

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Juli/August 2002 – 23. Jahrg.

Übersicht

Neuere Fluorchinolone zur Therapie von Infektionen der unteren Atemwege

Infektionen der unteren Atemwege, wie die akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis und die ambulant erworbene Pneumonie, stellen bedeutsame Infektionen im ambulanten Bereich dar. In Deutschland wird davon ausgegangen, dass etwa 40% der männlichen Bevölkerung im Lebensalter über 65 Jahren an einer chronischen Bronchitis leidet, die im Mittel mit zwei akuten Exazerbationen pro Jahr und Patient einhergeht. Erreger dieser ambulanten Infektionen der unteren Atemwege sind vorwiegend Pneumokokken, H. influenzae, Moraxella catarrhalis und die sogenannten atypischen Bakterien (Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae und Legionella pneumophila). Die weltweite Zunahme an Penicillin-resistenten Keimen, aber auch an Beta-Laktamase-produzierenden Erregern, wie H. influenzae, M. catarrhalis und zahlreiche gramnegative Bakterien, hat zu Veränderungen der empirischen Ersttherapie geführt.

Obwohl die Klasse der Chinolone schon seit 1962 existiert, wurde diese Gruppe erst nach Einführung fluorierte Derivate Anfang der achtziger Jahre zu einer wesentlichen antibakteriell effektiven Substanzgruppe. Die klassischen Fluorchinolone wie Ciprofloxacin (CIPROBAY), Norfloxacin (BARAZAN), Fleroxacin (QUINODIS) und Ofloxacin (TARIVID) verfügen über eine hohe Aktivität gegen gramnegative Erreger, die Wirksamkeit dieser Substanzen gegen grampositive Erreger ist jedoch nicht überzeugend. Die in den letzten zehn Jahren neu entwickelten Fluorchinolone, insbesondere Gatifloxacin (BONOQ), Levofloxacin (TAVANIC) und Moxifloxacin (AVALOX) weisen eine deutlich verbesserte antibakterielle Aktivität gegen die führenden Erreger von tiefen Atemwegsinfektionen auf. Der Mechanismus ihrer Wirksamkeit beruht in der Hemmung der bakteriellen Topoisomerase II (DNA-Gyrase) und der Topoisomerase IV. Die in vitro ermittelten Hemmwerte (MHK 90) gegen Pneumokokken betragen 0,25 mg/l für Moxifloxacin, 0,5 mg/l für Gatifloxacin und

1 mg/l für Levofloxacin. Diese antibakterielle Aktivität umfasst auch Penicillin- und Makrolid-resistente Pneumokokken. Gegenüber den anderen führenden Erregern der Exazerbation der chronischen Bronchitis (H. influenzae, M. catarrhalis) liegen die entsprechenden Hemmwerte $\leq 0,1$ mg/l. Auch gegenüber den atypischen Erregern wurden durchweg niedrige MHK 90-Werte gemessen, die zwischen 0,015 und maximal 1,0 mg/l liegen¹.

Sämtliche neuen Fluorchinolone verfügen über eine bakterizide Wirksamkeit und über einen postantibiotischen Effekt. Im Vergleich zu Ciprofloxacin weisen alle neuen Fluorchinolone eine längere Elimina-

tionshalbwertszeit auf, so dass sie einmal täglich verabreicht werden können. Darüber hinaus verfügen diese Antibiotika über eine exzellente Penetration in die unterschiedlichen respiratorischen Kompartimente mit den höchsten Konzentrationen in der sogenannten epithelialen Oberflächenflüssigkeit (ELF) und in den Alveolarmakrophagen. Beide Lokalisationen sind von Bedeutung für extrazellulär und intrazellulär sich vermehrende Erreger. Levofloxacin und Moxifloxacin sind schon zur Zeit, Gatifloxacin in der nahen Zukunft in intravenöser, wie auch oraler Formulierung verfügbar. Sämtliche Substanzen weisen eine hervorragende Bioverfügbarkeit auf, so dass sie nach einer parenteralen Anfangs-

Inhalt

4/2002

Übersicht	Seite 25 - 27
– Neuere Fluorchinolone bei Infektionen der unteren Atemwege	
Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (46)	Seite 27
– Epididymitis	
Neueinführungen	Seite 27 - 28
– Ertapenem	
– Ertapenem versus Piperacillin / Tazobactam bei Weichteilinfektionen	
Fluorchinolone - Mikrobiologie	Seite 28 - 29
– Levofloxacin bei atypischen Erregern	
– Aktivität gegen Brucella melitensis	
– Resistenzen bei Campylobacter	
Bedrohliche Infektionen	Seite 29 - 30
– Vancomycin-resistente Enterokokken-Sepsis	
– Pseudomonas aeruginosa und Beatmungspneumonie	
– Septischer Schock und TLR4-Rezeptor	
Pharmapolitik	Seite 31
– Fluorchinolone nur bei gesicherter Indikation!	
Pharmakokinetik	Seite 31
– Cefepimkinetik bei Nierenersatztherapie	
Borreliose	Seite 31 - 32
– Serologie lange positiv	
Nebenwirkungen	Seite 32
– Penicillin – Hautreaktionen vermeidbar	
– Metronidazol und Alkohol	

therapie schnell auf eine orale Gabe umgesetzt werden können.

Die neuen Fluorchinolone verfügen über eine konzentrationsabhängige Wirksamkeit, daher sind die pharmakokinetischen Parameter der Serumspitzenkonzentration sowie die Fläche unter der Serumkonzentrationskurve (AUC) die wesentlichen Faktoren, die den klinischen Erfolg begründen. Mittels in-vitro-Studien konnte demonstriert werden, dass der Quotient aus der maximalen Serumkonzentration (C_{max}) zur MHK mit einem Wert über zehn sowohl einen klinischen Erfolg, wie auch die verminderte Entwicklung einer Resistenz des jeweiligen Erregers reflektierte. Der Quotient aus der AUC (24 Stunden) dividiert durch die MHK 90 (AUC), ergab bei Werten über 125 gute klinische Ergebnisse bei tiefen Atemwegsinfektionen durch gramnegative Erreger, niedrigere Werte zwischen 40 und 50 waren bei Atemwegsinfektionen durch Pneumokokken oder hochsensibile Keime wie *H. influenzae* und *M. catarrhalis*, mit einem therapeutischen Erfolg verbunden².

Klinische Ergebnisse

Die klinische Wirksamkeit der neuen Fluorchinolone in der Behandlung von Infektionen der unteren Atemwege ist in zahlreichen Studien belegt worden. Bei vergleichenden Studien zu ambulant erworbenen Pneumonien erwiesen sich die neuen Fluorchinolone gegenüber den Cephalosporinen [z.B. Ceftriaxon (ROCEPHIN), Cefuroxim-Axetil (ELOBACT u.a.)], oder anderen Beta-Laktam-Antibiotika [Amoxicillin (CLAMOXYL), Coamoxiclav (AUGMENTAN)] sowie auch den Makroliden [Erythromycin (ERYTHROCIN) oder Roxithromycin (RULID)], den älteren Fluorchinolonen (Ofloxacin) oder auch Kombinationen (Amoxicillin plus Ofloxacin) zumeist überlegen³.

Im Vergleich zweier Fluorchinolone bei stationär oder ambulant behandelten Patienten mit einer Pneumonie erreichten Gatifloxacin (400 mg einmal täglich, i.v./oral) und Levofloxacin (500 mg einmal täglich i.v./oral) eine gleichwertige hohe klinische Erfolgsrate mit 96% für Gatifloxacin und 94% für Levofloxacin. In einer Übersicht von vier multinationalen Studien, in denen Moxifloxacin mit Amoxicillin oder Clarithromycin verglichen wurde, lag die Letalität für Moxifloxacin-behandelte Patienten deutlich niedriger als die in den Vergleichsarmen⁴. Auch wurden Patienten unter einer Moxifloxacin-Therapie seltener hospitalisiert. Ähnliche Ergebnisse für Moxifloxacin i.v. im Vergleich zu Coamoxiclav plus Clarithromycin wurden kürzlich publiziert⁵.

