Therapiedauer von sieben bis zehn Tagen erhalten.

TREIBER et al. Arch. Intern. Med. 2002; 162: 153-160

Vermindertes Ulkusrisiko nach Antirheumatika durch H. pylori Behandlung

Helicobacter pylori-Infektionen und nicht-steroidale antiinflammatorisch wirkende Substanzen (NSAIDs) sind beide assoziiert mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peptischen Ulkuserkrankung. In zwei kürzlich publizierten Studien wurde die ursächliche Beteiligung beider Faktoren, die mögliche Interaktion von beiden sowie auch die möglichen Interventionen zur Verminderung eines Ulkusrisikos analysiert.

In einer Doppelblindstudie mit Placebo-Kontrolle wurden NSAD-naive Patienten

mit einem positiven *H. pylori* Atemtest und einer entsprechenden Anamnese mit Dyspepsie oder peptischen Ulzera eingeschlossen, nachdem entschieden war, dass diese Patienten eine langdauernde NSAID-Behandlung benötigten. Vor Beginn dieser Therapie erhielten die Patienten randomisiert entweder Omeprazol (ANTRA u. a.) und die typischen Antibiotika [Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) und Clarithromycin (KLACID u. a.)] oder Omeprazol plus Placebo über eine Woche. Sämtliche Patienten erhielten Diclofenac (VOLTAREN u. a.) während der nächsten sechs Monate und wurden endoskopiert am Ende der Behandlung, bzw. zu Zeitpunkten, an denen sie eine intestinale Blutungssymptomatik oder eine schwere Dyspepsie boten. In der Endauswertung konnten 100 Patienten analysiert werden. Die antibiotische Behandlung eliminierte *H. pylori* in 90 % der 51 eingeschlossenen Patienten; 6 % der 49 Placebo-Patienten wiesen eine negative Histologie bezüglich *H. pylori* am Ende der Studie auf. Bezüglich der Anzahl der peptischen Ulzera bestand ein klarer signifikanter Unterschied mit 12,1 % in der Antibiotika-behandelten Gruppe versus 34,4 % in der Placebo-Gruppe.

In einer weiteren Studie erfolgte eine Metaanalyse von 25 Publikationen, welche sich mit der Prävalenz von peptischen Ulzera bei Erwachsenen unter einer Antirheumatika-Therapie beschäftigten; gleichfalls wurde auch die Prävalenz des NSAID-Gebrauches oder einer *H. pylori*-Infektion bei erwachsenen Patienten mit blutenden Ulzera untersucht. Unter den NSAID-einnehmenden Patienten betrug die Risikorate 2,12 bezüglich eines Ulkusleidens unter den *H. pylori*-positiven Patienten. Der Langzeitgebrauch von Antirheumatika erhöhte das Risiko für peptische Ulzera auf das Fünffache, unabhängig vom *H. pylori* Status. Eine gleichzeitige *H. pylori*-Infektion liess das Risiko für die Entwicklung eines Magengeschwürs um den Faktor 18 bei Personen unter einer Antirheumatika-Therapie ansteigen, aber nur um den Faktor 3,5 bei Personen, die diese Substanzen nicht einnahmen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Studien zeigen, dass sowohl eine Infektion durch *Helicobacter pylori* wie aber auch die Langzeiteinnahme von Antirheumatika die Entwicklung von peptischen Ulzera deutlich begünstigen. Beim Zusammentreffen beider Faktoren ist das Ulkusrisiko noch deutlich gesteigert. Auf der anderen Seite kann die Eradikation von *H. pylori* vor der längeren Einnahme von Antirheumatika das Risiko einer Ulkuserkrankung deutlich senken.

