

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

März/April 2004 – 25. Jahrg.

Übersicht

Akute Diarrhö

Die akute Diarrhö stellt bei einer weltweiten Betrachtung unverändert ein erhebliches medizinisches Problem dar: Es wird geschätzt, dass pro Jahr etwa zwei Millionen Menschen an einer akuten Diarrhö versterben, dies betrifft vor allem Länder mit niedrigem hygienischen Standard. Es ist wenig bekannt, dass die Mangelernährung von Kindern in den Entwicklungsländern viel häufiger Folge der Belastung durch Infektionen des Gastrointestinaltraktes als durch fehlende Nahrung ist. Nur eine verbesserte Trinkwasserversorgung und die Einrichtung von Abwasserkläranlagen können hier Abhilfe schaffen. Daneben stellt die akute Diarrhö jedoch auch in industrialisierten Ländern eine ernst zu nehmende Erkrankung dar. Allein in den USA wird mit 6.000 Toten und etwa 900.000 stationären Behandlungen gerechnet, bei einer Gesamtzahl von 211 Millionen bis 375 Millionen Erkrankungen pro Jahr.^{1,2}

Viren, Bakterien oder Protozoen?

Zahlreiche Mikroorganismen kommen als Erreger einer Diarrhö in Betracht. Wenn es sich um schleimhautinvasive Erreger handelt, spricht man von einer entzündlichen Gastroenteritis, Leukozyten sind in diesem Fall im Stuhl nachweisbar. Wenn pathomechanistisch dagegen eine Toxinproduktion der Erreger oder die Adhärenz an den Wirtszellen entscheidend ist, sind in der Regel Leukozyten im Stuhl nicht nachweisbar und es handelt sich um einen nichtentzündlichen Verlauf.

In den USA und vergleichbaren Ländern treten die meisten Durchfallerkrankungen während der Wintermonate auf. Sie werden oftmals durch Noroviren hervorgerufen und kommen zum Beispiel innerhalb einer Familie, in Schulen, aber auch in Pflegeheimen oder unter den Teilnehmern von Kreuzfahrten gehäuft vor. Neben der direkten Ausbreitung von Mensch zu Mensch spielt bei diesen Erregern auch die Infektion durch den Verzehr von nicht ausreichend gegartem Schalentieren eine Rolle. In Abhängigkeit vom Lebensalter kann sich die Infektion unterschiedlich manifestieren: Bei Erwachsenen stehen Diarrhöen im Vorder-

grund, bei Kindern eher heftiges Erbrechen. Vor allem bei Kleinkindern sind auch Rotaviren ätiologisch von Bedeutung. Da diese Erkrankungen in der Regel nur von kurzer Dauer und selbstlimitierend sind, besteht kein Bedarf für besondere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen. Ein Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten ist fast immer ausreichend.

Bei blutigem Stuhl, Fieber oder anderen Hinweisen auf eine systemische Infektion sollte eine Routine-Untersuchung des Stuhls auf mögliche bakterielle Erreger erfolgen. Dabei müssen Salmonellen, Shigel-

len, Campylobacter und – vor allem bei blutigem Stuhl – Shiga-Toxin-produzierende E. coli-Stämme berücksichtigt werden. Bei persistierenden oder rezidivierenden Durchfällen sollte der Stuhl mikroskopisch auf neutrophile Granulozyten untersucht werden, um die Verdachtsdiagnose einer entzündlichen Verlaufsform zu bestätigen. Eine Untersuchung auf enterohämorrhagische E. coli-Stämme (= EHEC) sollte unbedingt erfolgen, wenn es sich um den Fall einer akut auftretenden, blutigen Diarrhö handelt. EHEC sind die Ursache des hämolytischen Urämiesyndroms, das mit akutem

Inhalt

2/2004

Übersicht

- Akute Diarrhö Seite 9 – 12
- Azithromycin oder Levofloxacin bei Reisediarrhö? Seite 12

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (2)

- Staphylococcus epidermidis Seite 11

Neueinführungen

- Atazanavir – ein neuer Protease-Inhibitor Seite 12 – 13

Pharmapolitik

- Gatifloxacin-Vertrieb eingestellt Seite 14

Intensivmedizin

- Colistin-Renaissance Seite 14
- Linezolid bei eingeschränkter Nierenfunktion Seite 14
- Gammaglobulin bei STSS Seite 14 – 15
- Antibiotika-beschichtete Katheter reduzieren Infektionen Seite 15

Aspergillose

- Voriconazol versus Standardtherapie Seite 15

Wichtige Infektionen in der Praxis

- Infizierte Bissverletzungen Seite 15 – 16
- MRSA-Infektionen Seite 16 – 17

Nierenversagen, Thrombozytopenie und Anämie einhergeht. Sie können ein zelltoxisches Toxin produzieren, das mit dem Toxin von *Shigella dysenteriae* Typ 1 identisch ist (SLT, „Shigella-like toxin“). In Europa und Nordamerika ist der Serotyp O157:H7 der häufigste Vertreter unter den EHEC-Krankheitserregern, der häufig über rohes oder unzureichend gegartes Fleisch aufgenommen wird (s. Tabelle S. 12).

Der anamnestische Hinweis auf den Verzehr von Schalentieren oder rohen Fischen sollte auch eine Diagnostik für Vibrionen veranlassen. Persistierende Bauchschmerzen, Fieber und ein Erythema nodosum oder andere immunologische Manifestationen können wichtige Hinweise auf *Yersinia enterocolitica*

als Erreger sein. Die Isolierung aus dem Stuhl kann schwierig sein. Da das Temperaturoptimum für *Y. enterocolitica* unterhalb der Körpertemperatur liegt, ist eine Kälteanreicherung möglich. Wenn sich der Patient mit einer blutigen Diarrhö zuvor in Ländern aufgehalten hat, in denen *Entamoeba histolytica* endemisch ist, muss auch dieser Erreger bei der Diagnostik berücksichtigt werden. Entsprechende Regionen sind Länder im tropischen Afrika, Asien und Lateinamerika. Falls eine Diarrhö länger als sieben Tage besteht und es anamnestische Hinweise darauf gibt, dass der Patient zum Beispiel während einer Reise kontaminiertes Wasser zu sich genommen hat, sollte die Diagnostik sich auch auf *Giardia* und *Cryptosporidium* erstrecken.

Ein oder zwei Stuhlproben werden mit einem ELISA-Test untersucht, um die Giardienantigene mittels geeigneter Antikörper nachzuweisen.

Unspezifische Therapie

Zahlreiche freiverkäufliche Arzneimittel werden zur Therapie von Durchfallerkrankungen angeboten. Die besten Evidenzen für eine therapeutische Wirksamkeit liegen für Loperamid (IMODIUM, LOPEDIUM u.a.) vor. Pharmakologische Grundlage dieses Arzneimittels ist die jahrhundertlange Verwendung von Opiumzubereitungen („Opiumtinktur“) als Antidiarrhoikum. Bekanntlich besitzen auch die isolierten Opiumalkaloide, wie Morphin oder Codein, antidiarrhoische Wirkungen, die aber wegen ihrer Effekte auf das Zentralnervensystem (Abhängigkeitspotenzial!) nicht bei akuter Diarrhö indiziert sind. Das synthetische Opioid Loperamid ist nicht ZNS-gängig und besitzt daher eine bessere Nutzen-Risiko-Relation. Es hemmt die intestinale Peristaltik und wirkt antisekretorisch. Bei Erwachsenen ist es als Mittel der Wahl anzusehen. Bei akuter Diarrhö werden initial zwei Kapseln à 2 mg genommen und anschließend eine Kapsel bei jedem ungeformten Stuhl. Eine Tagesdosis von acht Kapseln soll nicht überschritten werden. Kinder ab acht Jahren können mit der halben Dosis behandelt werden. Es muss beachtet werden, dass Loperamid bei blutiger Diarrhö mit Entzündungssymptomatik kontraindiziert ist. Die körperliche Untersuchung des Patienten mit Diarrhö kann diverse Hinweise auf eine Dehydratation liefern. Typisch sind folgende Symptome: erniedrigter Blutdruck, beschleunigter Puls, eingefallene Augen, verringerter Hautturgor, reduzierte Jugularvenenfüllung etc. In den allermeisten Fällen ist eine orale Rehydrierung ausreichend. Eine entsprechende Lösung wird durch Zufügen der folgenden Bestandteile in 1 Liter Wasser hergestellt:

- 3,5 g Natriumchlorid (Kochsalz)
- 2,5 g Natriumhydrogencarbonat
- 1,5 g Kaliumchlorid
- 20 g Glukose oder Sukrose

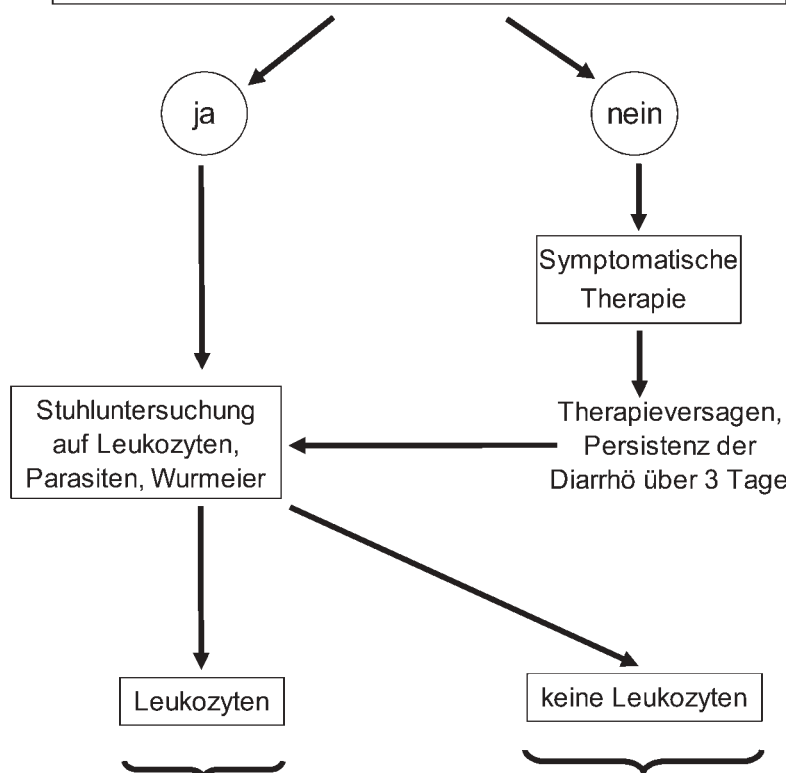
Alternativ können ein Teelöffel Kochsalz und acht Teelöffel Zucker in einem Liter Wasser aufgelöst werden; eine Tasse Orangensaft oder zwei Bananen sollten zugesetzt werden, um die Lösung mit Kalium zu supplementieren.

Erreger-orientierte antimikrobielle Therapie

Angesichts der zahlreichen unterschiedlichen möglichen Erreger einer akuten Diarrhö ist es nicht überraschend, dass auch der Erfolg einer antiinfektiven Therapie sehr unterschiedlich sein kann. Umfassende Richtlinien zur Behandlung der akuten infektiösen Diarrhö wurden unter anderem von der IDSA (Infectious Disease Society of America) publiziert und sind über die Internetseite der Gesellschaft (www.idsociety.org) oder der Zeitschrift „Clinical Infectious Diseases“ erhältlich.³ Eine gezielte Antibiotikatherapie ist nachweis-

Flussdiagramm für das diagnostische Vorgehen bei gastrointestinalen Infektionen

- akute blutige Diarrhö, schwere Allgemeinsymptomatik (Apathie, Exsikkose, Fieber)
- schwere Begleiterkrankung
- Diarrhö bei Kleinkindern und Säuglingen
- kollektive Durchfallerkrankungen
- Mitarbeiter der lebensmittelverarbeitenden Industrie



- Kultur**
- Salmonellen*
 - Shigellen*
 - Campylobacter*
 - EIEC
 - EHEC
 - Yersinien*
 - Mykobakterien*
 - Clostridium diff.*

Zytotoxin-Nachweis
Clostridium diff.

- Kultur**
- Vibrio cholerae*
 - EPEC, ETEC
- EM-Stuhl**
- Rotaviren*
 - Norwalk-Viren*
 - Caliciviren*
 - Adenoviren*
 - Asortoviren*

- Stuhlmikroskopie +
Spezialfärbungen**
- Giardia lamblia*
 - Mikrosporidien*
 - Kryptosporidien*
 - Cyclospora*
 - Isospora*
 - Entamoeba histolytica*

(mod. nach Schneider und Zeitz, 2004)

* EM – Elektronenmikroskopische Untersuchung

lich wirksam bei der Reisediarrhö, einer Infektion mit Shigellen, der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhö und – bei rechtzeitigem Therapiebeginn – auch bei einer Infektion mit Campylobacter. Andererseits kann eine Antibiotikagabe zu einer verlängerten Ausscheidung von Salmonellen oder C. difficile führen oder das Risiko für lebensbedrohliche Komplikationen erhöhen, wenn eine Infektion mit Shiga-Toxin-bildenden E. coli-Bakterien vorliegt. Grundsätzlich ist der Nutzen einer Antibiotikatherapie gegen die Risiken abzuwägen, die durch unerwünschte Wirkungen der Antiinfektiva, wie negative Effekte auf die physiologische Flora oder Induktion der Shiga-Toxin-Produktion, entstehen können. Die Toxinbildung ist ein Risikofaktor für die Entstehung eines hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS). Die Frage, ob eine adäquate und rechtzeitige Antibiotikagabe die Entwicklung eines HUS beeinflussen kann, wird derzeit kontrovers diskutiert.

Die pathogenen *Escherichia coli*-Stämme können in vier Gruppen eingeteilt werden (s. Tabelle). Enteropathogene E. coli (EPEC) sind in Industrieländern heute selten, in Entwicklungsländern aber eine häufige Ursache für schwere und lang anhaltende Diarrhöen bei Kindern unter einem Jahr. Die Rehydratation spielt therapeutisch die größte Rolle, die zusätzliche Gabe von Antibiotika nimmt keinen entscheidenden Einfluss auf den Verlauf der Infektion. Toxinproduzierende E. coli (ETEC) sind neben Rotaviren eine der häufigsten Ursachen für nichtentzündliche Durchfallerkrankungen bei Kindern in den Entwicklungsländern. Eine *Reisediarrhö durch ETEC* beginnt meist fünf bis 15 Tage nach der Ankunft in einem Entwicklungsland. Neben einer unterschiedlich stark ausgeprägten Diarrhö bestehen Begleitsymptome wie abdominale Krämpfe, Übelkeit, Erbrechen und subfebrile Temperaturen. Die Erkrankung dauert nur selten länger als fünf Tage.

Mehrere klinische Studien haben gezeigt, dass Fluorchinolone zu einer signifikanten Verkürzung der Dauer einer Reisediarrhö führen können. Eine Einzeldosis kann schon ausreichend sein, die meisten Empfehlungen sehen aber eine Behandlung über ein bis fünf Tage vor. Die folgenden Alternativen stehen zur Verfügung: Ciprofloxacin (CIPROBAY, CIPROHEXAL u.a., zweimal tgl. 500 mg), Levofloxacin (TAVANIC; einmal tgl. 500 mg) oder Norfloxacin (BARAZAN, NORFLOHEXAL u.a.; zweimal tgl. 400 mg). Der Antibiotikaesatz bei der Reisediarrhö ist umstritten, weil die Häufigkeit resistenter Bakterien kontinuierlich zunimmt.

Kontrollierte klinische Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit einer *Shigellose* eine adäquate Antibiotikatherapie die durchschnittliche Dauer der Diarrhö um etwa zweieinhalb Tage oder mehr verkürzen kann. Auch die Dauer des Fiebers, der Tenesmen und die Dauer der Erregerausscheidung wird reduziert. Die Therapie zeigt den größten Nutzen, wenn sie möglichst frühzeitig begonnen wird. Wahrscheinlich verringert sie auch die direkte Weitergabe der Erkrankung.