In Studien mit Gatifloxacin (400 mg täglich über sieben bis zehn Tage) versus Cefuroxim (250 mg zweimal täglich über sieben bis zehn Tage) in der Behandlung der aku-

ten Exazerbation der chronischen Bronchitis ergaben sich ebenfalls deutliche Unterschiede in den klinischen Erfolgsraten (89% Gatifloxacin versus 77% Cefuroxim). Bei 750 Patienten mit der Exazerbation einer chronischen Bronchitis wurde Moxifloxacin (400 mg täglich über fünf Tage) verglichen mit einer siebentägigen Clarithromycin-Behandlung (500 mg zweimal täglich), wobei die klinischen Erfolge 89% in der Moxifloxacin-Gruppe betragen und 88% im Clarithromycin-Arm. Sieben Tage nach Abschluss der Behandlung war eine Keimeradikation in 77% der Patienten in der Moxifloxacin-Gruppe beobachtet worden, verglichen mit 62% in der Clarithromycin-Gruppe.

Verträglichkeit

Das Unverträglichkeitsprofil der Fluorchinolone umfasst gastrointestinale Symptome, Kopfschmerzen, Hautausschlag und Juckreiz. Seltener werden Nierenfunktionsstörungen, Tendopathien, allergische Reaktionen, phototoxische Reaktionen, Psychosen und Krampffzustände beobachtet. Übelkeit und Diarrhöen waren die am häufigsten registrierten Nebenwirkungen, die zwischen 1,2% für Levofloxacin und bis 8% für Gatifloxacin und Moxifloxacin registriert wurden. Die Häufigkeit der gesamten Unverträglichkeitsreaktionen aus nordamerikanischen und europäischen Daten bewegte sich zwischen 2 - 9,9%, die japanischen Daten lagen mit im Mittel 3,7% deutlich niedriger. Eine bedeutsame Beobachtung in allen Studien war, dass sowohl Gatifloxacin als auch Moxifloxacin keine Phototoxizität und Lebertoxizität aufwiesen. Eine mittlere, sehr geringe QTc-Verlängerung um nicht mehr als 2 - 6 Millisekunden muss als Gruppenphänomen der Fluorchinolone gewertet werden und sollte Anlass sein, Patienten unter anderen Therapieformen mit QTc-verlängernden Substanzen (Antiarrhythmika, Antihistaminika) nicht mit Fluorchinolonen zu behandeln. Auch bei Patienten mit kardialen Grunderkrankungen und Elektrolytstörungen (Hyokaliämie, Hypomagnesiämie) ist Vorsicht geboten. Neuerdings wird auch bei Patienten mit einem Diabetes Typ II in sehr seltenen Fällen über zumeist mäßig ausgeprägte hypoglykämische Reaktionen berichtet.

Resistenzproblematik

Insgesamt ist der Resistenzanstieg bei den Fluorchinolonen seit ihrem umfangreichen Einsatz seit Mitte der 80er Jahre noch relativ begrenzt. Allerdings wird bei Ciprofloxacin ein allmählicher Resistenzanstieg gegenüber Pneumokokken und auch *E. coli* in Deutschland beobachtet, der sicherlich auch mit der nicht optimalen Dosierung dieser Substanz in den letzten Jahren zusammenhängen dürfte. Von großer Besorgnis ist daher die Einführung von zahlreichen generischen Ciprofloxacin-Präparaten, die zumeist unterdosiert werden.

Dieses kann zwangsläufig die Resistenz der Fluorchinolone über verschiedene Mechanismen (Veränderungen der Topoisomerase II und IV sowie erhöhter Efflux) induzieren und damit in absehbarer Zukunft die Gruppe auch der neueren aktiveren Fluorchinolone gefährden. Ciprofloxacin sollte aus diesem Grund im ambulanten Bereich bei Infektionen der unteren Atemwege sehr zurückhaltend und möglichst nur bei Nachweis gramnegativer Infektionserreger verabreicht werden.

ZUSAMMENFASSUNG: Die neueren Fluorchinolone sind auf Grund ihrer mikrobiologischen und pharmakokinetischen / pharmakodynamischen Eigenschaften sowie klinischen Erfolgsraten bei der Behandlung von bakteriellen Infektionen der unteren Atemwege sehr überzeugend. Diese Substanzen haben in einem Zeitalter der zunehmenden Penicillin- und Makrolid-Resistenz wesentlicher Erreger von Atemwegsinfektionen eine dominierende Rolle bei den gegenwärtigen Richtlinien in den USA und Europa eingenommen. Allerdings sollten diese Substanzen unbedingt rational, möglichst gezielt und zurückhaltend eingesetzt werden, um nicht unnötig Resistenzen zu provozieren und um diese Substanzen möglichst lange für die wirksame Therapie von bakteriellen tiefen Atemwegsinfektionen zu erhalten.

1. WISE, R. & HONEYBOURNE, D. et al.
Eur Resp J 1999; 14: 221-229

2. BLONDEAU, J. M. et al.
Expert Opin Investig Drugs 2001; 10: 213-237

3. PRESTON, S. L. et al.
Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 1098-1104

4. NIEDERMAN, M. et al.
J Respir Med 2000; 94, Suppl. A, E23

5. FINCH, R. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1746-1754

Parenterale Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie: Moxifloxacin versus Standardbehandlung

Etwa eine halbe Million Menschen erkranken jährlich in Deutschland an einer ambulant erworbenen Pneumonie, die damit die häufigste zum Tode führende Infektionserkrankung in den westlichen Industrieländern ist. Etwa 80.000 bis 100.000 Patienten werden wegen einer schwer verlaufenden Infektion stationär behandelt und bedürfen einer intravenösen Therapie. Die zunehmende Resistenz des häufigsten Erregers, *S. pneumoniae*, gegenüber Penicillinen und Makroliden hat dazu geführt, dass in den aktuellen Richtlinien zur Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie vermehrt neue Fluorchinolone empfohlen werden. In einer internationalen, vorwiegend in Europa und Südafrika durchgeführten randomisierten offenen Vergleichsstudie (gesponsert vom Hersteller) wurde Moxifloxacin (AVALOX) in einer täglichen einmaligen

Dosis von 400 mg verglichen mit der Standardbehandlung aus 3 x 1,2 g Amoxicillin plus Clavulansäure (AUGMENTAN) / die mit oder ohne Clarithromycin (KLACID) 2 x 500 mg i.v. / die. Nach Besserung des Krankheitsbildes konnte auf eine orale Therapie mit 400 mg Moxifloxacin täglich bzw. 625 mg Coamoxiclav plus 2 x 500 mg Clarithromycin umgestellt werden. Insgesamt 622 Patienten waren letztlich für die Intention-to-treat-Analyse verfügbar, 538 Patienten wurden per Protokoll behandelt und analysiert.