CHAN, F. K. et al.
Lancet 2002; 359: 9-13
HUANG, J. Q. et al.
Lancet 2002; 359: 14-21

Sepsis

Therapie der Staphylokokken-Sepsis

Erkrankungen an einer Staphylokokken-Sepsis sowohl im ambulanten Bereich wie auch als nosokomiale Infektion nehmen zu, insbesondere bei Patienten mit Verlust ihrer Hautoberflächen-Integrität im Rahmen von Operationen oder auch bei Gebrauch von intravaskulären Kunststoffmaterialien. In einer dänischen Studie aus Kopenhagen in den Jahren 1994 bis 1996 wurden insgesamt 278 Fälle von *Staphylococcus aureus*-Sepsis epidemiologisch sorgfältig erfasst. 47 % dieser Erkrankungen waren ambulant und 53 % nosokomial erworben. Der Anteil ambulant erkrankter Patienten betrug 0,12 % sämtlicher Einweisungen in vier Krankenhäusern in Kopenhagen. Nur ein Prozent der Isolate waren Methicillin (Oxacillin)-resistent, 21 % waren gegenüber allen getesteten Antibiotika empfindlich. Bei 25 % der Patienten bestand ein septischer Schock, der nicht in Relation zu dem Eintrittsdatum der Infektion stand. Sekundäre Infektionen wie Endokarditis und Osteomyelitis wurden häufiger bei ambulant erworbenen Erkrankungen registriert. Die Gesamtlebetsrate betrug 34 % und die Rückfallsrate 12 %. Ein tödlicher Verlauf war signifikant häufiger assoziiert mit einem Lebensalter über 60 Jahren und mit einem septischen Schock. Auch die ambulant erworbene Infektion und der Respirations-trakt als Ausgangs-herd (letzterer besonders bei nosokomialen Infektionen) waren ebenfalls vermehrt assoziiert mit einem letalen Verlauf. Septische Infektionen in Verbindung mit einer Osteomyelitis oder Endokarditis wiesen die höchste Rezidivhäufigkeit auf. Bei Patienten, bei denen der Infektionsausgangsherd beseitigt werden konnte, war die Letalität deutlich vermindert. Die Mehrzahl der Patienten wurden mit Dicloxacillin (INFECTO STAPH u. a.) behandelt. Dosierungen unter vier Gramm täglich und eine Behandlungsdauer von weniger als 14 Tagen waren mit einer höheren Letalität verbunden; Dosierungen unter drei Gramm pro Tag führten zu vermehrten Rückfällen. Eine optimale Behandlungsdauer und die Beseitigung des Infektionsherdes waren die wichtigsten Parameter für einen günstigen Verlauf.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Befunde deuten auf die unverändert hohe Letalität einer Staphylokokken-Sepsis hin; die Befunde dürften in vielen Bereichen der Erde mit hohem Methicillin-Resistenzraten noch wesentlich ungünstiger ausfallen als in dieser Studie.

JENSEN, A. G. et al.
Arch. Intern. Med. 2002; 162: 25-32

Verbesserte Therapie und Prävention bei der Sepsis

In den letzten 20 Jahren sind zahlreiche Anstrengungen unternommen worden, um

über immunologisch wirksame Prinzipien zu einer verbesserten Therapie der Sepsis zu gelangen. Bisher sind diese Anstrengungen mit Ausnahme des aktivierten Protein C (siehe ZCT 2001; 22: 22) erfolglos geblieben [Anmerkung der Redaktion: Drotrecogin (=aktiviertes Protein C) ist unter dem Handelsnamen XIGRIS in den USA zugelassen]. In zwei neueren Mitteilungen wird allerdings deutlich, dass ein intensives Management von hämodynamischen und metabolischen Parametern bei kritisch kranken Patienten eindrucksvolle Ergebnisse erbringen kann.

In Nordamerika wurde prospektiv untersucht, ob eine frühe intensive hämodynamische Intervention therapeutisch erfolgreicher ist, als die üblichen Behandlungsmaßnahmen. Patienten in dieser Studie erhielten arterielle und zentralvenöse Katheter und wurden vor der Verlegung auf die Intensivstation entweder mit der herkömmlichen Therapie versorgt oder erhielten über sechs Stunden eine intensive Behandlung ihrer volumen- und hämodynamischen Komplikationen, um eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung von mindestens 70 % zu erreichen. Über einen Zeitraum von drei Jahren wurden insgesamt 263 Patienten in die Studie aufgenommen; 236 Patienten erfüllten letztlich die Protokollkriterien. Patienten in der intensivierten Behandlung hatten eine signifikant höhere zentralvenöse Sauerstoffsättigung, einen höheren arteriellen pH-Wert und einen niedrigeren Serum-Laktat-Spiegel als die Kontrollpatienten sowohl nach den anfänglichen sechs Stunden der Behandlung, als auch nach weiteren 72 Stunden auf der Intensivstation. Diese Patienten wiesen ebenfalls eine signifikant niedrigere Letalität mit 30,5 % versus 46,5 % während des intensivstationären Aufenthaltes auf; die 28 Tages-Letalität war mit 33,3 % versus 49,2 % signifikant erniedrigt, die gleichen Vorteile ergaben sich auch bei der 60 Tages-Letalität mit 44,3 % versus 56,9 %. Der mittlere Aufenthaltszeitraum im Krankenhaus fiel signifikant kürzer für die überlebenden Patienten mit der intensivierten Therapie aus (14,6 Tage) gegenüber den Kontrollpatienten (18,4 Tage).