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (2)

Staphylococcus epidermidis

Koagulase-negative Staphylokokken (KNS) stellen einen wesentlichen Bestandteil der kommensalen Haut- und Schleimhautflora des Menschen dar. Sie sind klassische Opportunisten, die nur ein geringes pathogenes Potenzial für immunkompetente Menschen besitzen. *Staphylococcus epidermidis* ist für 70–80% der Infektionen durch KNS verantwortlich.

Krankheitsbilder: *S. epidermidis* sind eine häufige Ursache von Infektionen an implantierten Fremdkörpern (intravasale Katheter, Katheter für die kontinuierlich ambulante Peritonealdialyse [CAPD], Liquorshunts, Endoprothesen, künstliche Herzklappen und Gelenke, Herzschrittmacher u. a.).

Die Stämme, die Fremdkörper-assoziierte Infektionen bewirken, stammen meist aus der endogenen Flora der Patienten. Es kommen aber auch exogene nosokomiale Infektionen vor. Über die Pathogenität ist bekannt, dass *S. epidermidis*-Stämme die Fähigkeit besitzen, an Polymer-Oberflächen zu binden und dort durch Vermehrung und Schleimbildung (Glycocalyx) Biofilme auszubilden. Dieser Vorgang wird in Gegenwart von Matrixproteinen (z. B. Fibrinogen, Fibronectin), die im Makroorganismus die Fremdkörper bedecken, noch verstärkt. Biofilme sind Infektionsherde, von denen Bakterien ins Blut geschwemmt werden und sepsisartige Krankheitsbilder verursachen können.

Diagnostik: Die aktuelle MiQ-Richtlinie (Qualitätsstandard in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik der Deutschen Gesellschaft für Hygiene & Mikrobiologie) zur Blutkulturdiagnostik stellt fest, dass beim Nachweis von Bakterien der normalen Hautflora wie *S. epidermidis* der Befund fraglich ist, wenn diese Erreger aus nur einer von mehreren Blutkulturen angezüchtet werden. Andererseits wird anerkannt, dass *S. epidermidis* besonders bei immunsupprimierten und hämatologisch-onkologischen Patienten schwere Infektionen verursachen kann. Im Hinblick auf die Resistenztestung ist der Nachweis von Oxacillin (Methicillin)-resistenten Stämmen (MRSE) bedeutsam, da diese Stämme nicht mit β -Lactamantibiotika behandelt werden können. Aktuell liegt der Anteil von MRSE bezogen auf alle *S. epidermidis*-Stämme in Deutschland bei ca. 70%.

Antibiotische Therapie: Generell richtet sich die Therapie nach dem Antibiogramm. Bei Verdacht auf eine Prothesen-Endokarditis durch *S. epidermidis* sollte aufgrund des hohen Anteils von MRSE die Primärtherapie aber mit einem Glykopeptid (z. B. Vancomycin, VANCOMYCIN u.a.) in Kombination mit Rifampicin (RIFA u.a.) und/oder einem Aminoglykosid (z. B. Gentamicin, REFOBACIN u.a.) erfolgen.

Fremdkörper-assoziierte Infektionen haben oft einen chronischen Verlauf, weil die in der Tiefe von Biofilmen vorhandenen Bakterienzellen weitgehend vor der Wirkung von Antibiotika sowie dem Immunsystem geschützt sind. In der Regel ist die Entfernung des infizierten Fremdmaterials notwendig.

Eine Thrombophlebitis bei infiziertem Venenkatheter durch *S. epidermidis* muss immer antibiotisch behandelt werden [z. B. mit Cefazolin (ELZOGRAM u.a.) oder Cefuroxim (ZINACEF u.a.)]. Ein besonderes Problem stellen die Infektionen von permanenten Zugängen (Hickman, Port u.a.) dar. Port-Infektionen können durch Instillation von Antibiotika in das System behandelt werden.

Für die gezielte Therapie von MRSE-Infektionen sind Glykopeptide die Mittel der Wahl. Alternativ kommt eine Therapie mit Linezolid (ZYVOXID) oder Quinupristin/Dalfopristin (SYNERCID) in Betracht. Rifampicin darf wegen der raschen Resistenzentwicklung nur in Kombination mit einem anderen MRSE-wirksamen Antibiotikum angewendet werden.

Cotrimoxazol (BACTRIM, COTRIM HEXAL u.a.) und Ampicillin (BINOTAL, AMPICILLIN STADA u.a.) waren früher die Mittel der Wahl, ihre Anwendbarkeit ist heute aber durch hohe Resistenzquoten sehr limitiert. Die gute Wirksamkeit der Fluorchinolone wurde in mehreren kontrollierten Studien bei Erwachsenen gezeigt.

Im Gegensatz zur Shigellose wird eine Antibiotikatherapie bei einer *Salmonellen*-bedingten unkomplizierten Diarrhö nicht empfohlen. Antiinfektiva beseitigen nicht die Durchfallsymptomatik, aber sie induzieren eine verlängerte Ausscheidung der Erreger und können sogar einen Rückfall verursachen. In einigen Fällen ist trotzdem eine Antibiotikatherapie angezeigt, denn bei zwei bis vier Prozent der Patienten entwickelt sich eine Bakteriämie. Bei den folgenden Patientengruppen besteht ein erhöhtes Risiko für eine systemi-

sche Ausbreitung der Salmonellen und eine Antibiotikatherapie ist bei folgenden Situationen indiziert:

1. schwerer Verlauf,
2. Alter des Patienten <12 Monate oder >50 Jahre,
3. Patienten mit schweren Grunderkrankungen (z.B. ausgeprägte Arteriosklerose, Krebserkrankung, defekte Herzklappen, Urämie etc.).

Ein Risiko für *Campylobacter*-verursachte Durchfallerkrankungen besteht beim Verzehr von unzureichend gegartem Geflügelfleisch, die Infektion wird aber meist durch kontaminiertes Wasser oder Milch übertragen. Bei leichten Verläufen ist eine Antibiotikatherapie nicht notwendig. Durch Erythromycin (ERYTHROCIN, ERYHEXAL u. a.) lässt sich *Campylobacter* beseitigen; das Antibiotikum bessert die Diarrhö jedoch nur, wenn

E. coli-bedingte Infektionen des Gastrointestinaltrakts

Erreger	Abkürzung	Übertragungsweg	Pathomechanismus	Klinik
Enteropathogene E. coli	EPEC	Schmierinfektion von Mensch zu Mensch	Zelladhärenz	Wässrige Durchfälle meist bei Kindern (lang anhaltend)
Enterotoxische E. coli	ETEC	kontaminierte Nahrung und Wasser	Enterotoxin	Reisediarrhö, Diarrhö bei Kindern (Entwicklungsländer)
*Enteroinvasive E. coli	EIEC	Schmierinfektion von Mensch zu Mensch, selten über Nahrungsmittel	Invasion + Zytotoxin	Diarrhö häufig mit Schleim- und Blutbeimengung wie bei der Ruhr (Shigellen)
*Enterohämorrhagische E. coli	EHEC	Rindfleisch, Milch	Zytotoxin	Blutige Durchfälle, hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

* Erreger verursacht entzündliche gastrointestinale Infektionen

Aus: Die Infektiologie, Springer (2004), Hrsg.: Adam, Doerr, Link, Lode

es innerhalb von vier Tagen nach Beginn der Symptomatik genommen wird. Die Resistenz von *Campylobacter* gegen Fluorchinolone hat in den vergangenen Jahren in dramatischer Weise zugenommen und limitiert damit die therapeutischen Möglichkeiten bei dieser Erkrankung. Der Resistenzanstieg ist assoziiert mit der weit verbreiteten Anwendung dieser Wirkstoffe in der Geflügelzucht.