Etwa die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsgruppen litten an einer schweren Pneumonie, wie sie nach den Kriterien der American Thoracic Society definiert wurde. *Streptococcus pneumoniae* und *H. influenzae* waren die häufigsten Erreger, die 55,4% bzw. 19,6% aller identifizierten Bakterien umfassten. Die klinische Erfolgsrate fünf bis sieben Tage nach Therapieende betrug 93,4% in der Moxifloxacin-Gruppe und 85,4% in der Standard-Vergleichsgruppe, was einen statistisch signifikanten Unterschied darstellte. Die gleiche signifikante Differenz wurde auch am Ende der Studie (21-28 Tage nach Therapieabschluss) registriert (Moxifloxacin 83,7%; Vergleichsbehandlung 74,3%). Ebenfalls boten die bakteriologischen Ergebnisse eine Überlegenheit des Moxifloxacin mit 93,7% versus 81,7% in dem Vergleichsarm. Sämtliche bakteriologisch verlaufenden Pneumokokken-Pneumonien (11) wurden erfolgreich in der Moxifloxacin-Gruppe behandelt, in der Vergleichsgruppe lagen diese Zahlen bei neun von zehn bakteriämischen Infektionen. 15 Patienten (5%) in der Moxifloxacin-Gruppe und 13 Patienten (4,0%) im Vergleichsarm beendeten die Studie vorzeitig wegen Unverträglichkeitsreaktionen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren reversible, erhöhte Leberenzyme, Diarrhöen und Übelkeit in beiden Behandlungsarmen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese umfangreiche multizentrische internationale Studie zeigte, dass Moxifloxacin (AVALOX) signifikant wirksamer war als die Standardkombination aus Coamoxiclav (AUGMENTAN) plus Clarithromycin (KLACID). Einschränkend muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass es sich nicht um eine Doppelblind-Studie handelte und auch die Anzahl der bakteriämischen Infektionen sowie die Zahl der Penicillin-resistenten Pneumokokken relativ niedrig waren.

FINCH, R. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1746-1754

Neueinführung

Ertapenem – ein neues β -Laktam-antibiotikum

Carbapeneme zeichnen sich durch ein breites antibakterielles Spektrum aus. Die bis-

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (46)

Epididymitis

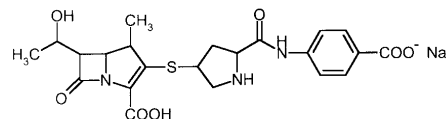
Kasuistik: Ein 18 Jahre alter männlicher Patient kommt in die Praxis und klagt über seit einigen Tagen bestehende erhebliche Schwellungen und Schmerzen im Bereich des rechten Hodens mit subfebrilen Temperaturen. Zeitweilig bestünde auch ein eitriges Urethralsekret mit Schmerzen beim Wasserlassen. Einige Tage vor Beginn der Symptomatik, so berichtet der Patient, habe er ungeschützten Geschlechtsverkehr mit einer Prostituierten gehabt.

Diagnostik: Bei der körperlichen Untersuchung fällt eine deutliche Schwellung, Druckschmerzhaftigkeit und mäßige Rötung des rechten Nebenhodens auf. Weiterhin besteht eine geringe purulente Sekretion aus der Urethra. Die rektale Untersuchung ist unauffällig, die Körpertemperatur ist mit 38°C geringfügig erhöht. In der mikroskopischen Untersuchung des Urethralsekretes wie auch in der bakteriologischen Kultur werden eindeutig Gonokokken nachgewiesen. Die Resistenzbestimmung ergibt eine gute Empfindlichkeit auf Penicillin G sowie Cephalosporine.

Pathogenese: Die akute bakterielle Infektion des Nebenhodens bei einem jüngeren Patienten ist zumeist ausgelöst durch *Neisseria gonorrhoeae* oder / und *Chlamydia trachomatis*. Sehr häufig ist bei derartigen Infektionen auch eine begleitende Urethritis nachzuweisen. Komplizierend kann es auch bei längerer Nichtbehandlung zur Beteiligung des Hodens im Sinne einer Orchitis kommen.

Therapie: Bei der vorliegenden deutlichen Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit der Nebenhoden sollte für einige Tage Bettruhe mit Hochlagerung sowie Kühlung des Hodens erfolgen. Antibiotisch wird eine kombinierte Therapie aus Ceftriaxon (ROCEPHIN) 250 bis 500 mg i.m. oder i.v. plus Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.) 2 x 100 mg täglich für acht bis zehn Tage verabreicht. Alternativ kann auch Ofloxacin (TARIVID) 2 x 300 mg täglich über zehn Tage gegeben werden; diese Substanz hat den Vorteil, dass sie sowohl gegen Gonokokken, Chlamydien und auch gegen gramnegative Erreger wirksam ist. Wegen der speziellen Anamnese sollte auch eine Untersuchung hinsichtlich Hepatitis B und einer Lues vorgenommen werden.

her verfügbaren Substanzen aus dieser Gruppe, Imipenem (ZIENAM, s. ZCT 6:20-21, 1985) und Meropenem (MERO-NEM, s. ZCT 16:37-38, 1995), haben sich seit ihrer Einführung als wichtige Reserveantibiotika zur klinischen, parenteralen Therapie schwerer Infektionen bewährt (Hinweis: die zitierten "Neueinführungartikel" können auch über unsere Internetseite unter www.zct-berlin.de abgerufen werden). Mit Ertapenem (INVANZ) steht nun ein neues Antibiotikum zur stationären, parenteralen Therapie von ambulant erworbenen Mischinfektionen zur Verfügung.¹



Ertapenem

Antibakterielle Wirkung

Als β -Laktamantibiotikum hemmt Ertapenem die Synthese der Zellwand von Bakterien durch Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBP). Zumindest bei *E. coli* ist die Affinität zu den PBP 2 und 3 am höchsten. Es wirkt, wie die anderen Carbapeneme, gegen ein breites Spektrum von gramnegativen und grampositiven Erregern sowie gegen Anaerobier einschließlich *B. fragilis*. Im direkten Vergleich mit Imipenem erwies sich Ertapenem als wirksamer gegen gramnegative Bakterien, war aber etwas schwächer wirksam gegen Streptokokken, Staphy-

lokokken, Anaerobier und *P. aeruginosa*. Die minimalen Hemmkonzentrationen lagen jedoch höchstens bei 0,5 mg/l und weisen das Antibiotikum damit als sehr wirksam aus.^{2,3,4}

Pharmakokinetische Eigenschaften

Ertapenem wird einmal täglich in einer Dosis von 1,0 g intravenös infundiert. Am Ende einer 30-minütigen Infusion von 1 g Ertapenem lagen die mittleren Plasmakonzentrationen bei gesunden Erwachsenen bei 155 mg/l; sie waren nach 12 Stunden auf 9 mg/l und nach 24 Stunden auf 1 mg/l gefallen. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa vier Stunden und ist damit deutlich länger als bei den bisher bekannten Carbapenemen. Die Proteinbindung der Substanz ist mit 92 bis 95% relativ hoch, das Verteilungsvolumen wurde mit 8 Litern berechnet. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal, im Urin wird die Substanz etwa zu gleichen Anteilen als unveränderte Substanz oder in Form eines Metaboliten gefunden. Die Metabolisierung besteht in einer Dehydropeptidase-vermittelten Hydrolyse des β -Laktamrings.

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 31 - 59 ml/min/1,73 m²) sind die AUC-Werte im Vergleich zu gesunden Erwachsenen etwa 1,5 bis 1,8 mal größer; diese Veränderung der Kinetik erfordert keine Dosisanpassung. Ausreichende Daten, die eine Dosierungs-

empfehlung bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz ermöglichen würden, liegen zur Zeit noch nicht vor. Das gleiche gilt für Hämodialyse-Patienten und Patienten mit Leberinsuffizienz.⁵

Indikationen

Ertapenem ist zur Behandlung folgender Infektionen zugelassen, wenn diese durch empfindliche Erreger verursacht sind: (1) intraabdominale Infektionen, (2) ambulant erworbene Pneumonien und (3) akute gynäkologische Infektionen. Die Gleichwertigkeit des Carbapenems mit Standardtherapeutika wurde bei diesen Indikationen während der klinischen Prüfung nachgewiesen.