Eine weitere Studie aus Holland analysierte die Wirksamkeit einer strikten Blutzucker-Kontrolle bei Patienten, die auf eine chirurgische Intensivstation eingewiesen wurden. Über 12 Monate wurden 1548 Patienten entweder der üblichen Standardtherapie zugeteilt oder sie erhielten eine intensivierte Insulintherapie, um den Blutzuckerspiegel konstant zwischen 80 und 110 mg/dl zu halten. Patienten mit einer intensivierten Insulintherapie hatten eine signifikant niedrigere Letalität auf der Intensivstation (4,6 % versus 8,0 %) und auch eine niedrigere Letalität während des gesamten Krankenhausaufenthaltes (7,2 % versus 10,9 %) im Vergleich zu den Kontrollen. Am ausgeprägtesten war die Letalitätsdifferenz bei

den Patienten, die länger als fünf Tage auf der Intensivstation verweilen: Signifikant weniger Insulin-behandelte Patienten im Vergleich zu den Kontrollen verstarben an einem Multiorgan-Versagen in Folge einer Sepsis. Patienten mit einer intensivierten Insulintherapie hatten darüber hinaus 46 % weniger septische Infektionen (4,2 % versus 7,8 %) als die Patienten mit der Standardbehandlung.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einem Zeitalter mit neu entwickelten ausserordentlich teuren therapeutischen Ansätzen (z. B. aktiviertes Protein C) deuten die beiden geschilderten Studien daraufhin, dass bei effektiver Anwendung bisheriger Therapieprinzipien bessere therapeutische Ergebnisse schon heute möglich sind. Die sehr früh eingeleitete aggressive Therapie, um normale hämodynamische Parameter bei Patienten mit Sepsis zu erhalten, ist offensichtlich sehr erfolgreich. Auch die strikte Kontrolle eines normoglykämischen Blutzuckerspiegels kann zusätzlich zur Optimierung der Therapieergebnisse bei diesen Patienten beitragen. Einschränkung muss allerdings daraufhin gewiesen werden, dass die Studien nicht verblindet durchgeführt und ausserdem nur in jeweils einer Institution vorgenommen wurden. Weitere Multizenter-Studien sind notwendig, um die Ergebnisse dieser Publikationen zu bestätigen.

RIVERS, E. et al.
N. Engl. J. Med. 2001; 345: 1368-77

VAN DEN BERGHE, G. et al.
N. Engl. J. Med. 2001; 345: 1359-67

EVANS, T. W. et al.
N. Engl. J. Med. 2001; 345: 1417-18

Infektionen bei alten Patienten

Harnwegsinfektionen bei älteren Frauen: Ciprofloxacin oder Co-trimoxazol?

Die Mehrzahl der Therapiestudien bei akuten Harnwegsinfektionen sind bisher bei jungen Frauen durchgeführt worden. Akute Harnwegsinfektionen sind jedoch auch recht häufig bei älteren Patientinnen. In dieser randomisierten offenen Multizenterstudie wurden zwei unterschiedliche Antibiotikabehandlungen bei 261 älteren Frauen (mittleres Lebensalter 80 Jahre) mit einer akuten Harnwegsinfektion verglichen. Die Patientinnen erhielten eine zehntägige Behandlung mit Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) oder Co-trimoxazol (COTRIM RATIO u.a.) als orale Suspension. Sämtliche Patientinnen wiesen eine Pyurie und typische Symptome einer Harnwegsinfektion auf; keine trug einen Harnblasenkatheter. In der „intention-to-treat-Analyse“ vier bis zehn Tage nach Therapieende

