

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Januar/Februar 2005 – 26. Jahrg.

## Übersicht

### Immuntherapie von Infektionen

Bis zum Ende des 19. Jahrhunderts waren Infektionserkrankungen die führende Ursache für Morbidität und Letalität der Bevölkerung. Seit Beginn des 20. Jahrhunderts und insbesondere seit der Entwicklung der Sulfonamide und Penicilline in der Mitte des 20. Jahrhunderts schienen die Infektionskrankheiten besiegt zu sein. In den letzten 30 Jahren wurde aber deutlich, dass dieses eine vergebliche Hoffnung war, da neue Infektionserreger wie HIV oder das SARS Corona-Virus für immense medizinische Probleme sorgen. Darüber hinaus ist es weltweit zu einer bedrohlichen Resistenzentwicklung von häufigen bakteriellen Erregern gekommen und weiterhin haben sich Erreger vermehrt, die bei einer gestörten Wirtsimmunität Infektionen verursachen, für die es keine Behandlungsmöglichkeiten gibt. Im Bereich der intensivmedizinischen Infektionen treten zunehmend gramnegative Erreger auf, die polyresistent sind und gegen die überhaupt keine Antibiotika mehr verfügbar sind.<sup>1</sup> Die geschilderten Fakten haben zu sehr unterschiedlichen Überlegungen bezüglich der Überwindung dieser Situation geführt, wovon auch die Rückbesinnung auf die schon vor mehr als 100 Jahren inaugurierte Serumtherapie gehört.

### Serumtherapie

Behring und Kitasato entwickelten erstmals 1890 die Serumtherapie der Diphtherie, die bei nichtimmunen Tieren oder Menschen sowohl in der Prävention wie auch in der Therapie zu einer antitoxischen Immunität führt. Die Serumtherapie wurde nicht nur bei der Diphtherie sondern auch beim Tetanus mit Erfolg eingesetzt. Es wurde aber schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts deutlich, dass die Serumtherapie gegen Pneumokokken, Meningokokken und Streptokokken nicht sehr erfolgreich war, da bei diesen Erregern weniger die Toxinneutralisation entscheidend ist, sondern dass es bei derartigen Erregern auf eine Antikörperreaktion mit direktem bakteriziden Effekt mittels Osonisation sowie einer Stimulation der Komplementaktivierung und anderer Immunmechanismen ankommt.

Allerdings konnte in New York City zwischen 1920 und 1940 zumindest bei der Typ I Pneumokokken-Pneumonie mittels Serumtherapie die Letalität von 20% auf 5% gesenkt werden, soweit die Behandlung innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Symptomatik begonnen wurde.

Die Serumtherapie wurde mit Erfolg auch für

andere bakterielle Infektionen eingesetzt, wie Haemophilus influenzae Typ B-Meningitis, Shigellose, Anthrax, Erysipel, Pertussis, Clostridieninfektionen, Tularämie und Brucellose. Der Einsatz dieser Therapie bei Staphylokokken-, Salmonellen- oder Mycobacterium tuberculosis-Infektionen war hingegen enttäuschend.

## Inhalt

# 1/2005

### Übersicht

– Immuntherapie von Infektionen Seite 1 – 4

### Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (7)

– Streptococcus viridans Seite 3

### Neueinführung

– Itraconazol intravenös Seite 4 – 5

### Pneumonie

– Richtlinien hilfreich? Seite 5  
– Risiko erhöht bei Magentherapeutika Seite 5

### Brucellose

– Optimale Therapiedauer? Seite 5 – 6

### Ketolide

– Aktiv gegen resistente Pneumokokken Seite 6  
– Interaktionen beachten Seite 6

### Mittel der Wahl

– Ciprofloxacin nach Dauerkatheter? Seite 6  
– Carbapeneme bei Penicillin-Allergie? Seite 6 – 7  
– INH in der Tb-Prävention Seite 7

### Nebenwirkungen

– Anämie unter Linezolid bei Dauertherapie Seite 7  
– Hautreaktionen nach Voriconazol Seite 7 – 8  
– Verhindern Laktobakterien die Entwicklung resistenter intestinaler Bakterien? Seite 8