In einer umfangreichen Doppelblind-Studie an mehr als 500 Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie in Südamerika wurde Ertapenem mit Ceftriaxon (ROCEPHIN) verglichen. Patienten mit vermuteter atypischer Ätiologie ihrer Pneumonie wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Beide Antibiotika wurden einmal täglich in einer Dosierung von 1,0 g intravenös verabreicht; die Dauer der intravenösen Behandlung lag bei etwa vier Tagen (Medianwert). Anschließend wurden die meisten Patienten mit oral verabreichtem Coamoxiclav (AUGMENTAN u.a.) weiterbehandelt. Die Therapie zeigte in beiden Gruppen einen gleich guten klinischen Erfolg bei mehr als 90% der Patienten in beiden Gruppen. Auch hinsichtlich der Verträglichkeit ergaben sich keine Unterschiede.⁶

Unerwünschte Wirkungen

Das β -Laktamantibiotikum erwies sich in der klinischen Prüfung als gut verträglich. Am häufigsten wurden Diarrhö (4,8%), Übelkeit (2,8%) und Komplikationen an der Infusionsstelle (4,5%) beschrieben. Auch Haut-Reaktionen (Exantheme, Juckreiz) und ZNS-Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Verwirrheitszustände und Krampfanfälle, wurden während der Behandlung beobachtet. Nur bei 1,3% der Patienten musste die Therapie aufgrund von unerwünschten Wirkungen abgebrochen werden.

Wechselwirkungen zwischen Ertapenem und anderen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln sind bisher nicht bekannt. Da Carbapeneme die Serum-Konzentrationen von Valproinsäure (ERGENYL u.a.) senken können, wird eine Spiegelbestimmung des Antiepileptikums empfohlen, wenn beide Medikamente gleichzeitig gegeben werden sollen.

ZUSAMMENFASSUNG: Ertapenem (INVANZ) ist ein neues Carbapenem-Antibiotikum zur parenteralen Behandlung schwerer Infektionen durch gramnegative oder grampositive Erreger, einschließlich Anaerobier. Im Gegensatz zu den bisher verfügbaren Präparaten dieser Gruppe kann Ertapenem aufgrund

der längeren Halbwertszeit einmal täglich verabreicht werden. In der klinischen Prüfung erwies es sich als gut verträglich, über etwaige selten auftretende unerwünschte Wirkungen lässt sich zur Zeit noch keine Aussage machen. Weitere Erfahrungen mit dem neuen β -Laktamantibiotikum sind notwendig, um den genauen therapeutischen Stellenwert besser definieren zu können.

1. BONFIGLIO, G. et al. Expert Opin Investig Drugs 2002; 11:529-544
2. LIVERMORE, D. M. et al. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:1860-1867
3. FUCHS, P. C. et al. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1915-1918
4. GOLDSTEIN, E. J. et al. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:2389-2394
5. Fachinfo INVANZ, 2002 MSD Haar
6. ORTIZ-RUIZ, G. et al. Clin Inf Dis 2002; 34:1076-1083

Ertapenem im Vergleich mit Piperacillin / Tazobactam bei Weichteilinfektionen

Komplizierte Weichteilinfektionen, wie zum Beispiel postoperative Wundinfektionen, Abszesse oder Fußinfektionen bei Diabetikern, stellen oft ein erhebliches therapeutisches Problem dar. Überwiegend lassen sich bei diesen Erkrankungen mehr als ein Erreger nachweisen, nicht selten wird die Infektion durch eine Mischflora aus aeroben und anaeroben Erregern hervorgerufen. Zur empirischen Therapie kommen daher nur Antibiotika mit breitem Spektrum oder Kombinationen in Betracht. Wenn Cephalosporine zum Einsatz kommen, werden sie zum Beispiel mit einer zweiten, Anaerobier-wirksamen Substanz, wie Clindamycin (SOBELIN u.a.), kombiniert. Penicilline können in Kombination mit einem Hemmstoff bakterieller β -Laktamasen angewandt werden.

Das Carbapenem Ertapenem (INVANZ) zeichnet sich durch ein breites antibakterielles Spektrum und eine relativ lange Halbwertszeit aus; das Antibiotikum ist daher in niedriger Dosis bei einmal täglicher Gabe anwendbar. In einer umfangreichen Doppelblind-Studie wurde die einmal tägliche Gabe von 1,0 g dieser neuen Substanz bei 540 Patienten mit komplizierten Weichteilinfektionen im direkten Vergleich mit Piperacillin / Tazobactam (TAZOBAC) überprüft. Das Penicillin wurde viermal täglich in einer Dosierung von jeweils 3,375 g infundiert. Die Dauer der Therapie lag im Mittel in beiden Gruppen bei 9 bis 10 Tagen. Zehn bis 21 Tage nach Abschluss der Antibiotikagabe konnten in beiden Gruppen mehr als 80% der Patienten als "geheilt" nach klinischen Kriterien eingestuft werden (82,4% bzw. 84,4 % der Patienten). Da auch hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen (Übelkeit, Diarrhö, Exantheme) keine signifikanten Unterschiede bestan-

den, können die beiden Formen der Antibiotikatherapie unter den Aspekten der Wirksamkeit und Verträglichkeit als gleichwertig angesehen werden. Von Vorteil ist jedoch die Möglichkeit der einmal täglichen Verabreichung, die sich durch die relativ lange Halbwertszeit des Carbapenems ergibt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Ertapenem (INVANZ) erwies sich im direkten Vergleich mit Piperacillin / Tazobactam (TAZOBAC) bei komplizierten Weichteilinfektionen als therapeutisch gleichwertig. Von Vorteil ist die Möglichkeit der einmal täglichen Verabreichung des Carbapenems.

GRAHAM, D. R. et al. Clin Inf Dis 2002; 34:1460-1468

Fluorchinolone – antibakterielle Aktivität

In vitro Aktivität von Levofloxacin gegen atypische Erreger

In den USA treten jährlich 3 bis 4 Millionen Fälle von ambulant erworbenen Pneumonien auf, die zu 500000 stationären Behandlungen führen. Neben den typischen Pneumonieerregern wie Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae und Moraxella catarrhalis stellen auch atypische Erreger wie Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae und Legionella pneumophila wichtige ätiologische Faktoren bei der ambulant erworbenen Pneumonie dar.

Die antibiotische Therapie mit β -Lactam-Antibiotika wird mit zunehmender Resistenzentwicklung bei Pneumokokken problematischer. Ebenso zeigen sich hohe Resistenzraten (bis zu 23%) bei den Makroliden gegen Pneumokokken sowohl in den USA als auch in Europa. Die neueren Chinolone wie Levofloxacin (TAVANIC), Gatifloxacin (BONOQ) oder Moxifloxacin (AVALOX) stellen somit eine gute Therapiealternative bei der Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie dar, da sie sowohl gegen die typischen als auch gegen die atypischen Erreger wirksam sind.

In einer Studie wurde die Wirksamkeit von Levofloxacin im Vergleich zu Makroliden und Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.) gegen L. pneumophila, M. pneumoniae und C. pneumoniae untersucht. Die Isolate wurden zwischen 1995 und 1999 bei Patienten aus den USA und Europa gewonnen. Untersucht wurden 146 L. pneumophila Isolate, 41 M. pneumoniae Isolate und 9 C. pneumoniae Isolate. Gegen L. pneumophila wies Levofloxacin mit einer minimalen Hemmkonzentration (MHK 90)

von 0,03 mg/l die größte Wirksamkeit auf, gefolgt von Clarithromycin (KLACID) (MHK 90: 0,06 mg/l), Erythromycin (ERYTHROMYCIN RATIOPHARM u.a.), Azithromycin (ZITHROMAX) (MHK 90: 0,5mg/l) und Doxycyclin (DOXY u.a.) (MHK 90: 2 mg/l). Bei *M. pneumoniae* zeigte Azithromycin die beste Wirksamkeit (MHK 90: $\leq 0,0005$ mg/l), gefolgt von Clarithromycin (MHK 90: 0,004 mg/l) und Erythromycin (MHK 90: 0,0015 mg/l). Die MHK 90 von Levofloxacin lag bei 1 mg/l. Zwei *M. pneumoniae* Isolate waren Makrolid-resistent, jedoch Levofloxacin-sensibel. Auch bei *C. pneumoniae* waren die Makrolide (Clarithromycin, MHK 90: $< 0,008 - 0,03$ mg/l und Azithromycin, MHK 90: 0,06 – 0,12 mg/l) am wirksamsten. Bei Levofloxacin lagen die MHK 90 Werte zwischen 0,25 und 1 mg/l.