betrug die klinische Erfolgsrate mit Beseitigung der Symptome und der Befunde in der Ciprofloxacin-Gruppe 96 % und 87 % in der Co-trimoxazol-Gruppe ($p=0,03$). *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* waren die häufigsten Erreger; vier Prozent der bakteriellen Isolate waren resistent gegenüber Ciprofloxacin und 13 % gegenüber Co-trimoxazol. Substanzbezogene Unverträglichkeitsreaktionen traten häufiger unter Co-trimoxazol auf (27 %) als unter Ciprofloxacin (17 %). Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit und der Verträglichkeit zwischen Altenheimbewohnerinnen und allein lebenden Patientinnen konnten nicht beobachtet werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser Studie wurde deutlich, dass die Wirksamkeit, Verträglichkeit und auch die bakteriologische Empfindlichkeit der Erreger signifikant günstiger in der Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.)-Gruppe war. Insbesondere in Regionen, in denen eine höhere Co-trimoxazol (COTRIM RATIO u.a.)-Resistenz vorherrscht, sollte Ciprofloxacin als Mittel der ersten Wahl gelten. Unklar ist allerdings, ob nicht auch eine kürzere Therapiedauer von drei oder fünf Tagen zu gleichen Ergebnissen führen könnte.

GOMOLIN, I. H. et al.
J. Am. Geriatr. Soc. 2001; 49: 1606-1613

Pneumonien bei alten Patienten – wie ist die Prognose?

Patienten im Lebensalter über 65 Jahre, die an einer Pneumonie erkranken, werden üblicherweise im Krankenhaus behandelt. Angesichts der problematisch hohen Krankenhauskosten sollten allerdings die Risikofaktoren definiert werden, die möglicherweise eine Krankenhauseinweisung nicht notwendig machen. In einer prospektiven Zweijahres-Studie aus dem nördlichen Finnland wurden 950 Patienten im Lebensalter über 65 Jahre mit Symptomen einer ambulant erworbenen Pneumonie untersucht. 38 Patienten (4,1 %) starben innerhalb von 30 Tagen nach dem ersten ärztlichen Besuch; 14 (37 %) dieser tödlichen Verläufe traten innerhalb der ersten Woche ein und waren unabhängig von dem Ort der initialen Behandlung (ausserhalb oder innerhalb des Krankenhauses). Signifikant assoziiert mit der Letalität, waren die Verschlechterung einer bestehenden Grunderkrankung, ein höheres Lebensalter (das mediane Lebensalter der Verstorbenen war 80 Jahre, bei den Überlebenden betrug dieses 75 Jahre), eine höhere Atemfrequenz (26 versus 22/Min.), eine höhere Leukozytenzahl (12.200 versus 9.300/mm³) und eine höhere CRP-Konzentration (136 versus 76 mg/l im Median). In einem schrittweisen Regressionsmodell basierend auf 719 erfassten Patienten, ergaben sich als unabhängige relative Risikofaktoren für einen tödlichen Verlauf innerhalb von

30 Tagen die Verschlechterung der Grunderkrankung, eine Atemfrequenz über 25 pro Minute und eine CRP-Konzentration über 100 mg/l. Die 30-Tages-Letalität war bei Patienten mit weniger als einem unabhängigen Risikofaktor 2,2 %, bei der Existenz aller drei Risikofaktoren betrug sie 20 %.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die in dieser prospektiven Studie gesammelten Informationen bezüglich der Prognose von älteren Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie erscheinen für die ambulante Beurteilung recht wertvoll. Drei auch ambulant einfach zu erhebbende Parameter (Verschlechterung der Grunderkrankung, Atemfrequenz, CRP) können bezüglich einer ungünstigen Prognose wichtige Informationen liefern. Eine Validierung dieser Befunde steht allerdings noch aus.

SEPPA, Y. et al.
Arch. Intern. Med. 2001; 161: 2709-2713

Nebenwirkungen

Minocyclin und Pseudotumor cerebri – ein lang bekanntes aber gut gehütetes Geheimnis?