Bitte beachten Sie auch die Internetversion dieser Zeitschrift unter [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)

Werden die Ergebnisse der historischen Serumtherapie zusammenfassend analysiert, so kann folgendes festgestellt werden:

1. Die Serumtherapie alleine – oder auch in Kombination – war bei zahlreichen Infektionserregern erfolgreich mit Verminderung der Morbidität und Letalität, insbesondere bei Toxin-produzierenden Erregern aber auch bei Erregern mit unterschiedlichen Virulenzmechanismen.
2. Die Serumtherapie ist eine Typen- und/oder Erreger-spezifische Intervention, die eine exakte mikrobiologische Diagnose erfordert, bevor eine erfolgreiche Therapie begonnen werden kann.
3. Die Serumtherapie muss zu einem frühen Zeitpunkt der Infektion erfolgen, um maximal wirksam zu werden.
4. Der Erfolg der Therapie ist offensichtlich abhängig von einer adäquaten Dosierung des Serums.
5. Die Gabe von heterologem Serum kann mit einer erheblichen toxischen Reaktion verbunden sein.

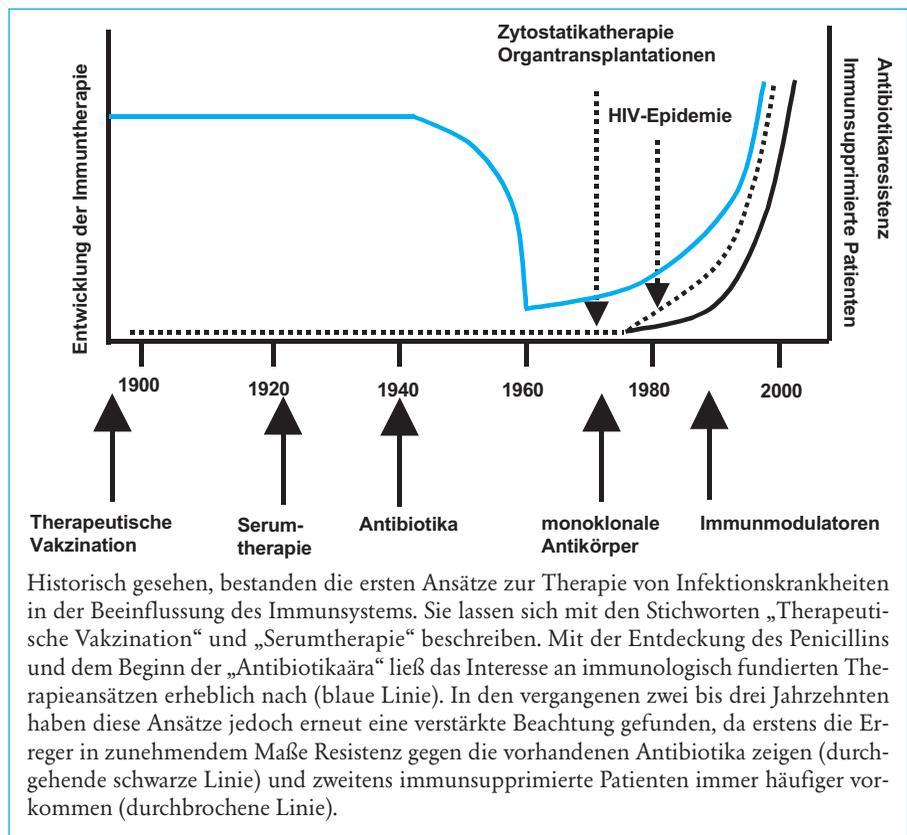
### Strategien zur Unterstützung der Wirtsabwehr

Die Beobachtung in den letzten Jahren, dass Patienten-bezogene Faktoren und andere nicht mikrobielle Parameter die Invasivität und den Ablauf einer Infektion beträchtlich beeinflussen, hat die bisherige pathogenetische Zentrierung auf ausschließlich den Erreger sehr in Frage gestellt. Da die Erreger-orientierten therapeutischen Ansätze zunehmend unbrauchbar sind, muss eine Erreger-spezifische Unterstützung der immunologischen Reaktion des Wirtes vermehrt angestrebt werden.