ZUSAMMENFASSUNG: Die akute Diarrhö kann durch eine Vielzahl möglicher Erreger hervorgerufen werden und verläuft meist als selbstlimitierende Erkrankung. Dementsprechend variieren auch die Therapieempfehlungen. In der Regel sind orale Rehydrierungsmaßnahmen ausreichend, eine spezifische Antibiotikatherapie ist überwiegend nicht notwendig und kann sogar von Nachteil sein. Antibiotisch wirksame Substanzen führen bei einer Salmonellose zum Beispiel zu einer verlängerten Ausscheidung der Erreger. Antidiarrhoika, wie Loperamid (IMODIUM, LOPEDIUM u.a.) können die Erkrankungsdauer verkürzen, sind aber bei blutigen Diarrhöen kontraindiziert.

- SCHNEIDER, T., ZEITZ, M.
in: „Die Infektiologie“, Springer 2004, Adam, D. et al., (Hrsg.), S. 470-505
- THIELMAN, N.M. und GUERRANT, R.L.
N Engl J Med 2004; 350: 38-47
- GUERRANT, R.L. et al.
Clin Infect Dis 2001; 32: 331-351

Vergleich von Azithromycin und Levofloxacin bei der Behandlung der akuten Reisediarrhö

Aufgrund der hohen Prävalenz bakterieller Erreger wird die Antibiotikatherapie bei der akuten Reisediarrhö empfohlen. Fluorchinolone werden häufig verordnet, problematisch ist jedoch die weltweite und besonders stark in Südostasien vorherrschende Zunahme fluorchinolone-resistenter Erreger, die zur Suche nach alternativen Wirkstoffen geführt hat. In einer Doppelblindstudie wurde daher die Wirksamkeit einer oralen Einmaldosis von 1.000 mg Azithromycin (ZITHROMAX) mit 500 mg Levofloxacin (TAVANIC) bei der Reisediarrhö verglichen. An der Studie nahmen Studenten zweier US-amerikanischer Univer-

sitäten teil, die sich im Rahmen von Studienprojekten in Mexiko aufhielten. Die akute Diarrhö wurde diagnostiziert, wenn über mehr als drei ungeformte Stuhlgänge innerhalb von 24 Stunden berichtet wurde und der Erkrankungsbeginn weniger als 72 Stunden zurücklag.

Primäres Studienziel war die Beurteilung der Zeit bis zum letzten ungeformten Stuhlgang. Als sekundäre Studienziele wurden die Frequenz der ungeformten Stühle, bakteriologische Erfolgsraten, klinische Krankheitssymptome, Nebenwirkungen und Therapieversagen in einem Beobachtungszeitraum von vier Tagen erfasst.

108 Studenten erhielten Azithromycin und 109 Studenten Levofloxacin. Die mittlere Zeit zwischen Krankheits- und Therapiebeginn lag bei 33 Stunden.

Beide Gruppen unterschieden sich nach Antibiotikaeinnahme hinsichtlich der mittleren Zeit bis zum letzten ungeformten Stuhlgang nicht (A: 22,3 Stunden vs. L: 21,5 Stunden). 9,5% der mit Azithromycin und 7,5% der mit Levofloxacin behandelten Studenten hatten ein Therapieversagen. Die Anzahl der ungeformten Stühle zu verschiedenen Zeitpunkten der Nachbeobachtungszeit nahm in beiden Therapiearmen etwa gleich ab. Bei 65% der mit Azithromycin und bei 67% der mit Levofloxacin behandelten Studenten konnten Erreger nachgewiesen werden. ETEC-Bakterien waren mit ca. 50% in beiden Gruppen am häufigsten ursächlich für die Diarrhö. Die bakterielle Eradikationsrate lag in der Azithromycingruppe bei 58% und in der Levofloxacingruppe bei 69%. Die Eradikationsrate bei ETEC lag bei 55% vs. 61%. Die Unterschiede waren nicht signifikant. In beiden Studienarmen traten bei 54% der Teilnehmer leichte und selbstlimitierende Nebenwirkungen auf.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei der Behandlung der akuten Reisediarrhö war eine Einmaldosis Azithromycin (ZITHROMAX) oder Levofloxacin (TAVANIC) von vergleichbarer Effektivität. Die Wirksamkeit dieser Behandlung war anderen Therapiestudien mit Antibiotikaeinnahmen über drei bis fünf Tagen nicht unterlegen. Azithromycin zeichnete sich durch ein gutes Sicherheitsprofil aus. Es hat im Vergleich zu den Fluorchinolonen den Vorteil, dass es für den Gebrauch bei Kindern zugelassen ist und alternativ auch bei Schwangeren als Therapieoption in Erwägung gezogen werden kann.

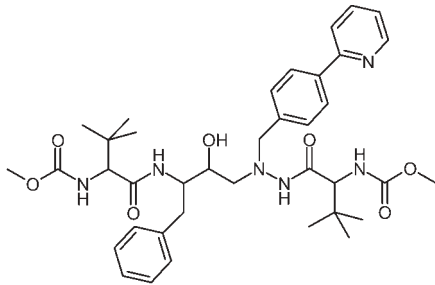
ADACHI, J. A. et al.
Clin Infect Dis 2003; 37: 1165-1171

Neueinführungen

Atazanavir – ein neuer Protease-Inhibitor zur einmal täglichen Gabe

Das HI-Virus benötigt für seine Ausbreitung eine Reihe von Proteinen, die bei der Vermehrung zunächst in Form von Vorläufer-Proteinen synthetisiert werden. Die anschließende Zerschneidung dieser Vorläufer-Proteine erfolgt durch eine spezifisch wirksame virale Protease, welche die Peptidbindung zwischen zwei Aminosäuren spalten kann. Aufgrund der hohen Spezifität der Protease bietet das aktive Zentrum dieses Enzyms einen geeigneten Angriffspunkt für antiretrovirale Wirkstoffe. Durch die Herstellung von Substanzen, die Peptid-ähnliche Strukturen aufweisen, ist es bekanntlich gelungen, Virustatika zu entwickeln, die einerseits eine hohe Affinität zum katalytischen Zentrum der HIV-Protease zeigen; andererseits resultiert jedoch aus chemisch modifizierten Peptidbindungen, die nicht gespalten werden können, eine Inhibition der Protease.

Seit 1996 sind insgesamt sechs Protease-Inhibitoren in Deutschland eingeführt worden (vgl. www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen), durch ihren Einsatz als Bestandteil der antiretroviralen Kombinationstherapie konnte die AIDS-Sterblichkeit erheblich gesenkt werden. Allerdings besitzen die bisher bekannten Protease-Inhibitoren auch einige Nachteile und optimierte Derivate werden seit Jahren erwartet. Da es sich bei der antiretroviralen Kombinationstherapie um eine lebenslange Behandlung handelt, sind vor allem Modifikationen erwünscht, die zu einer verbesserten Patienten-Compliance führen können. Bekanntlich erfordert die antiretrovirale Therapie in hohem Maße die Kooperation des Patienten, denn bereits eine geringe Unregelmäßigkeit bei der Einnahme kann zur Entstehung und Selektion resistenter Virusmutanten führen, die mit einem Versagen der Therapie einhergehen.