„Unter einer Therapie mit Minocyclin (diverse Warenzeichen) treten signifikant häufiger zentralnervöse Nebenwirkungen auf als bei anderen Tetrazyklinen. Frauen sind von diesen Nebenwirkungen häufiger als Männer betroffen. Dabei kommt es zu Symptomen wie Schwindel, Übelkeit, Ataxie und Müdigkeit.“ Dieses wörtliche Zitat stammt aus der Fachinformation für ein Minocyclin-haltiges Arzneimittel (AKNOSAN), dass – wie viele andere entsprechende Präparate – zur Therapie schwerer Formen von Akne im Handel ist. Angesichts der weiten Verbreitung darf bezweifelt werden, ob es wirklich nur bei schweren Formen der Erkrankung angewandt wird. Insgesamt wird dieses Tetrazyklin-Derivat, das sich vor Jahrzehnten aufgrund der schlechteren Verträglichkeit nicht gegen das nahe verwandte Doxycyclin (diverse Warenzeichen) durchsetzen konnte, unter zahlreichen verschiedenen Handelsnamen angeboten. Seit Jahrzehnten ist auch bekannt, dass es unter der Therapie mit Minocyclin bereits bei relativ niedriger Dosierung von 50 mg pro Tag zur intrakraniellen Drucksteigerung, zum sogenannten „Pseudotumor cerebri“, kommen kann. Diese seltene Nebenwirkung äußert sich durch Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und durch ein Papillenödem mit Sehstörungen. Die Symptomatik ist nach Absetzen des Medikamentes reversibel, aber Sehstörungen können persistieren. Es kann angenommen werden, dass die Häufigkeit der Minocyclin-verursachten cerebralen Drucksteigerung unterschätzt wird, da die Symptomatik sehr variabel verlaufen kann und oft unerkannt bleibt.¹

Die Erfahrung einer ausgeprägten entsprechenden Symptomatik bei ihrem fast 13-jährigen Sohn veranlasste eine Kinderärztin aus Chicago (USA) zum Verfassen eines Leserbriefes an die renommierte Zeitschrift „Pediatrics“. Zusammen mit einigen Kollegen führte die Ärztin eine Recherche hinsichtlich der Informationslage über dieses Nebenwirkungsrisiko durch. Die Autorin kommt zu dem Schluss, dass auf diese schwerwiegende Nebenwirkung eines weitverbreiteten Antibiotikums zu wenig hingewiesen wird und überschreibt ihren Beitrag daher mit dem Titel „Minocycline and Pseudotumor cerebri: The Well-Known but Well-Kept Secret“.²

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei der Verordnung von Minocyclin (diverse Handelsnamen), das unter zahlreichen Warenzeichen zur Therapie der Akne angeboten wird, muss das Risiko für ZNS-Nebenwirkungen bis hin zur Hirndrucksteigerung mit Papillenödem berücksichtigt werden. Die Indikation zur Verordnung des Medikamentes zur Therapie von „schweren Formen der Akne“ sollte streng gestellt werden und nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

1. CHIU, A. M. et al.
Am. J. Ophthalmol. 1998; 126:116-121

2. WEESE-MAYER, D. et al.
Pediatrics 2001; 108:519-520

Kontakturtikaria durch Amoxicillin – ein ungewöhnlicher Fall

Eine 22-jährige Patientin klagte über Urtikaria an den Lippen begleitet von einem oropharyngealen Ödem. Einige Minuten zuvor hatte sie ihren Partner geküsst, kurz nachdem dieser Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) eingenommen hatte.

Bei der Patientin war bereits einige Monate zuvor eine generalisierte Urtikaria nach Einnahme von Amoxicillin aufgetreten. Ein Pricktest ergab eine deutliche positive Reaktion auf Amoxicillin, die durch den Nachweis spezifischer IgE-Antikörper unterstützt wurde.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Verschiedene Substanzen können eine Kontakturtikaria vom verzögerten Typ hervorrufen. Dazu gehören unter anderem Chemotherapeutika wie Clotrimazol (CANESTEN u. a.) und Duftstoffe wie Moschusverbindungen. Eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp durch Partnerkontakt ist in dieser Kajuistik erstmals nach Amoxicillin (CLAMOXYL) beschrieben worden. Patienten mit Typ-I Hypersensitivität sollten auf diese Eventualität hingewiesen werden.