Hinsichtlich der Empfindlichkeit der untersuchten atypischen Erreger zeigten sich keine geographischen Unterschiede zwischen den USA und Europa.

FOLGERUNG DER AUTOREN:

Die Studie konnte zeigen, dass Levofloxacin (TAVANIC) eine gute Wirksamkeit gegen atypische Pneumonieerreger wie *L. pneumophila*, *M. pneumoniae* und *C. pneumoniae* aufweist. Somit stellt Levofloxacin eine Therapiealternative bei der empirischen Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie dar.

CRITCHLEY, I. A. et al
Clin Microbiol Infect 2002; 8 : 214-221

In vitro Aktivität von Chinolonen gegen *Brucella melitensis*

Die Brucellose ist eine weltweit verbreitete Zoonose. In den Mittelmeerländern, dort vor allem in den ländlichen Gebieten der Türkei, stellt sie eines der größten Gesundheitsprobleme dar. Brucellen sind kleine gramnegative Stäbchen, die in Phagozyten überleben und sich vermehren können. Die Brucellosen werden überwiegend von Rindern, Schweinen, Ziegen und Schafen auf den Menschen übertragen. *Brucella melitensis* ist weltweit der häufigste Erreger der Brucellosen des Menschen. Die zur Zeit effektivste Therapie stellt die Kombination von Doxycyclin (DOXY, DOXYCYCLIN RATIOPHARM u.a.) und Streptomycin (STREPTOMYCIN GRÜNENTHAL) oder Rifampicin (RIFA u.a.) dar. Die relativ hohe Nebenwirkungsrate der Kombinationstherapie schränkt diese Therapie jedoch ein. Chinolone haben hohe intrazelluläre Penetrationsraten und sind in vitro gegen *Brucella* spp. wirksam. Die verminderte Aktivität im sauren Milieu könnte bei der Therapie jedoch problematisch sein.

In einer Studie am Universitätskrankenhaus von Ankara (Türkei) wurde die in vitro Aktivität von verschiedenen Chinolonen (Gatifloxacin, Levofloxacin, Spar-

floxacin, Ciprofloxacin und Ofloxacin u.a.) gegen insgesamt 69 *Brucella melitensis* Isolate, die zwischen 1991 und 1999 aus Blut- und Knochenmarkkulturen gewonnen wurden, untersucht. Sparfloxacin zeigte mit einem MHK 90-Wert von 0,12mg/l die höchste Aktivität, gefolgt von Levofloxacin (TAVANIC), Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) und Ofloxacin (TARIVID u.a.) (MHK 90: 0,50 mg/l). Der MHK 90-Wert von Gatifloxacin (BONOQ) lag bei 4 mg/l.

Die Faktoren der Resistenzentwicklung, die zu einem Rückfall der Brucellose führt, sind bis heute noch nicht geklärt. Der pH-Wert sowie die Inokulumgröße und das eingesetzte Medium scheinen einen beträchtlichen Einfluß auf die Ergebnisse hinsichtlich der Empfindlichkeiten zu haben. Auch in dieser Studie wurden die Chinolone nicht bei einem pH-Wert von 5,0 getestet. In früheren Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass die Aktivität von Ciprofloxacin und Ofloxacin gegen *B. melitensis* bei einem pH von 5,0 abgeschwächt war. In klinischen Studien erwies sich eine Monotherapie der Brucellose mit Chinolonen als nicht besonders wirksam, ursächlich wird dabei die verminderte Wirksamkeit bei saurem pH-Bereich in den Phagozytosen vermutet. Die Kombinationstherapie von Ofloxacin mit Rifampicin war in einer klinischen Studie jedoch ebenso effektiv wie die Standardtherapie mit Doxycyclin und Rifampicin.

FOLGERUNG DER AUTOREN:

Trotz der guten in vitro Aktivität der hier getesteten Chinolone gegen *Brucella melitensis* sollten diese Substanzen weder als Monotherapie noch in der Kombinationstherapie mit Rifampicin das etablierte Therapieregime [Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.) plus Streptomycin (STREPTOMYCIN GRÜNENTHAL u.a.) oder Rifampicin (RIFA u.a.)] ersetzen. Bei Kontraindikationen oder Intoleranzen gegen Doxycyclin oder Streptomycin können sie jedoch eine Therapiealternative bei der Behandlung der Brucellose darstellen.

KOCAGÖZ, S. et al.
Clin Microbiol Infect 2002 ; 8 : 240-242

Cotrimoxazol- und Ciprofloxacin-resistente *Campylobacter jejuni* bei Knochenmark-transplantierten Patienten

Knochenmark-Transplantierte (KMT) Patienten sind in hohem Maße infektionsgefährdet. Die Hochdosis-Chemotherapie zerstört unter anderem auch die Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes, so dass relativ häufig Diarrhöen beobachtet werden. Gewöhnlich findet sich bei Patienten, die nach einer Knochenmarktransplantation eine Diarrhöe entwickeln, *Clostridium difficile* als ursächlicher Keim, aber auch andere Erreger sind von Bedeutung.

Zwischen 1991 und 2001 wurden prospektiv 704 KMT-Patienten untersucht. Bei einem 15-jährigen sowie einem 17 Monate alten Jungen traten am zweiten bzw. dritten Tag nach Transplantation Diarrhöen auf. Beide Patienten erhielten nach der Transplantation neben den üblichen Isolierungsmaßnahmen eine orale antibiotische Therapie mit Tobramycin (GERNEBCIN) und Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u.a.) zur Dekontamination des Gastrointestinaltraktes. Die isolierten Erreger waren in beiden Fällen *Campylobacter jejuni*-Stämme, die Erythromycin (ERYTHROMYCIN) – und Imipenem (ZIENAM)-sensibel waren, jedoch Resistenzen gegen Ampicillin (BINOTAL), Ciprofloxacin (CIPROBAY), Cotrimoxazol (COTRIM), Tobramycin sowie Cephalosporine aufwiesen. Unter der intravenösen Therapie mit Meropenem (MERONEM) konnte in beiden Fällen die Infektion erfolgreich behandelt werden.

Es wird vermutet, dass der Darm dieser beiden Patienten schon vor stationärer Aufnahme mit *Campylobacter jejuni* kolonisiert war oder dass eine nosokomiale Übertragung von kolonisiertem oder infiziertem Krankenhauspersonal die Quelle der Infektion war. Die Mukositis nach der Hochdosis – Chemotherapie im Rahmen der Transplantation sowie die daraus resultierende Neutropenie führten zu einer Reaktivierung des Erregers.

Die Inzidenz von Chinolon-resistenten *Campylobacter*-Stämmen hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen (von 1,3% im Jahre 1992 auf 10,2% im Jahre 1998 in den USA). Noch dramatischer sind die Daten des Queen Mary Hospitals in Hong Kong, wo es zu einem Anstieg von 9% im Jahre 1995 auf 97% im Jahre 2001 gekommen ist. Häufig wird Ciprofloxacin als Prophylaxe bei erwachsenen KMT-Patienten eingesetzt, bei den vorliegenden Daten hinsichtlich der Resistenzlage sollte jedoch nach Alternativen gesucht werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN:

Die steigende Chinolonresistenz bei *Campylobacter*-Infektionen wird in den nächsten Jahren wahrscheinlich auch ein zunehmendes Problem bei Patienten mit Knochenmarkstransplantation darstellen.

LAU, S.K.P. et al.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 127-129

Bedrohliche Infektionen

Therapie-Ergebnisse bei Patienten mit Vancomycin-resistenter Enterokokken-Sepsis

Infektionen mit Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u.a.)-resistenten Enterokok-

ken (VRE) haben in der Vergangenheit zunehmend an Bedeutung gewonnen. 1998 lag die Vancomycin-Resistenzrate insgesamt bei etwa 14%, bei *Enterococcus faecium* betrug die Vancomycinresistenz in den USA allerdings damals schon 63%.