Atazanavir

Antivirale Aktivität

Atazanavir (REYATAZ) ist ein neuer Protease-Inhibitor, der erstmals die einmal tägliche Gabe ermöglicht und dadurch die Kombinationstherapie für den Patienten nicht nur komfortabler, sondern auch risikoärmer macht. Da im Molekül eine CH-Gruppe durch ein Stickstoffmolekül ersetzt wurde, wird die Verbindung auch als Azaeptid bezeichnet. Es hemmt in vitro die HIV-1-Vermehrung bereits bei Konzentrationen im Bereich von 2 – 5 nM (EC_{50} -Werte; 1 nM = 0,7 µg/l).^{1,2} Resistente Mutanten konnten sowohl in vitro als auch aus dem Blut von Patienten isoliert werden. Dabei handelte es sich in den allermeisten Fällen um den Austausch von Isoleucin gegen Leucin an Position 50 (I50L) in der Aminosäuresequenz der Protease; interessanterweise war diese Veränderung mit einer erhöhten Empfindlichkeit der Viren gegen andere Protease-Inhibitoren verbunden. Andererseits waren Viren mit Resistenz gegen ein oder zwei andere Protease-Inhibitoren zu mehr als 80% empfindlich gegen Atazanavir. Es besteht also nur eine partielle Kreuzresistenz zu anderen Protease-Inhibitoren.^{1,3}

Pharmakokinetische Eigenschaften

Innerhalb von etwa 2,5 Stunden nach der Einnahme des Medikamentes in einer Dosierung von 400 mg werden im Plasma Spitzenspiegel erzielt. Bei gleichzeitiger Aufnahme einer leichten Mahlzeit wird die Bioverfügbarkeit deutlich erhöht und die Variabilität der Spiegel ist geringer als bei einer Einnahme auf nüchternen Magen. Bei täglicher Einnahme von 400 mg werden „steady-state-Spiegel“ etwa nach 4 bis 8 Tagen erreicht. Im Blut liegen 86% des Wirkstoffs in proteingebundener Form vor; im Liquor konnten nur sehr niedrige Spiegel gemessen werden. Die Metabolisierung erfolgt vor allem in der Leber durch Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen; nur etwa 7% werden unverändert im Urin ausgeschieden. In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass der Abbau hauptsächlich über das Isoenzym CYP3A vermittelt wird. Die Elimination erfolgt mit einer mittleren Halbwertszeit von etwa 7 Stunden. Bei hepatischer Insuffizienz erfolgt die Ausscheidung langsamer; die Halbwertszeit wurde mit 12,1 Stunden im Vergleich zu 6,4 Stunden bei gesunden Probanden errechnet. Es liegen bisher keine Informationen über die Ausscheidung bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor.^{1,2,4}

Klinische Studien

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atazanavir wurde in drei großen klinischen Studien bei zuvor unbehandelten Patienten untersucht.^{1,5} In zwei Studien wurde Nelfinavir zum Vergleich herangezogen, in der dritten Studie war es Efavirenz. In allen Fällen wurde die Therapie in Kombination mit Nucleosid-Analoga, wie Didanosin, Stavudin, Lamivudin (EPIVIR) oder Zidovudin (RETROVIR) durchgeführt. Insgesamt war Atazanavir etwa gleich gut wirksam wie die Vergleichssubstanzen. In der größten dieser Studien, die an mehr als 800 Patienten durchgeführt wurde, wiesen 67% der Atazanavir-behandelten Patienten weniger als 400 Kopien der viralen RNA pro Milliliter Blut auf (Efavirenz: 62%). Bei etwa einem Drittel der Patienten lag der Wert sogar unter 50 Kopien/ml Blut (Atazanavir: 32%; Efavirenz: 37%). Insbesondere in der Kombination 300 mg Atazanavir plus 100 mg Ritonavir über einen Zeitraum von 48 Wochen wurden günstige Resultate erzielt.

Interaktionen

Ähnlich wie alle anderen bekannten Protease-Inhibitoren hemmt Atazanavir vor allem das Cytochrom-Enzym CYP3A4, die Inhibition von anderen Cytochromen, wie CYP1A2 oder CYP2C9 ist schwächer. Darüber hinaus wurde neben der Inhibition von Enzymen des oxidativen Phase-I-Metabolismus auch eine Hemmung der UGT1A1 festgestellt, also eines Phase-II-Enzyms, welches die Übertragung von Glucuronsäure katalysiert. In zahlreichen Studien wurden die möglichen Interaktionen zwischen Atazanavir und anderen gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln untersucht. Bei gleichzeitiger Gabe von Efavirenz (SUSTIVA) waren die Konzentrationen von Atazanavir deutlich reduziert, die Spiegel von gleichzeitig gegebenem Clarithromycin (KLACID u.a.) waren etwa verdoppelt, während der wirksame Metabolit des Makrolid-Antibiotikums in deutlich geringeren Konzentrationen im Plasma gemessen wurde (AUC-Werte). Einige Arzneimittel, wie Midazolam (DORMICUM u.a.), Ergot-Alkaloide oder das Neuroleptikum Pimozid (ORAP) sind bei Patienten, die mit Atazanavir oder anderen Protease-Inhibitoren behandelt werden, kontraindiziert. Da die Resorption von Atazanavir aus dem Magen-Darm-Trakt vom pH-Wert abhängig ist, können gleichzeitig verabreichte Arzneimittel, die zu einer Pufferung der Magensäure führen, eine deutliche Reduktion der Resorption bewirken. Eine Studie mit gleichzeitig gegebenem Stavudin (ZERIT) und Didanosin (VIDEX, gepufferte Tabletten) zeigte, dass die Atazanavir-Spiegel um mehr als 80% reduziert waren. Erfolgte jedoch die Einnahme von Atazanavir 1 Stunde nach den anderen Virustatika, war die Resorption nicht mehr beeinträchtigt. Detaillierte Tabellen über die Interaktionen mit Atazanavir und anderen Protease-Inhibitoren sind über unsere Internetseite verfügbar (www.zct-berlin.de/interaktionen).

Die während der Gabe von Atazanavir beob-

achteten unerwünschten Wirkungen unterscheiden sich zum Teil deutlich von denen der anderen Protease-Inhibitoren. Die insgesamt gute Verträglichkeit drückt sich darin aus, dass schwerwiegende Nebenwirkungen oder Therapieabbrüche während der klinischen Prüfung nicht häufiger waren als in den Vergleichsgruppen. Übelkeit war die häufigste gastrointestinale Nebenwirkung; Diarrhöen traten deutlich seltener als in den Vergleichsgruppen auf. Eines der größten Probleme bei der langfristigen Therapie mit Protease-Inhibitoren sind die Hyperlipidämie und Lipodystrophie. Unter Atazanavir waren Veränderungen im Fettstoffwechsel im Vergleich mit anderen Protease-Inhibitoren geringer ausgeprägt. So kam es zum Beispiel in einer Vergleichsstudie bei den mit Atazanavir behandelten Patienten nicht zu Fettstoffwechselstörungen, während ein Anstieg der Triglyzeridwerte bei jedem 2. Patienten unter Lopinavir/Ritonavir (KALETRA) registriert wurde. Sehr häufig wurde bei Atazanavir-behandelten Patienten jedoch ein erhöhtes Bilirubin festgestellt. Diese Veränderung war nicht mit einem Anstieg der Transaminasen assoziiert und lässt sich durch die Hemmung der hepatischen Glucuronidierung erklären. Bei etwa 10% der Patienten führte diese Veränderung zum Ikterus, der bei Absetzen des Arzneimittels reversibel war.

ZUSAMMENFASSUNG: Atazanavir (REYATAZ) ist ein neuer Protease-Inhibitor, der in Kombination mit anderen Virustatika zur antiretroviralen Therapie von HIV-positiven, vorbehandelten Patienten angewandt werden kann. Die zugelassene Dosierung beträgt 300 mg Atazanavir plus 100 mg Ritonavir täglich. Die antivirale Aktivität ist mit dem der anderen Protease-Inhibitoren vergleichbar, es besteht nur teilweise eine Kreuzresistenz. Atazanavir wird langsam eliminiert, wodurch eine einmal tägliche Gabe ermöglicht wird. Dies ist mit den anderen derzeit verfügbaren Protease-Inhibitoren nicht möglich und stellt einen Fortschritt dar. In klinischen Studien war Atazanavir gut wirksam und verträglich. Insbesondere sind die relativ geringen Einflüsse auf den Lipidstoffwechsel von Bedeutung. Hinsichtlich des Interaktionspotenzials besteht kein wesentlicher Unterschied zu anderen Protease-Inhibitoren. Durch Hemmung der Glucuronidierung kommt es sehr häufig zu einem Anstieg des Bilirubins, der mit einem Ikterus assoziiert sein kann, aber nicht als Symptom einer hepatotoxischen Reaktion gewertet werden darf.