PETAVY-CATALA, C. et al.
Contact Dermatitis 2001; 11: 251

Korrespondenz

Zu unserem Übersichtsartikel „Penicillinallergie – was tun“ ZCT 2001; 22: 41-42, erhielten wir zwei bedeutsame Leserzuschriften:

1. 1. Es wird ausgesagt: „Bei diesen Patienten (neg. Prick- bzw. Intracutantest) ist nicht mit einer allergischen Reaktion vom anaphylaktischen Typ zu rechnen; sie können somit ohne weiteres mit einem Penicillin behandelt werden“. Es ist zwar richtig, dass das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion in dieser Gruppe der Patienten geringer ist als in der Gruppe mit positiver Testreaktion, das schließt aber nicht aus, dass der Patient mit Spättypreaktionen wie dem klassischen Arzneimittelexanthem oder bullösen Arzneimittelreaktionen einschließlich der toxischen epidermalen Nekrolyse reagiert.

2. Hauttests werden mit Scratchtests gleichgesetzt. Gerade Scratchteste sind wegen ihrer schlechten Quantifizierbarkeit ungewöhnlich bei Penicillinbelastungen. Es werden Prick- und Intracutantestungen sowie Epicutantestungen durchgeführt.

3. Die Bezeichnung „idiopathisches morbilliformes makulopapulöses Exanthem“ für das Ampicillinexanthem bei Virusinfektionen klingt zwar eindrucksvoll, hier hat sich aber der Autor in der Nomenklatur verheddert:

a) wenn Ampicillin die Ursache des Ampicillin-Exanthems ist, ist es kaum noch idiopathisch

b) makulopapulös beschreibt zwei definierte Hauteffloreszenzen, was ein morbilliformes Exanthem ausschließt.

Gefährlich ist jedoch die Aussage für Spätreaktionen: „Derartige Reaktionen können sich durchaus unter fortgesetzter Therapie zurückbilden und treten nach erneuter Exposition nicht unbedingt wieder auf“. Diese Aussage mag für das im Rahmen von Virusinfektionen auftretende Ampicillinexanthem mit Vorsicht zutreffen, bei anderen allergischen Spättypreaktionen auf Beta-Laktam-Antibiotika und Cephalosporine ist sie aber gefährlich, zumal Übergänge zu bullösen Arzneimittelreaktionen möglich sind.

4. Es wird ausgesagt, dass der Hauttest – gemeint sind Prick- bzw. Intracutantest – regelmäßig positiv bei allergischen Soforttypreaktionen auf Aminopenicilline seien. Es gibt keine Auswertungen von durch Reexposition kontrollierten Studien, die keine falsch negativen Testresultate beobachten haben. Vielmehr ist es wichtig darauf hinzuweisen, dass die Sensitivität und Spezifität eines solchen Hauttestes besser ist, je eher er nach einer allergischen Reaktion durchgeführt wird – mindestens in den ersten sechs Monaten nach einer aller-

gischen Reaktion. Es ist also wichtig zu betonen, die Allergiediagnostik nicht erst bei erneuter geplanter Behandlung, sondern in den ersten drei bis sechs Monaten nach einer allergischen Arzneimittelreaktion durchzuführen.

5. Unter Bezug auf Prick- bzw. Intracutantestungen wird festgestellt, dass sie bei Patienten mit vorausgegangener „exfoliativer Dermatitis“ oder Stevens-Johnson-Syndrom nach Einnahme von Penicillin kontraindiziert seien. Auch diese Aussage ist zu relativieren. Es ist zwar korrekt, dass eine richtig positive Reaktion in diesen Fällen seltener ist, trotzdem kann es hilfreich sein, z. B. bei anamnestisch mehreren möglichen Medikamenten mit diesem Test eine Sensibilisierung des Patienten zu objektivieren. Weiterhin ist es natürlich sinnvoll bei diesen Patienten einen Epicutantest durchzuführen. Es gibt keine Erkenntnisse darüber, dass diese Testungen bei den Patienten gefährdend sind, zumal wenn sie bei Hinweis auf eine toxische epidermale Nekrolyse unter stationärer Beobachtung durchgeführt werden.