In einer Fall-Kontroll Studie sollte der Einfluss der Vancomycin-Resistenz hinsichtlich des klinischen und mikrobiologischen Therapieergebnisses bei Patienten mit VRE Infektionen untersucht werden. Die Erkrankungsschwere und andere Faktoren, die mit einer hohen Mortalitätsrate assoziiert sind, wurden in beiden Gruppen gleich berücksichtigt.

Während der vierjährigen Studienperiode wurden 74 Episoden von VRE Bakteriämien dokumentiert. Klinisch signifikante Episoden traten bei 65 Patienten auf, 53 dieser Patienten konnten mit 53 Patienten mit einer Vancomycin-sensiblen Enterokokken-Bakteriämie verglichen werden.

Das Alter der Patienten betrug im Mittel $58,7 \pm 16,3$ Jahre (VRE) bzw. $59,3 \pm 16,1$ Jahre (VSE = Vancomycin-sensible Enterokokken). Der Zeitraum von der stationären Aufnahme bis zur Diagnosestellung der Enterokokken-Bakteriämie lag bei 12 (VRE) versus 10 (VSE) Tagen. Die Hälfte der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf der Intensivstation behandelt. Hinsichtlich der demographischen Daten zeigten sich bei den Patienten mit VRE-Bakteriämie signifikant häufiger eine renale Dysfunktion ($p=0,01$), dekubitusbedingte Ulzera ($p=0,02$) sowie eine vorangegangene antibiotische Therapie ($p=0,03$).

E. faecium (69,8%) war der dominierende Keim in der Patientengruppe mit VRE-Bakteriämie, in der Gruppe mit VSE-Bakteriämie war es *E. faecalis* (83%). Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes war in der Gruppe mit VRE-Bakteriämie signifikant länger als in der Kontrollgruppe ($22,7 \pm 1,9$ Tage versus $15,9 \pm 1,7$ Tage, $p = 0,006$). 28 Patienten (52,8%) in der VRE-Gruppe starben im Vergleich zu 14 Patienten (26,4%) in der VSE-Gruppe ($p = 0,005$). Die VRE-Bakteriämie war ein unabhängiger Prädiktor hinsichtlich der Gesamtmortalität (Odds Ratio: 4,0, $p = 0,02$), der infektionsbedingten Mortalitätsrate (Odds Ratio: 5,2, $p = 0,02$), sowie der klinischen Versagerrate am Tag sieben nach Diagnosestellung (Odds Ratio: 4,6).

FOLGERUNG DER AUTOREN:

Die Bakteriämie mit Vancomycin- (VANCOMYCIN CP LILLY u.a.) resistenten Enterokokken hat einen negativen Einfluss auf die Letalität, die klinische Ansprechrate und die Länge des Krankenhausaufenthaltes im Vergleich zu Bakteriämien durch sensible Enterokokken.

LODISE, T.P. et al.
Clin Infect Dis 2002; 34: 922-929

Beatmungs-assoziierte Pneumonie durch Piperacillin-resistente und – sensible *Pseudomonas aeruginosa*

Bei nosokomialen Pneumonien, vor allem bei beatmeten Patienten, wird häufig *Pseudomonas aeruginosa* als ursächlicher Keim nachgewiesen. Ventilator-assoziierte Pneumonien (VAP) mit *Pseudomonas aeruginosa* verlaufen in der Regel schwer und gehen mit einer hohen Komplikationsrate einher. Häufig stellt die Multiresistenz dieser Erreger ein großes Problem hinsichtlich der antibiotischen Therapie dar. In einer Studie aus Paris sollten die epidemiologischen Charakteristika, die Risikofaktoren und die Therapieergebnisse von Patienten untersucht werden, die auf der Intensivstation invasiv beatmet wurden und im Krankheitsverlauf eine VAP mit Piperacillin (PIPRIL)-resistenten (PRPA) oder Piperacillin-sensiblen (PSPA) *P. aeruginosa* erlitten. 393 Patienten entwickelten im Untersuchungszeitraum zwischen 1994 und 1999 eine VAP, bei 135 Patienten (34,4%) konnten *P. aeruginosa* in der BAL oder in der geschützten Bürste isoliert werden. Bei 34 Patienten (25,2%) fanden sich resistente Stämme, bei 101 Patienten (74,8%) sensible *Pseudomonaden*. In der Univarianzanalyse waren folgenden Faktoren signifikant mit der Entwicklung einer VAP durch Piperacillin-resistente Erreger assoziiert: sehr schlechter Gesundheitszustand ($p = 0,03$), Immunsuppression ($p=0,004$), längerer stationärer Aufenthalt vor Aufnahme auf die Intensivstation ($p=0,009$), niedriger APACHE II Wert ($p<0,0002$), niedrigerer ODIN- (Organdysfunktionen und/oder Infektion) Score bei Aufnahme auf der Intensivstation ($p = 0,03$), längere Beatmungszeit bei Diagnosestellung der Pneumonie ($p=0,05$), die Anzahl der antibiotischen Therapien mit verschiedenen Substanzgruppen vor Auftreten der VAP ($p = 0,01$) sowie die antibiotische Vortherapie mit Imipenem (ZIENAM) ($p=0,04$) oder Chinolonen ($p=0,007$). In der Multivarianzanalyse wurden als signifikante unabhängige Faktoren ein sehr schlechter Gesundheitszustand (Odds Ratio: 5,6, $p=0,001$), die Vortherapie mit Chinolonen (Odds Ratio: 4,6, $p=0,003$) sowie ein niedriger APACHE II Score (Odds Ratio: 0,89, $p<0,001$) gefunden.

Die Dauer der Beatmung unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patienten mit resistenten ($17,3 \pm 17,4$ Tage) und sensiblen *P. aeruginosa*-Stämmen ($21,0 \pm 26,0$ Tage). 20 Patienten (58,8%) der PRPA-Gruppe starben im Vergleich zu 50 Patienten (49,5%) der PSPA-Gruppe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Hinsichtlich der klinischen Charakteristika zeigen sich Unterschiede bei Patienten, die eine VAP durch Piperacillin-(PIPRIL) sensible Erreger entwickeln und solchen, die eine Infektion durch Piperacillin-resistente Erreger erleiden. Neben dem allge-

meinen Gesundheitszustand und der Beatmungsdauer stellt die Vortherapie mit Chinolonen einen wesentlichen Risikofaktor dar, um eine Ventilator-assoziierte Pneumonie durch Piperacillin-resistente *Pseudomonas* zu entwickeln. Eine Einschränkung der Chinolongabe ist der einzige unabhängige Risikofaktor, der durch ärztliches Verhalten beeinflusst werden kann.

TROUILLET, J. L. et al
Clin Infect Dis 2002; 34: 1047-54

Vermehrte Mutationen im TLR4-Rezeptor bei Patienten im septischen Schock

Der septische Schock als schwerste Verlaufsform der Sepsis hat unverändert eine hohe Letalität mit 60-80% und ist für tödliche Verläufe bei etwa 30.000 Patienten in Deutschland verantwortlich. Zumeist ist er verbunden mit einer Infektion durch gramnegative Keime, die in ihrer Zellwand Lipopolysaccharide (Endotoxin) enthalten. Dieses Endotoxin stimuliert eine inflammatorische Reaktion, die im ausgeprägtesten Falle mit den typischen Symptomen des Schocks einhergeht. In den letzten Jahren wurde die sogenannte "Toll-Familie" der transmembranösen Rezeptorproteine entdeckt, die für eine erhöhte zelluläre Reaktion auf Endotoxin verantwortlich gemacht wird. Einer dieser wesentlichen Rezeptoren ist der Toll-ähnliche Rezeptor 4 (TLR4).