### Antikörpertherapie

Immunglobuline zur intravenösen und intramuskulären Gabe werden aus einem Plasma-pool von gesunden Spendern hergestellt. Zumeist bestehen diese Seren aus intaktem IgG und enthalten zusätzlich natürliche Autoantikörper, Zytokinantikörper, lösliche CD4-, CD8- und HLA-Moleküle sowie bestimmte Zytokine. Das Problem dieser Immunglobulineren und auch von Hyperimmunglobulinpräparationen besteht darin, dass sie polyklonale Antikörper enthalten und sehr heterogen zusammengesetzt sind. Eine sinnvolle Weiterentwicklung war daher die Herstellung von monoklonalen Antikörpern, die epitspezifisch homogene und reproduzierbare Reagenzien darstellen.

Therapeutisch werden Immunglobuline bei HIV-infizierten Kindern eingesetzt, um bakterielle respiratorische Infektionen zu vermindern. Auch bei Kindern ohne erfolgreiche Immunantwort auf Polysaccharidvakzine gegenüber bekapselten Erregern waren polyklonale Immunglobulinchargen effektiv in der Prävention von invasiven und lokalisierten Pneumokokken- und Haemophilus influenzae Typ B-Infektionen. IgM und IgA-angerei-



cherte Immunglobulinchargen wurden erfolgreich in der Prophylaxe von schweren postoperativen Infektionen angewandt.

Ein RSV-Hyperimmunglobulin ist wirksam in der Prävention von RSV-Erkrankungen bei Risikokindern;<sup>2</sup> ein entsprechender monoklonaler Antikörper [Palivizumab (SYNAGIS)] erwies sich bei der gleichen Indikation als noch wirksamer als das Hyperimmunglobulin. Dieser Antikörper wird bei Erwachsenen prophylaktisch bei der Stammzellentransplantation eingesetzt.<sup>3</sup>

Immunglobuline können weiterhin auch antitoxisch wirkende Antikörper enthalten und werden daher zur Neutralisation von toxischen Superantigenen empfohlen, wie z.B. beim Staphylokokken-induzierten und auch beim Streptokokken-bedingten toxischen Schocksyndrom.

Spezifische Hyperimmunglobuline sind im Routineeinsatz bei der Postexpositionsprophylaxe gegen Tetanus, Rabies, Hepatitis B und Windpocken bei Risikopatienten. Intramuskuläres Immunglobulin wird bei der Postexpositionsprophylaxe der Hepatitis A und den Masern auch bei nicht-immunen Personen empfohlen.

**Probleme** der Antikörper-basierten Infektionstherapie sind die Notwendigkeit der parenteralen Gabe, das Risiko von Hypersensitivitätsreaktionen und Immunkomplex-vermittelte Komplikationen. Darüber hinaus sind auch die Kosten einer Antikörpertherapie zurzeit sehr hoch und ihr Einsatz sollte möglichst Erreger-gezielt erfolgen. In Zukunft könnten „Cocktails“ aus multiplen monoklonalen Antikörpern zur Neutralisierung von unterschiedlichen Zielmolekülen eine weitere wirksame Therapie darstellen.

### Therapeutische Vakzination

Die therapeutische Vakzination in Form einer Erreger-spezifischen Immuntherapie hat in der Medizin eine lange Tradition, die insbesondere von Pasteur 1885 mit der Einführung der Rabies-Vakzine begonnen wurde. Durch die Einführung der antimikrobiellen Chemotherapie wurde die weitere Entwicklung dieses Gebietes sehr vernachlässigt. In den letzten Jahren wurden jedoch erhebliche Anstrengungen unternommen, um auf diesem Gebiet erneut zu wissenschaftlichen Fortschritten zu gelangen (siehe Abbildung).

Erkrankungen mit teilweise sehr eindrücklichen Ergebnissen waren Lepra, kutane Leishmaniasis, Herpes simplex-Virusinfektion und Hepatitis B. Bei HIV-Infektionen werden therapeutische Impfstoffe zurzeit intensiv untersucht.