6. Auch in der anschließenden Zusammenfassung wird nochmals begrüßenswerter Weise festgehalten, dass Patienten nicht selten vor schnell als allergisch eingestuft werden sollten. Gleichzeitig liest man aber den missverständlichen Satz: „Von allen Patienten, die eine Penicillinallergie angeben, reagieren 80-90 % nicht positiv im Hauttest und vertragen somit Penicilline“. Bei dieser Feststellung wird übergangen, dass diese Aussage wesentlich vom Zeitpunkt der Allergiediagnostik nach der anamnestisch relevanten Reaktion abhängt und nicht andere allergische Reaktionen wie Arzneimittelexanthem oder bullöse Arzneimittelreaktionen einschließt.

7. Die Sensitivität des spezifischen IgE ist geringer als die des Hauttestes in der Diagnostik anaphylaktischer Reaktionen, sollte aber wegen der fehlenden Gefährdung des Patienten einer Hauttestung vorangestellt werden. Lässt sich kein spezifisches IgE nachweisen, ist zu einer diagnostischen Stellungnahme der zusätzliche Hauttest zwingend, bei Nachweis von spezifischem IgE ist von einer Sensibilisierung und damit mit einer erhöhten Gefährdung des Patienten bei Reexposition auszugehen. Dabei ist zu bedenken, dass mit diesem Test vornehmlich die klassische Sensibilisierung gegen den Beta-Laktamring, nicht jedoch gegen Seitenketten erfasst wird. Neue CAP-Assays erfassen auch einzelne Seitenkettenreaktionen und Cephalosporine, ihre Wertigkeit ist aber nicht so gut evaluiert wie die der Penicilloyltestung und muss bei entsprechenden Laboranforderungen speziell aufgeführt werden. Besonders wichtig ist es zu bedenken, dass auch für diese in vitro-Teste wie für die Allergiediagnostik bei Verdacht auf Arzneimittelallergien insgesamt gilt, dass die Untersuchung in einem Zeitraum von drei

Wochen bis höchstens sechs Monate nach einer allergischen Reaktion durchgeführt werden sollte, da danach der Nachweis auch des spezifischen IgE in den meisten Fällen nicht mehr möglich ist.

Prof. Dr. H. F. MERK · Universitätsklinikum Aachen
Klinik für Dermatologie und Allergie

II. Im Rahmen eines redaktionellen Beitrages Ihrer Zeitschrift für Chemotherapie der November/Dezember 2001 Ausgabe zur Penicillin-Allergie sind leider einige Empfehlungen zum Vorgehen bei Patienten mit anamnestischer Penicillin-Allergie gegeben worden, die so nicht haltbar sind. Hier geht es insbesondere um die Feststellung: „Dass es nicht nötig sei, Patienten mit anamnestischer makulo-papulöser Reaktion vor der Gabe eines Penicillins mittels Hauttest zu untersuchen und des Weiteren diese Patienten ohne weiteres mit einem Penicillin behandelt werden können“.

Da makulo-papulöse Reaktionen als Ausdruck einer T-Zell-vermittelten verzögerten Reaktion zu interpretieren sind, können sehr wohl nach erneuter Gabe eines Penicillins Reaktionen mit verstärkter Ausprägung als auch verschiedene Varianten des Erythema exsudativum multiforme bis zum Lyell-Syndrom ausgelöst werden. Aufgrund des weiten Spektrums der möglichen Sensibilisierung gegenüber Penicillin, die sowohl IgE- als auch T-Zell-vermittelt sein können, ist weiterhin nicht ausgeschlossen, dass in einzelnen Fällen nach makulo-papulöser Reaktion auch anaphylaktische Reaktionen beobachtet werden können.

gez. PD Dr. N. HUNZELMANN · Universität Köln
Klinik für Dermatologie und Venerologie

Vakzination

Wie wirksam ist die Pneumokokken-Vakzination bei Kleinkindern?

In einer Zeit mit zunehmender und bedrohlicher Penicillin-Resistenz von Pneumokokken sind präventive Maßnahmen wie wirksame Impfungen ein überaus wichtiger Ansatz zur Lösung dieses Problems. Insbesondere die Tatsache, dass die Penicillin-Resistenz von Pneumokokken zumeist im Kindesalter beginnt, lässt präventive Ansätze in diesem Alter besonders sinnvoll erscheinen. Im Februar 2000 wurde erstmals die siebenvaleente konjugierte Pneumokokken-Vakzine zum Einsatz bei Kleinkindern in den USA zugelassen. Eine grosse Gesundheitsorganisation in Kalifornien, zuständig für die medizinische Versorgung von 65.000 Kleinkindern im Alter unter zwei Jahren, führte diese Impfung unmittelbar nach der Zulassung ein und verglich die Ergebnisse mit einem Erfassungssystem, das seit 1995 sämtliche invasiven Pneumokokken-Infektionen registrierte. In den Jahren vor der Impfung betrug die Inzidenz von invasiven Pneumokokken-Infektionen 51,5-89,2 Erkrankungen pro