In einer prospektiven Studie auf sieben französischen Intensivstationen für erwachsene Patienten untersuchten die Autoren die Verteilung von zwei wesentlichen Mutationen in diesem TLR4-Rezeptor, nämlich die Mutationen Asp299Gly und Thr399Ile bei 91 Patienten mit einem exakt definierten septischen Schock. 73 gesunde Blutspender wurden als Kontrollpersonen analysiert. Doppelmutationen in den analysierten Genen wurden im gleichen Umfang bei den Patienten mit septischem Schock und der Kontrollgruppe nachgewiesen. Allerdings wurde die Einzelmutation von Asp299Gly nur bei den Patienten mit septischem Schock gefunden. Fünf Patienten mit einer gramnegativen Sepsis wiesen diese Asp299Gly-Mutation auf, hingegen hatte keine der Kontrollpersonen diese alleinige Mutation.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass Patienten mit Mutationen in TLR4-Genen ein erhöhtes Risiko für Infektionen durch gramnegative Erreger aufweisen könnten mit daraus resultierendem septischen Schock. Allerdings handelt es sich zunächst nur um sehr vorläufige Befunde, die noch im größeren Umfang bestätigt werden müssen.

LORENZ, E. et al.
Arch Intern Med 2002; 162: 1028-1032

Pharmapolitik

Einsatz von Fluorchinolonen außerhalb gesicherter Indikationen begrenzen

Das erste Fluorchinolon wurde in Deutschland 1983 für den Einsatz in der Humanmedizin zugelassen. Heute wird diese Substanzgruppe zunehmend für die Behandlung von Harnwegsinfektionen, Atemwegs- und sexuell übertragbaren Erkrankungen angewendet. Fluorchinolone gelten in der Humanmedizin als Reserveantibiotika, wenn Keime gegen andere Substanzen resistent sind. In der Tiermedizin werden Fluorchinolone seit Ende der 80er Jahre eingesetzt und zwar am Einzeltier sowie im Bestand zur Behandlung von Atemwegserkrankungen sowie Erkrankungen des Magen- und Dartraktes. Auch in der Tiermedizin sind diese Substanzen weder zur Prophylaxe noch zur Behandlung von Bagatellinfektionen zugelassen. Dennoch machen Fluorchinolone heute rund ein Prozent der beim Tier eingesetzten antibiotischen Substanzen aus.

In Europa und in den USA wurden 1997 etwa 50 Tonnen zur Verwertung in der Tiermedizin verkauft. Hinzu kommen rund 70 Tonnen Generika und weitere 470 Tonnen Fluorchinolone (!), die in China produziert werden. Im gleichen Zeitraum wurden zum Gebrauch in der Humanmedizin in Europa und in den USA rund 800 Tonnen Fluorchinolone verkauft und weitere 1350 Tonnen der Stoffgruppe in China produziert.

Seit etwa zehn Jahren wird ein Anstieg der Resistenz gegenüber Fluorchinolonen beobachtet. Zu den Fluorchinolon-resistenten Keimen gehören unter anderem bestimmte Salmonellen- und Campylobacter-Stämme. Diese Erreger sind bei Tieren weit verbreitet, gehen hier aber selten mit Erkrankungen einher. Werden sie auf den Menschen übertragen, können sie unterschiedlich schwere Magen-Darminfektionen hervorrufen.

Als besonders kritische Lebensmittel wurden in den USA Geflügel und Geflügelprodukte eingestuft. Die amerikanische FDA führte eine umfangreiche Risikobewertung durch und kündigte an, ein Verbot des Einsatzes von Fluorchinolonen bei Geflügel zu prüfen – in den europäischen Ländern ist die Fluorchinolon-Resistenz unterschiedlich stark ausgeprägt. Während sie in Dänemark bei Tier und Mensch insgesamt niedrig ist, wurden in Großbritannien bei rund 70% des Geflügels und 15-20% der Menschen Fluorchinolon-resistente Campylobacter-Keime nachgewiesen. Für Deutschland wurden Zahlen von 60% Fluorchinolon-resistenter Campylobacter-Keime für Geflügel/Geflügelprodukte und von rund 10% für den Menschen genannt. Experten werten dies als Hinweis auf eine Korrelation

zwischen dem Einsatz von Fluorchinolonen in der Geflügelzucht und der Resistenzentwicklung beim Menschen. Eine eindeutige Korrelation lässt sich allerdings nach Meinung der Experten aus den derzeit vorliegenden Daten nicht ableiten.

FOLGERUNG: Da die bakterielle Resistenzentwicklung mit den eingesetzten Antibiotikamengen korreliert, empfehlen die Experten die Reduzierung des Gebrauchs von Fluorchinolonen bei Tieren und Menschen. Beim Tier sollten Fluorchinolone nur noch eingesetzt werden, wenn Alternativen erwiesenermaßen nicht zur Verfügung stehen. Eine grundsätzliche Fortbildungsverpflichtung für Tierärzte und Humanmediziner auf diesem Gebiet ist zu fordern, und eine gesetzlich verankerte Leitlinie für eine "gute veterinärmedizinische Praxis" sowie effektive Kontrollen erscheinen unentbehrlich.

Anonym: bgvv 2002; 4: 1-2

Pharmakokinetik

Cefepim – Pharmakokinetik während einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie bei Intensivpatienten

Die kontinuierliche Nierenersatztherapie in Form einer kontinuierlichen veno-venösen Hämodilfiltration oder einer kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltration hat sich bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation zur Behandlung eines akuten Nierenversagens durchgesetzt. Im Vergleich zur konventionellen Hämodialyse bieten derartige Therapieformen deutliche Vorteile mit besserer hämodynamischer Toleranz, besserer Volumen-, metabolischer- und ernährungsmäßiger Kontrolle sowie auch der vermehrten Entfernung von proinflammatorischen Zytokinen. In der vorliegenden Studie aus Denver wurden 12 erwachsene Patienten mit akutem Nierenversagen und einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie bezüglich der Pharmakokinetik von Cefepim (MAXIPIME) untersucht. Es handelte sich um Patienten mit einem mittleren Lebensalter von 52 Jahren, einem mittleren Körpergewicht von 96,7 kg, die ein oder zwei Gramm Cefepim alle zwölf oder 24 Stunden intravenös über eine 15-30 minütige Infusion erhielten. Kontinuierliche Serum-Konzentrationsbestimmungen und auch korrespondierende Ultrafiltrat- oder Dialysat-Konzentrationen wurden mittels HPLC analysiert. Eine mittlere systemische Clearance von $35,9 \pm 6,0$ ml/Minute und eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von Cefepim von $12,9 \pm 2,6$ Stunden wurden unter der veno-venösen Hämodilfiltration bestimmt, während die entsprechenden Parameter mit $46,8 \pm 12,4$ ml/Minute und $8,6 \pm 1,4$ Stunden während der Hämodiafiltration berechnet wurden. Die Cefepim-Clearance wurde eindeutig gesteigert mit beiden

Nierenersatztherapie-Formen, wobei mittels Hämodilfiltration eine Membran-Clearance um 40% und mit der Hämodiafiltration eine um 59% erreicht wurde.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, dass die kontinuierliche Nierenersatztherapie zu einer beträchtlichen Erhöhung der Gesamtklearance von Cefepim (MAXIPIME) beiträgt, wobei offensichtlich die Hämodiafiltration noch wirksamer ist als die Hämodilfiltration. Cefepim-Dosierungen von zwei Gramm täglich – entweder als einmalige Applikation oder als zweimalige Gabe von einem Gramm – bewirken ausreichend hohe Konzentrationen, um die Anzahl der üblichen gramnegativen Erreger (MHK < 8 mg/l) während einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie bei Intensivpatienten zu vermindern.