Kritisch muss allerdings zum jetzigen Zeitpunkt festgestellt werden, dass noch keine praktisch verwertbare therapeutische Vakzine verfügbar ist. In naher Zukunft könnten DNA-Vakzine mit der Induktion von starken und langdauernden zellulären Immunreaktionen eine bedeutsame Position einnehmen.

### Immunmodulatoren

Immunmodulatoren sind üblicherweise biologische oder nicht-biologische Substanzen, die entweder eine spezifische Immunfunktion verändern oder regulatorische Komponenten des Immunsystems beeinflussen. Prinzipiell können Immunmodulatoren differenziert werden in solche mit immunologischen Ersatzfunktionen oder mit stimulierenden Funktionen. Immunmodulatoren sind nicht Erreger-spezifisch aber sie können die immu-

## Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (7)

### „Viridans“-Streptokokken

**Morphologie, Kultur und Zellaufbau:** Die in der „Viridans“-Gruppe zusammengefassten Streptokokken gehören aufgrund ihrer physiologischen und zellstrukturellen Merkmale sowie Antigeneigenschaften verschiedenen Spezies an. Auf Blutagar-Platten bildet sich meist entweder ein vergrünender Hof um die Kolonien (vergrünende Streptokokken,  $\alpha$ -Hämolyse) oder eine makroskopisch nicht sichtbare Hämolysezone (nicht-hämolisierende Streptokokken,  $\gamma$ -Hämolyse) aus. Die wichtigsten Spezies der „Viridans“-Gruppe sind *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinus*, *S. anginosus*, *S. oralis* und *S. salivarius*. Die meisten Spezies sind Bestandteil der normalen Mundflora. Sie werden daher auch als „orale“ Streptokokken bezeichnet.

**Pathogenese und Krankheitsbilder:** Als Krankheitserreger sind einige Spezies bei der Genese der infektiösen Endokarditis sowie Zahnkaries beteiligt. *S. mutans* ist offenbar in besonderem Maße in der Lage sich an die den Zahnschmelz bedeckenden Proteine zu legen und aus Saccharose (Rohrzucker) extrazelluläre Polysaccharide aufzubauen. Die in diesen klebrigen Substanzen eingebetteten Bakterienzellen sowie weitere sich dort ansiedelnde Bakterienarten (Plauebakterien) bilden organische Säuren, die den Zahnschmelz schädigen.

Streptokokken der „Viridans“-Gruppe sind die häufigsten Erreger der infektiösen Endokarditis an natürlichen Herzklappen (1-2 Fälle/100.000/Jahr). Sie machen aber auch bei Spätinfektionen von Herzklappenprothesen einen beträchtlichen Anteil der Erreger aus. Die Endokarditis entsteht dadurch, dass die Organismen über Läsionen der Mundschleimhaut in das Gefäßsystem eindringen. Von dort aus gelangen sie über den Blutstrom zu den Klappen, wo es zu einer Besiedlung und Ausbildung eines Biofilms kommt. Die Bakterien sind besonders befähigt, vorgeschädigte Herzklappen zu infizieren und eine chronisch verlaufende Endokarditis (Endocarditis lenta) zu

unterhalten.

Bei Leukämiepatienten können „Viridans“-Streptokokken eine schwere Sepsis mit Schock verursachen.

**Diagnostik:** Die Techniken zur Anzüchtung und Identifizierung der „Viridans“-Streptokokken unterscheiden sich nicht von den Verfahren für andere Streptokokken. Als Untersuchungsmaterialien kommen vorrangig Blutkulturen, Biopsie- und Abszessmaterial in Frage. Die Kultivierung erfolgt auf Blutagar-Platten in CO<sub>2</sub>-angereicherter Atmosphäre.

**Therapie:** Inzwischen findet sich weltweit, abhängig von der Region und der Grunderkrankung, bei bis zu mehr als 50% der Stämme eine verminderte Penicillin-Empfindlichkeit (MHK  $\geq$  0,25mg/l). Für Deutschland liegen keine präzisen Angaben vor.