1. Reyataz™, Full prescribing Information, Bristol Myers Squibb, 2003 (www.Reyataz.com)
2. BECKER, S. Expert Rev Antiinfect Ther 2003; 1: 403-413
3. COLONNO, R. J. et al. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:1324-1333
4. GOLDSMITH, D.R., PERRY, C.M. Drugs 2003; 63: 1679-1693
5. SANNE, I. et al. J Acq Imm Def Syndr 2003; 32: 18-29

Pharmapolitik

Gatifloxacin-Vertrieb in Europa eingestellt

Gatifloxacin (BONOQ) gehört zur Klasse IV der neueren Fluorchinolone und befand sich seit November 2001 in Deutschland im Handel. Die Substanz verfügt über eine gute Wirksamkeit gegenüber gramnegativen und grampositiven Keimen und war in Deutschland für ein relativ breites Indikationsspektrum zugelassen worden. Die lange Halbwertszeit der Substanz und die günstige Pharmakodynamik erlaubte eine einmal tägliche 400 mg Dosis. Im Rahmen der Zulassungsbestrebungen für alle europäischen Staaten wurden von der EMEA in London die vereinzelt aufgetretenen hypo- und hyperglykämischen Unverträglichkeitsreaktionen dieser Substanz neu bewertet und das Nutzen-Risiko-Verhältnis anders als von der FDA eingestuft. Während in den USA mehrere Millionen Patienten mit dieser Substanz behandelt wurden und weiterhin werden, reduzierten die europäischen Zulassungsbehörden die Indikationen auf ambulant erworbene Pneumonien und komplizierte Harnwegsinfektionen. Auf der Basis dieser erheblichen Einschränkungen der Indikationsgebiete entschloss sich die verantwortliche pharmazeutische Firma, Grünenthal AG Aachen, die Substanz vom europäischen Markt zu nehmen. Im deutschen Spontanerfassungssystem unerwünschter Arzneimittelwirkungen wurden bis zum 18. 12. 2003 insgesamt 55 Meldungen zu Gatifloxacin erfasst, von denen sich sieben (12,7%) auf eine Hypoglykämie bezogen. Im Vergleich dazu ergab sich bei 4.768 Berichten zur Gesamtgruppe der Fluorchinolone nur ein Anteil von 19 Fällen (0,4%) an Hypoglykämien.

1. Eigenrecherche

2. Deutsches Ärzteblatt 2004; 101: 310

Intensivmedizin

Colistin – Renaissance in der Intensivmedizin

Die beträchtliche Resistenzentwicklung von gramnegativen Erregern insbesondere auf den Intensivstationen gegen die derzeit gebräuchlichen Antibiotika lässt das Interesse an alten Substanzen wieder steigen. Unter diesen sind die Polymyxine zu erwähnen, die sehr wirksame, aber auch potenziell toxische antimikrobielle Substanzen darstellen und bereits vor 40 Jahren für die systemische Therapie von schweren gramnegativen Infektionen eingesetzt wurden. Seit dieser Zeit wurden Polymyxine fast ausschließlich zur topischen Therapie, zum Beispiel als Augentropfen, benutzt.

Spanische Ärzte untersuchten prospektiv die Wirksamkeit und Verträglichkeit von paren-

teralem Polymyxin B (= Colistin/in Deutschland zur parenteralen Therapie nicht im Handel) in der Behandlung der beatmungssoziierten Pneumonie verursacht durch *Acinetobacter baumannii*. Dieser Keim ist ein recht häufiger nosokomialer und zumeist polyresistenter gramnegativer Erreger von rezidivierenden Beatmungspneumonien. 21 intensivmedizinisch betreute Patienten mit einer derartigen Pneumonie wurden mit intravenösem Colistin behandelt, nachdem sich der nachgewiesene *Acinetobacter* als resistent gegen alle anderen alternativen Substanzen erwiesen hatte. Im Vergleich zu 14 gleichartigen Patienten, die mit einem Imipenem (ZIE-NAM)-sensiblen *Acinetobacter* infiziert waren und mit diesem Carbapenem behandelt wurden, wies die Colistin-behandelte Gruppe vergleichbare Therapieergebnisse auf. Befürchtete Komplikationen einer parenteralen Colistin-Therapie, wie Nephrotoxizität und Neurotoxizität, waren nicht häufiger als unter Imipenem, dies gilt insbesondere bezüglich der Entwicklung einer Niereninsuffizienz. Neurophysiologische Studien bei 12 der 21 Patienten am Ende der Colistin-Behandlung ergaben keine Hinweise auf eine irreversible neuromuskuläre Blockade, die eine bekannte mögliche Nebenwirkung dieser Substanz darstellt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Intensivmedizinisch tätige Ärzte werden zunehmend konfrontiert mit nicht mehr behandelbaren nosokomialen Infektionen wie zum Beispiel durch polyresistente gramnegative Infektionserreger. Bei einer derartigen Situation kann der sorgfältig abgewogene Einsatz von Polymyxin B (= Colistin; in Deutschland zur parenteralen Therapie nicht im Handel) eine mögliche Alternativbehandlung darstellen.

GARNACHO-MONTERO, J. et al.
Clin Infect Dis 2003; 36: 1111-1118

Elimination von Linezolid bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Linezolid (ZYVOXID) ist das erste therapeutisch anwendbare Antiinfektivum aus der Gruppe der Oxazolidinone (vgl. ZCT 2001; 22: 42-44 oder www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen). Es wird oral oder intravenös zur Behandlung von Infektionen durch grampositive Bakterien verabreicht, vorteilhaft ist die Wirksamkeit gegen Erreger, die gegen Vancomycin (VANCOMYCIN u. a.) und andere Antibiotika resistent sind. Obwohl die pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanz bereits bei der Markteinführung gut bekannt waren, sind die Informationen über das Verhalten des Arzneimittels im Organismus von Patienten mit renaler Insuffizienz noch begrenzt. In den USA wurde daher die Kinetik von Linezolid bei insgesamt 24 Personen mit einer unterschiedlich ausgeprägten Störung der Nierenfunktion untersucht. Das Arzneimittel wurde als Einzeldosis von 600 mg oral verabreicht. Unter den Teilnehmern der Stu-

die waren sechs Männer, bei denen regelmäßig eine Dialyse durchgeführt wurde. Bei den drei anderen Gruppen mit jeweils sechs Probanden wurde der Grad der renalen Funktionseinschränkung folgendermaßen angegeben: schwere Einschränkung (Creatinin-Clearance: 10 bis 40 ml/min), mäßige Einschränkung (40 bis 80 ml/min) und keine Einschränkung (> 80 ml/min).

Die Eliminations-Halbwertszeit von Linezolid zeigte in den vier untersuchten Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Sie lag im Mittel bei 6,4 Stunden (gesunde Teilnehmer) und bei 8,4 Stunden bei dialysepflichtigen Patienten. Aufschlussreich war die Analyse von zwei Metaboliten der Substanz: Während ihre Elimination bei Gesunden ähnlich verlief wie die der Ausgangssubstanz, war die Ausscheidung mit steigender Niereninsuffizienz zunehmend verzögert. Die berechneten Halbwertszeiten lagen bei dialysepflichtigen Patienten bei 72 (Metabolit A) bzw. 27 (Metabolit B) Stunden. Die Metaboliten wurden durch die Dialyse entfernt, jedoch nicht in dem gleichen Ausmaß wie Linezolid. Derzeit ist nicht bekannt, welche Bedeutung die Metabolitkumulation hat. Die Daten von mehr als 300 Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz, die mit Linezolid behandelt wurden, gaben keine Hinweise auf besondere Unverträglichkeiten, mit der Ausnahme eines möglicherweise erhöhten Risikos für Thrombozytopenien. Diese hämatologische Veränderung ist aber nicht eindeutig als Folge der Metabolitkumulation gesichert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Linezolid (ZYVOXID) wird im Vergleich zu Gesunden auch bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz und Dialyse nahezu unverändert ausgeschieden. Da während der Dialyse etwa ein Drittel einer Dosis eliminiert wird, sollte eine der beiden Tagesdosen nach einer Dialyse verabreicht werden, um die antibakterielle Wirkung sicherzustellen. Zwei Linezolid-Metabolite zeigen eine deutliche Kumulation bei steigender renaler Insuffizienz. Die Bedeutung dieser verzögerten Ausscheidung scheint gering zu sein, weitere Erfahrungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind aber notwendig, insbesondere wenn eine längerfristige Therapie erfolgen soll.