MALONE, R. S. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3148-3155

Borreliose

Positive Lyme-Serologie kann lange persistieren

Infektionen mit *Borrelia burgdorferi* werden in vielen Bereichen der modernen Medizin vermutet und / oder diagnostiziert und sind fast zu einer "Modekrankheit" geworden. Serologische Untersuchungen mittels ELISA und / oder Western-Blot-Analyse zur Bestimmung von IgM und IgG-Antikörpern sind die Basis für den Nachweis einer Lyme-Erkrankung. Ein spezifischer IgM-Nachweis deutet üblicherweise auf eine kürzliche Exposition hin. Neue Daten zeigen, dass die IgM- und IgG-Antikörper bei dieser Erkrankung über Jahrzehnte positiv bleiben können. Serologische Untersuchungen wurden bei 49 Patienten vorgenommen, die in der ersten Lyme-Studie an der Yale Universität in den späten 70'er und frühen 80'er Jahren untersucht wurden. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hatten 40 Patienten eine frühe Erkrankung (lokalisiert oder disseminiert) und 39 Patienten litten an einer Lyme-Arthritis. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung hatte kein Patient eine aktive Erkrankung, und Hinweise für eine Reinfektion bestanden ebenfalls nicht. Unter den 40 Patienten mit einer frühen Krankheitsmanifestation waren bei der Diagnosestellung 88% der Seren IgM- oder IgG-positiv, davon 48% IgG-positiv. Bei der Nachuntersuchung fanden sich 10% positive IgM- und 25% positive IgG-Titer. Unter den Patienten mit der arthritischen Erstmanifestation waren 38% bei Diagnosestellung positiv für IgM, bei der Nachuntersuchung waren immerhin noch 15% IgM-positiv. Insgesamt waren bei der Nachuntersuchung 67% der Seren noch Antikörper-positiv, wenn auch die Titer insgesamt niedriger als bei der Diagnosestellung ausfielen. Die Übereinstimmung zwischen Western-Blot-Ana-

lysen und ELISA war optimal. Von den Patienten mit einer frühen Erkrankungsmanifestation und einer antibiotischen Behandlung waren nur 17% bei der Nachuntersuchung Antikörper-positiv im Vergleich zu 50% der Patienten mit einer Arthritis und einer antibiotischen Therapie.

FOLGERUNG DER AUTOREN: *Borrelia burgdorferi*-spezifische Antikörper - einschliesslich des IgM - können noch Jahrzehnte nach einer abgelaufenen Infektion nachgewiesen werden, auch ohne Hinweise auf eine aktive Erkrankung oder eine Reinfektion. Bei mangelndem Nachweis einer Infektionssymptomatik sollte keine antibiotische Behandlung erfolgen.

KALISH, R. A. et al.
Clin Infect Dis 2001; 33: 780-785

Nebenwirkungen

Ein negativer Hauttest schließt eine Penicillin-Resensibilisierung bei Patienten mit einer Allergie-Anamnese aus

Bis zu 10% aller Patienten geben in ihrer Anamnese Hinweise auf eine Penicillin-Allergie an. Mehrere Studien deuten allerdings daraufhin, dass die Mehrzahl dieser Patienten keine positiven spezifischen IgE-Befunde bezüglich Penicillin aufweisen und deshalb auch Penicillin-Präparate sicher einnehmen können. Ein Penicillin-Hauttest kann die Gegenwart dieser Antikörper exakt bestimmen mit einem negativen prädiktiven Wert von mehr als 99% bezüglich einer akuten allergischen Reaktion. Wie weit dieser Hauttest bei den Patienten hilfreich ist, die eine derartige positive Penicillin-Reaktion in ihrer Anamnese angeben, wurde in Texas bei 46 Patienten untersucht.

Alle Patienten wiesen einen negativen Hauttest trotz anamnestisch positiver Angaben bezüglich einer Penicillin-Allergie auf. Die Patienten wurden dreimal jeweils über zehn Tage mit dreimal täglich 250 mg PenicillinV (ISOCILLIN u.a.) behandelt, soweit ihr Penicillin-Hauttest nach jedem zehntägigen Durchgang negativ blieb. Sämtliche Patienten tolerierten die drei Behandlungszyklen mit Penicillin und sämtliche Hauttests verblieben negativ. Zwei von sieben Patienten, die aus der Studie ausstiegen, entwickelten später mögliche allergische Unverträglichkeitsreaktionen, aber weitere Untersuchungen bei diesen Personen ergaben keinen Hinweis auf eine Resensibilisierung. Die übrigen fünf Patienten beendeten die Studie bevor sämtliche Hauttests durchgeführt wurden, eine Resensibilisierung wurde jedoch auch bei diesen Patienten nicht beobachtet.

FOLGERUNG DER AUTOREN: *Diese Ergebnisse zeigen, dass ein negativer Hauttest einen negativ-prädiktiven Wert*

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

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

hinsichtlich einer akuten und auch zukünftigen Penicillin-Therapie beinhaltet. Ein wiederholter Hauttest erscheint nicht notwendig zu sein zu jedem Zeitpunkt, an dem der Patient eine erneute Penicillin-Therapie benötigt. Angesichts der zunehmenden Antibiotika-Resistenz und dem häufigen unnötigen Einsatz von Breitspektrumantibiotika könnte der Einsatz eines Hauttestes bezüglich einer Penicillin-Allergie eine gezielte und rationale Antibiotikabehandlung fördern.

SOLENSKY, R. et al
Arch Intern Med 2002; 162: 822-826

Metronidazol hemmt nicht den Alkoholabbau

In mehreren Studien und Fallberichten ist von Disulfiram-ähnlichen Unverträglichkeitsreaktionen nach dem Genuss alkoholischer Getränke bei gleichzeitiger Gabe von Metronidazol (CLONT u.a.) berichtet worden. Als Ursache ist eine Anreicherung von Acetaldehyd durch Hemmung der hepatischen Aldehyddehydrogenase vermutet worden. Da es sich insgesamt nur um wenige Fälle handelt, die nicht als gesichert anzusehen sind, untersuchten finnische Wissenschaftler die mögliche Interaktion erstmals systematisch bei 12 gesunden Männern. Die Freiwilligen erhielten fünf Tage lang entweder Metronidazol in einer

Dosierung von drei mal täglich 200 mg oder Placebo und dann 0,4 g Alkohol pro kg Körpergewicht in Form einer 10%igen Lösung. Anschließend wurden innerhalb von vier Stunden alle 20 Minuten Blutproben zur Bestimmung der Alkohol- und Acetaldehyd-Konzentrationen abgenommen. Darüber hinaus wurden engmaschig Blutdruck, Herzfrequenz und Hauttemperatur gemessen, um Zeichen einer möglichen Disulfiram-ähnlichen Reaktion zu erfassen. Keiner dieser Parameter deutete auf eine entsprechende Interaktion hin. Es gab keinen Unterschied zwischen den Personen mit Placebo und denen mit Metronidazol-Einnahme.

FOLGERUNG DER AUTOREN: *Bei einer zahlenmäßig begrenzten Gruppe von Personen ergab sich kein Anhalt auf eine Hemmung des Alkoholmetabolismus durch Metronidazol (CLONT u.a.). Allerdings lässt sich nicht mit Sicherheit ausschließen, dass bei speziell empfindlichen Patienten eine Interaktion auftreten kann, die aber wohl nicht durch eine Hemmung der hepatischen Aldehyddehydrogenase erklärt werden kann.*

VISAPÄÄ, J.-P. et al.
Ann Pharmacother 2002; 36: 971-974

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

Bestellschein

Als Abonnent erhalten Sie sechs Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von

- 33,- Euro
- 23,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- 62,- Euro für Mehrfachleser
- 42,- für Sendungen ins Ausland

Vor- und Zuname

Anschrift

Unterschrift

Bitte senden Sie Ihre Bestellung an den Verlag ZCT

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

Wir bedanken uns für Ihr Interesse!