Die Endokarditis durch Streptokokken der „Viridans“-Gruppe wird mit Penicillin G (PENICILLIN GRÜNENTHAL u.a.; 20Mio. E/Tag, 3-4 Einzeldosen) ggf. in Kombination mit Gentamicin (REFOBACIN u.a.; 3mg/kg/Tag, 3 Einzeldosen) behandelt. Der Vorteil der Kombinationsbehandlung gegenüber der Monotherapie mit Penicillin G oder Ceftriaxon (ROCEPHIN) beruht auf der verkürzten Behandlungsdauer, die bei gleicher Wirksamkeit mindestens zwei bzw. vier Wochen beträgt.

Bei Prothesen-Endokarditis wird wegen der schwierigeren Eradikation der Erreger eine sechswöchige Behandlung mit Penicillin G in Kombination mit Gentamicin über wenigstens zwei Wochen empfohlen. Bei Penicillin-Unverträglichkeit kommt eine vierwöchige Therapie mit Vancomycin (VANCOMYCIN CP „LILLY“ u.a.; 30 mg/kg/Tag, 2-3 Einzeldosen), Teicoplanin (TARGOCID; 400 mg/Tag als Einzeldosis) oder Ceftriaxon (2g/Tag als Einzeldosis) in Betracht.

nologische Wirtsreaktion auf einen relevanten Keim stimulieren bzw. eine überschießende Immunaktivierung vermindern.<sup>4</sup>

Zu den immunstimulierenden Präparaten gehören die Zytokine, wie z.B. die Koloniestimulierenden Faktoren M-CSF, G-CSF, GM-CSF und Interleukin 3. Zahlreiche Studien haben demonstriert, dass der Einsatz von G- und GM-CSF die Inzidenz von Infektionsperioden bei neutropenischen Patienten eindeutig vermindern kann. Ungeklärt ist allerdings, ob diese Substanzen auch die Morbidität und Letalität von manifesten Infektionserkrankungen signifikant reduzieren können.

Interferone verfügen über eine direkte antivirale und breite immunmodulatorische Aktivität.

$\alpha$ -Interferon (ROFERON, INTRON) wird heute erfolgreich alleine oder in Kombination mit Lamivudin (ZEFFIX) bei der Hepatitis B eingesetzt. Auch bei der Hepatitis C in Kombination mit Ribavirin (REBETOL) gilt  $\alpha$ -Interferon heute als Standardtherapie.

$\gamma$ -Interferon (IMUKIN) wird erfolgreich als antiinfektive Prophylaxe bei Kindern mit chronischer Granulomatose angewandt. Dieses Interferon wird auch empirisch bei Therapie-resistenten Erkrankungen von kutaner und viszeraler Leishmaniasis, Lepra und mykobakteriellen Infektionen eingesetzt.

Die Interleukine IL-2, IL-10 und IL-12 werden aktuell bei unterschiedlichen Indikationen mit vorwiegend zellulärem Immundefekt (HIV, mykobakterielle und mykotische Infek-

tionen) bezüglich ihrer immunmodulatorischen Wirkung intensiv untersucht.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Die derzeit verfügbare antiinfektive Therapie beruht überwiegend auf einem Erreger-zentrierten Ansatz in der mikrobiellen Pathogenese der Infektion und zielt deshalb ausschließlich auf die Hemmung des mikrobiellen Wachstums. Zunehmend gibt es allerdings Erreger, die nicht mehr antibiotisch erfasst werden können oder aber die immunologische Situation des befallenen Wirtsorganismus ist nicht in der Lage, zusammen mit der antibiotischen Therapie den Erreger zu beseitigen. Eine Immuntherapie mit sehr unterschiedlichen Ansätzen stellt ebenfalls eine Art antimikrobielle Behandlung dar, da sie die immunologische Abwehr des Wirtes stimuliert.<sup>5</sup> Erreger-spezifische und nicht-Erreger-spezifische, immunologisch basierte Behandlungsformen sind heute verfügbar. Diese immunologischen therapeutischen Ansätze werden zurzeit intensiv weiter entwickelt und klinisch überprüft. Sie werden in der Zukunft einen wesentlichen Beitrag in der Behandlung immungestörter Patienten mit resistenten Infektionserregern leisten.