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

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

100.000 Personen/Jahr bei Kindern jünger als ein Jahr; nach der Vakzination reduzierte sich diese Inzidenz auf 9,4 Erkrankungen per 100.000 Personen/Jahr. Bei Kindern mit einem Lebensalter unter zwei Jahren fiel die Inzidenz von 81,7-113,8 Fälle pro 100.000 auf 38,2 Erkrankungen pro 100.000 Personen/Jahr ab. Von Bedeutung war auch der Befund, dass ein Anstieg von nicht in der Vakzine enthaltenen Serotypen zwischen 1996 und März 2001 nicht beobachtet werden konnte.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die neue siebenvaleente Pneumokokken-Vakzine ist ausserordentlich wirksam bei Kleinkindern. Eine Verminderung von invasiven Pneumokokken-Infektionen um 85-90 % wurde nach der Impfung beobachtet. Von besonderer Bedeutung in dieser Studie war, dass es nicht zu einem Anstieg von invasiven Infektionen durch nicht in der Vakzine enthaltenen Pneumokokken-Serotypen gekommen ist.

BLACK, S. B. et al.
Pediatr. Infect. Dis. J. 2001; 20: 1105-1107

Pertussis-Vakzination in den USA

Nach einem historischen, stärksten Rückgang im Jahre 1976 sind Bordetella pertussis-Infektionen in den USA wiederum angestiegen mit Inzidenzspitzen in jedem dritten oder vierten Jahr. Im Jahre 1996 wurde eine neue azelluläre Pertussis-Vakzine in Nordamerika eingeführt und umfangreich eingesetzt. Von 1997 bis zum Jahr 2000 erhielt das CDC in Atlanta 29.134 Fallberichte über Pertussis-Erkrankungen. Die durchschnittliche jährliche Inzidenz-

rate pro 100.000 Einwohner betrug 55,5 bei Kindern unterhalb des Alters von einem Jahr, 5,5 bei Kindern im Alter zwischen ein und vier Jahren, 3,6 für Kinder im Alter zwischen fünf und neun Jahren, 5,5 für Kinder zwischen zehn und 19 Jahren und 0,8 bei Menschen im Lebensalter zwischen 20 und älter. Krankenhausbehandlungen wegen Pertussis waren am häufigsten bei Kindern im Lebensalter unter einem Jahr, von denen 63,1 % unter sechs Monate und 28,1 % im Alter zwischen sechs und elf Monaten im Krankenhaus behandelt werden mussten. Die Wirksamkeit der Vakzine wurde mit 88 % im Mittel für Kinder zwischen dem siebten und dem 18 Monat berechnet. Bei einem Vergleich der Erkrankungshäufigkeit von 1994 bis 1996 wurde ein Anstieg der Keuchhustenhäufigkeit zwischen 1997 bis 2000 um elf Prozent bei den Kindern unter einem Jahr beobachtet; allerdings fiel die Erkrankungshäufigkeit bei den Kindern zwischen ein und vier Jahren um acht Prozent ab und die Erkrankungsrate bei Kindern über fünf Jahren blieb unverändert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Das Problem der Pertussis-Vakzine besteht darin, dass ein kompletter Schutz im Lebensalter unter sechs Monaten nicht gewährleistet werden kann. Die 1996 eingeführte azelluläre Vakzine ist mindestens so wirksam wie frühere Impfstoffzubereitungen, allerdings sollten mehr Anstrengungen unternommen werden, erkrankte Kinder sofort und konsequent zu behandeln, um Ansteckungen insbesondere von Kleinkindern unter sechs Monaten zu verhindern.

MMWR 2002; 51: 73-76

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, Frau Dr. A. Lubasch, 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 33,- Euro für Studenten und Pensionäre 23,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 62,- Euro;

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.