BRIER, M.E. et al.

Antimicrob Agents Chemother 2003;
47: 2775-2780

Gammaglobulin nützlich beim Streptokokken-bedingten Toxischen Schocksyndrom

Invasive Infektionen durch A-Streptokokken – einschließlich des Streptokokken-bedingten Toxischen Schocksyndroms (STSS) – weisen eine Letalität von bis zu 70% auf. Es gibt Hinweise darauf, dass Patienten mit einer invasiven Infektion weniger protektive Antikörper aufweisen als Patienten mit nichtinvasiven Infektionen. In einer Pilotstudie wurde im Vergleich zu einer histori-

schen Patientengruppe ein nützlicher Effekt von intravenös verabreichtem Gammaglobulin vor einigen Jahren beschrieben. Ärzte aus Norwegen, Schweden, Finnland und den Niederlanden versuchten daher in einer randomisierten Doppelblindstudie, an der 17 Krankenhäuser teilnahmen, diese Befunde weiter zu belegen. Erwachsene Patienten mit einem vermuteten Toxischen Schocksyndrom erhielten intravenöse Gammaglobuline über drei Tage oder in der Kontrollgruppe ein Placebo sowie zusätzlich Clindamycin (SOBELIN u.a.) und ein Beta-Laktam-Antibiotikum für mindestens 14 Tage. Geplant war 120 Patienten in diese Studie einzuschließen; wegen des sehr langsamen Fortschritts dieses Protokolls wurde nach sieben Jahren und nach Einschluss von 21 Patienten (davon 17 mit gesichertem Toxischen Schocksyndrom) die Studie beendet. Zum Zeitpunkt des Studienprotokolls nach 28 Tagen war nur einer von sieben (14%) der Patienten mit einem gesicherten Toxischen Schocksyndrom unter einer Gammaglobulin-Therapie verstorben, im Vergleich hierzu verstarben drei von zehn (30%) unter einer Placebogabe. Darüber hinaus wiesen die Patienten unter der Immunglobulingabe einen signifikant niedrigeren Risikoscore für ein Organversagen auf und hatten auch signifikant höhere neutralisierende Antikörper im Plasma am Tag zwei der Infektion im Vergleich zu den Placebo-Patienten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser Studie deuten daraufhin, dass Gammaglobuline in Verbindung mit einer antibiotischen Therapie wirksam sind in der Behandlung des Toxischen Schocksyndroms durch Streptokokken. Allerdings kann wegen der geringen Zahl der Patienten nicht von einem überzeugenden und schlüssigen Wirkungsbeweis ausgegangen werden. Eine entsprechende statistisch überzeugende Studie bei diesem seltenen Krankheitsbild wird wohl niemals durchgeführt werden.

DARENBERG, J. et al.
Clin Infect Dis 2003; 37: 333-340

Antibiotika-beschichtete Katheter reduzieren Infektionen bei der Hämodialyse

Mehr als 70% der Infektionen von Hämodialyse-Patienten sind assoziiert mit dem vaskulären Einführungsbereich des Katheters. Infektiologen aus einem medizinischen Zentrum in Texas analysierten die Wirksamkeit eines Minocyclin (KLINOMYCIN u.a.) – Rifampicin (RIFA u.a.)-beschichteten Katheters hinsichtlich einer möglichen Verminderung derartiger Infektionen. In einer von dem Hersteller gesponserten prospektiven randomisierten Blindstudie an 130 Tumorpatienten, die eine kurzzeitige Hämodialyse benötigten, wurde untersucht, wie weit normale Polyurethan-Hämodialysekatheter – eingeführt in die Femoralvene – sich hinsichtlich der Infektionsfrequenz gegenüber einem an

der inneren wie auch äußeren Oberfläche mit Minocyclin und Rifampicin beschichteten Katheter unterschieden. Die Patienten wurden täglich analysiert bis zur Beseitigung des Katheters, was im Mittel nach acht Tagen möglich war. Sieben Katheter-bezogene Infektionen durch Staphylokokken traten ausschließlich in der Gruppe der Patienten mit nicht beschichteten Kathetern auf, keine Infektion konnte in der Verumgruppe registriert werden. Bakteriologische Kulturen von sämtlichen Kathetern nach der Entfernung erbrachten positive Befunde vorwiegend von Koagulase-negativen Staphylokokken bei 20% der beschichteten Katheter im Vergleich zu 25% der unbeschichteten Katheter. Die Koagulase-negativen Staphylokokken wiesen eine gleiche Empfindlichkeit gegenüber Minocyclin und Rifampicin auf, gleichgültig, ob sie von den beschichteten oder von den unbeschichteten Kathetern isoliert worden waren. Die beschichteten Katheter wiesen in vitro eine antimikrobielle Aktivität über mindestens einen Monat auf.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Ergebnisse demonstrierten, dass mit Minocyclin (KLINOMYCIN u.a.) und Rifampicin (RIFA u.a.) beschichtete Polyurethan-Katheter die Häufigkeit von Katheter-induzierten Infektionen bei der Kurzzeit-Hämodialyse signifikant vermindern konnten. Die Beschichtung mit Antibiotika reduzierte zwar nicht die Kolonisation, aber sie führte auch nicht zur Entwicklung von Resistenzen gegenüber den eingesetzten Antibiotika. Der Einsatz derartiger Katheter wird von den Autoren bei Hochrisikopatienten auf der Basis ihrer Ergebnisse empfohlen.

CHATZINIKOLAOU, I. et al.
Am J Med 2003; 115: 352-357

Aspergillose

Voriconazol-Therapie bei Aspergillose: erfolgreicher als die Standardtherapie!

In den letzten Jahren ist eine Zunahme von Pilzinfektionen insbesondere durch Aspergillus Spezies bei immunsupprimierten Patienten zu beobachten. Die Diagnose einer invasiven pulmonalen Aspergillose wird meist zu spät gestellt und da auch die therapeutischen Möglichkeiten nicht optimal sind, ist die Prognose insgesamt ungünstig. Einige Patientengruppen weisen ein nicht unbeträchtliches Risiko für eine pulmonale Aspergillose auf, das für knochenmarktransplantierte Patienten mit 5% angegeben wird und etwa 10 bis 14% für Patienten mit anderen Organtransplantationen beträgt. Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen wiesen ein Risiko für eine pulmonale Aspergillose auf, das bei etwa 15% liegt. In einem Bericht aus der Infektionsabteilung des Universitätsklinikums in Genf wird über fünf Patienten mit einer in-

vasiven pulmonalen Aspergillose berichtet, die erfolgreich mit Voriconazol (VFEND) behandelt wurden, nachdem die übliche Standardtherapie mit Itraconazol (SEMPERA) oder Amphotericin B (AMPHOTERICIN B u.a.) nicht erfolgreich verlaufen war. Es handelte sich um Patienten nach Nierentransplantation, einer chronischen Granulomatose sowie pulmonalen Fibrosen und Leukämien. Die Umstellung von der üblichen Standardtherapie, insbesondere von Amphotericin B auf Voriconazol, erfolgte meist wegen der Unverträglichkeit von Amphotericin B (Niereninsuffizienz, Anämie), in einigen Fällen aber auch als Folge einer Unwirksamkeit der Standardtherapie. Die klinisch und radiologisch gesicherten Ergebnisse der Voriconazol-Therapie werden von den Autoren als bemerkenswert beschrieben, zumal bei zwei Patienten die Behandlung über ein Jahr und in einem anderen Fall über sechs Monate fortgeführt wurde. Wesentliche Unverträglichkeitsreaktionen wurden nicht beobachtet, die Voriconazol-Therapie wurde mit der zweimaligen intravenösen Gabe von 6 mg/kg Körpergewicht am ersten Behandlungstag im Abstand von 12 Stunden begonnen und mit der einmal täglichen oralen Einnahme von 200 mg Voriconazol fortgesetzt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Therapie mit Voriconazol (VFEND) war erfolgreich bei fünf immunsupprimierten Patienten mit pulmonaler Aspergillose, bei denen die Standardtherapie mit Amphotericin B (AMPHOTERICIN B u.a.) wegen Unverträglichkeit oder unzureichender Wirksamkeit abgebrochen werden musste. Die Therapie mit Voriconazol war bei zwei Patienten auch bei ungewöhnlich langfristiger Gabe gut verträglich.