#### Hinweis:

ORIGINALZITATE zu diesem Text finden Sie auf unserer Internetseite [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)

### Influenzaimpfung senkt Letalität bei alten Menschen

Mehrere Beobachtungsstudien der letzten Jahre deuten darauf hin, dass eine Influenzaimpfung die allgemeine Letalität bei älteren Menschen während der Influenzasaison senken kann. Beobachtungsstudien gelten jedoch statistisch nicht unbedingt als optimale Untersuchungsmethode. In England haben Wissenschaftler eine prospektive Kohortenstudie bei insgesamt 24.535 Menschen im Lebensalter über 75 Jahren durchgeführt. Die Untersucher bestimmten Differenzen bezüglich der Letalität zwischen intensiven und geringen Influenzaprävalenzperioden bei vakzinieren und nicht-vakzinieren Patientengruppen. Gleichzeitig wurde die Influenzaprävalenz zwischen Januar 1996 bis August 2000 wöchentlich auf der Basis der positiven Influenza-Isolate des Zentralen Britischen Gesundheitslabors untersucht. Die Gesamtleitungsrate war niedriger bei den vakzinieren als bei den unvakzinieren Personen, was auch außerhalb der Perioden mit hoher Influenzaprävalenz bestand (7,7% versus 9,4%). Dieses Ergebnis deutete darauf hin, dass die geimpften Personen insgesamt wohl gesünder waren. Allerdings war in der Periode der hohen Influenzaprävalenz dieser Unterschied mit 9,7% versus 13,9% deutlich ausgeprägter, was auf einen positiven Effekt der Vakzination unabhängig von dem besseren Gesundheitszustand hinwies. Während der intensiven Influenzaperioden blieben die Gesamttodesra-

ten praktisch stabil bei den vakzinierten Personen, stiegen jedoch signifikant bei den nicht-vakzinierten Studienteilnehmern an. Diese Unterschiede waren besonders ausgeprägt und signifikant bei Patienten mit respiratorischen Grunderkrankungen, jedoch nicht signifikant für kardial bedingte Todesfälle.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Diese Befunde aus einer prospektiven, großen und sorgfältig geplanten Studie bestätigen, dass die Influenzaimpfung die Letalität, insbesondere während der Influenzaperioden signifikant bei älteren Personen senken kann.

ARMSTRONG, B.G. et al.  
Brit Med J 2004; 329: 660-663

### Pseudomonasvakzination zur Minderung der Infektionshäufigkeit und Verlängerung des kolonisationsfreien Intervalls bei Zystischer Fibrose

Als Folge von rezidivierenden und chronischen opportunistischen Atemwegsinfektionen kommt es bei der Zystischen Fibrose (CF) zur progressiven Zerstörung der Lunge mit konsekutiver Beeinträchtigung von Lungenfunktion und Lebensqualität. Eine ganz besondere Rolle spielt dabei die Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*; insbesondere der mukoiden Phänotyp führt zur Entwicklung von Biofilmen sowie multiresistenten Stämmen. Trotz intensiver antibiotischer Behandlung sind im Erwachsenenalter mehr als 80% der CF-Patienten chronisch mit *P. aeruginosa* infiziert. Daher nimmt die Entwicklung eines wirksamen Impfstoffs eine bedeutsame Rolle bei der Prävention ein. Von der Firma Berna Biotech Ltd (Schweiz) wurde ein polyvalenter Konjugatimpfstoff gegen *P. aeruginosa* entwickelt und zwischen 1989–1990 bei 26 CF-Kindern (mittleres Alter 7,9 Jahre) ohne bis dato nachgewiesener Pseudomonasinfektion verimpft. Drei Jahre nach Grundimmunisierung erhielten die Kinder jährlich eine Boosterimpfung. Aktuell wurde eine retrospektive Analyse im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe durchgeführt, um das Ergebnis nach 10 Jahren zu beurteilen. Die Kinder beider Gruppen wurden aufgrund ihrer Zystischen Fibrose in einem spezialisierten CF-Zentrum betreut und es wurden regelmäßig Sputumkulturen gewonnen. Ein Patient verließ die Studie, so dass insgesamt 25 Patienten-Paare auswertbar waren. Nach 10 Jahren waren 18/25 (72%) der ungeimpften und 8/25 (32%) der geimpften CF-Patienten mit *Pseudomonas* infiziert ( $p < 0.001$ ). Die Zeit bis zur Kolonisation war in der Gruppe ohne Vakzination kürzer als bei den Geimpften. Die bei den geimpften Patienten nachgewiesenen Serotypen waren im Impfstoff enthalten. Die mukoiden Stämme traten in der Kontrollgruppe zu 20% (5/25) und in der Impfgruppe zu 8% (2/25) auf ( $p = 0.216$ ). Lungenfunktionell hatten die am Ende der Studie über 17-jährigen geimpften CF-Patienten eine FEV1 von 73,6% des Sollwertes und die Ungeimpften von 48% ( $p < 0.05$ ). Weiterhin zeigte sich ein positiver Effekt auf das Körpergewicht.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Anhand dieser Verlaufsanalyse konnte gezeigt werden, dass der polyvalente Konjugatimpfstoff einen positiven Effekt auf die Infektionshäufigkeit mit *P. aeruginosa* hat. Darüber hinaus konnte der Zeitpunkt bis zur chronischen Infektion verlängert werden.