GARBINO, J. et al.
Infection 2003; 31: 241-243

Wichtige Infektionen in der Praxis

Ätiologie und Therapie von menschlichen Bissverletzungen

Menschliche Bissverletzungen können zu bedeutsamen Erkrankungen durch das direkte Trauma mit nachfolgender Infektion führen. In einer multizentrischen prospektiven Studie in kalifornischen Unfallstationen wurde über 50 Patienten mit infizierten menschlichen Bissverletzungen berichtet. Vom Juni 2000 bis zum Mai 2001 wurden an 12 universitären Unfallstationen die Krankenakten der Patienten ausgewertet, wobei mindestens eines von drei Hauptkriterien (Fieber, Abszess, Lymphangitis) oder vier von fünf weniger bedeutsamen Wundkriterien erfüllt sein mussten. Insgesamt 57 Patienten wurden in die Studie aufgenommen, von denen sieben vorwiegend wegen vorangegangener Antibiotikaeinnahme von der endgültigen Analyse

ausgeschlossen werden mussten. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 27 Jahre und 70% der Patienten waren Männer. 86% der Wunden befanden sich an den Händen, 8% an Kopf oder Gesicht. 54% der Wunden reichten bis in das subkutane Gewebe, 18% waren intradermal und 14% reichten bis in die muskuläre Faszie. 54% der Patienten mussten hospitalisiert werden. Die mittlere Anzahl der bakteriellen Isolate pro Kultur aus einer Wunde betrug vier, davon drei aerobe und ein anaerober Keim. In 54% ergaben sich Mischinfektionen; die häufigsten Keime waren *Streptococcus anginosus* (52%), *Staphylococcus aureus* (30%), *Eikenella corrodens* (30%), *Fusobacterium nucleatum* (32%) und *Prevotella melaninogenica* (22%). Viele Stämme von *Prevotella* und *S. aureus* bildeten β -Laktamase. Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN, AMOCLAV u.a.) sowie Moxifloxacin (AVALOX) waren gegen sämtliche isolierten Keime in vitro wirksam. Die Hospitalisierung mit zumeist intravenöser antibiotischer Therapie betrug im Mittel drei Tage, danach wurde zumeist auf eine orale Therapie umgestellt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Serie von 50 Patienten mit infizierten menschlichen Bissverletzungen ergab ein zumeist polymikrobielles Infektionsbild mit vorwiegend aeroben aber auch anaeroben Erregern. Als Mittel der Wahl werden von den Autoren Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN, AMOCLAV u.a.) sowie Moxifloxacin (AVALOX) auf der Basis der sehr guten In-vitro-Aktivität empfohlen.

TALAN, D. A. et al.
Clin Infect Dis 2003; 37: 1481-1489

Ambulant erworbene MRSA-Infektionen

Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA) zählen traditionell zu den Hospitalkeimen. Bekannte Risikofaktoren für den Erwerb einer MRSA-Infektion umfassen u.a. einen kürzlich zurückliegenden Krankenhausaufenthalt oder chirurgischen Eingriff, Unterkunft in Einrichtungen mit Langzeitbetreuung, Dialyse und den Gebrauch von perkutanen Verweilkathetern.

In der jüngsten Vergangenheit wurde zunehmend über ambulante MRSA-Infektionen berichtet. Dabei fiel auf, dass die betroffenen Personen deutlich jünger waren und keine der oben genannten Risikofaktoren aufwiesen.

Die vorliegende Studie wurde im urbanen Minneapolis-St. Paul und im ländlichen Minnesota (USA) mit dem Ziel durchgeführt, demographische und klinische Merkmale von Patienten mit ambulant erworbenen MRSA-Infektionen zu identifizieren. Weiterhin sollten die mikrobiologischen und molekularen Charakteristika der MRSA-Stämme untersucht werden.

Dazu wurden im Zeitraum von Januar bis Dezember 2000 alle *Staphylococcus aureus*-Isolate untersucht, die in 12 großen Laborato-

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
Steinplatz 1, 10623 Berlin
Telefon 030/31 2 50 59

rien diagnostiziert wurden. Alle Labore versorgten sowohl ambulante Praxen als auch Krankenhäuser. Zwei dieser Labore bekamen ihre Proben ausschließlich aus pädiatrischen Einrichtungen zugesandt.

Insgesamt konnte bei 4.612 Patienten eine Infektion mit *S. aureus* diagnostiziert werden. Bei ca. 25% handelte es sich um eine Infektion mit MRSA. Von diesen 1.100 Patienten mit MRSA-Infektionen waren 131 (12%) ambulant und 937 (85%) nosokomial erworben. Nur 3% der Isolate konnten wegen fehlender medizinischer Patienteninformatoren nicht klassifiziert werden. Die Auswertung ergab, dass Patienten mit einer ambulant erworbenen MRSA-Infektion deutlich jünger waren (23 Jahre vs. 68 Jahre; $p < 0.01$). Auch nach Ausschluss der zwei Labore mit ausschließlicher Versorgung von pädiatrischen Einrichtungen, lag das Patientenalter bei ambulant erworbenen deutlich unter dem der nosokomial erworbenen MRSA-Infektionen (30 Jahre vs. 70 Jahre; $p < 0.01$). Patienten mit ambulant erworbenen MRSA-Infektionen hatten häufiger eine nicht weiße Hautfarbe.

Im ambulanten Bereich wurden signifikant mehr Haut- und Weichteilinfektionen und seltener Atemwegs- und Harnwegsinfektionen durch MRSA verursacht. 61% der ambulanten MRSA-Infektionen wurden zunächst mit unwirksamen β -Lactam-Antibiotika behandelt. Das Empfindlichkeitsmuster der ambulanten MRSA-Isolate unterschied sich von dem der nosokomialen Stämme. Eine Oxacillinresistenz als Surrogatparameter für Methicillinre-

sistenz konnte in allen Fällen bestätigt werden. Die ambulanten MRSA-Stämme waren mit Ausnahme der β -Lactam-Antibiotika im Allgemeinen anderen Antibiotikaklassen gegenüber sensibel. Dieses Empfindlichkeitsmuster konnte bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten gleichermaßen gefunden werden. Mehrfachresistenzen lagen bei nosokomialen Isolaten häufiger vor. Fünf klonale Gruppen konnten mittels PFGE (Pulsed Field Gel Electrophoresis) identifiziert werden. Gruppe A war ursächlich für 62% der ambulanten und nur für 9% der nosokomialen Fälle verantwortlich. Gruppe B war ebenfalls häufiger mit ambulanten Fällen (14%) assoziiert und wurde nur bei 2% der nosokomialen Fälle gefunden. Im Gegensatz dazu waren 80% der nosokomialen MRSA-Infektionen durch eine dritte Gruppe, Gruppe H, verursacht. Ambulant erworbene Isolate zeigten zudem andere Exotoxingenprofile als nosokomiale Isolate.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Verdacht auf Infektionen mit *Staphylococcus aureus* bzw. Therapieresistenz müssen ambulante MRSA-Infektionen zunehmend in der Differentialdiagnose berücksichtigt werden. In solchen klinischen Situationen sollten bakterielle Kulturen vermehrt angelegt und Empfindlichkeitstestungen durchgeführt werden. Eine alleinige Therapie mit β -Lactam-Antibiotika wird nicht empfohlen.

NAIMI, T. S. et al.
JAMA 2003; 290: 2976-2984

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. Höfken, Dresden, Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Frau Dr. A. Kuhnke, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Dr. M. Kresken, Bonn, Frau A. Spahi-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 Mehrfachlesen 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.