LANG, A.B. et al.  
Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 504-510

## Neueinführung

### Itraconazol – neue Zubereitungsformen zur oralen oder intravenösen Therapie

Seit mehr als 10 Jahren wird Itraconazol (SEMPERA) zur systemischen antimykotischen Therapie angewandt. Üblich waren bisher Kapseln für die orale Gabe, seit einiger Zeit steht es nun auch in löslicher Form zur Verfügung. Durch Zusatz eines Cyclodextrinderivats wurde die lipophile Substanz in Lösung gebracht und kann in dieser Form entweder intravenös verabreicht werden oder auch oral in Tropfenform gegeben werden. Für beide Applikationsarten ist jeweils eine spezielle Zubereitung im Handel.<sup>1,2</sup> Da die pharmakologischen Eigenschaften von Itraconazol allgemein bekannt sind und bereits früher in der „Zeitschrift für Chemotherapie“ beschrieben wurden, sollen hier nur kurz einige Besonderheiten der neuen Zubereitungsformen zusammengefasst werden (vgl. ZCT 1991; 12: 27-28 oder [www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen](http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen)).

Die Infusionslösung (SEMPERA KONZENTRAT) ist indiziert bei Aspergillose, Candidose oder Kryptokokkose, wenn die systemische Standardtherapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.<sup>3</sup> Eine derartige Situation kann durch die zugrunde liegende Erkrankung bedingt sein oder bei Unempfindlichkeit des Erregers bzw. bei Unverträglichkeit der Standardtherapie. Itraconazol wird bei diesen Indikationen in folgender Dosierung verabreicht: an den ersten beiden Behandlungstagen jeweils zweimal 200 mg als einstündige Infusion und ab dem dritten Behandlungstag jeweils einmal täglich eine Dosis von 200 mg. Bei Anwendung dieses Dosierungsschemas werden Steady-state-Plasmakonzentrationen von Itraconazol und dem wirksamen Metaboliten Hydroxy-Itraconazol nach zwei bzw. vier Tagen erreicht.

Für die orale Therapie steht ebenfalls eine Lösung zur Verfügung, die als Hilfsstoff ein Cyclodextrin-Derivat enthält (SEMPERA LIQUID 10mg/ml).<sup>4</sup> Im Gegensatz zu den Kapseln muss diese Lösung auf nüchternen Magen eingenommen werden, damit eine möglichst vollständige Resorption erfolgt. Unter optimalen Bedingungen ist die Bioverfügbarkeit der Lösung etwa 60% höher als bei Einnahme der Kapseln.<sup>2</sup> Die Lösung ist indiziert bei oralen und/oder ösophagealen Candidosen bei HIV-positiven oder anderen im-

munsupprimierten Patienten. Desweiteren kann sie zur Prophylaxe von Systemmykosen bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen eingesetzt werden. Zur Prävention der Aspergillose liegen zur Zeit jedoch keine ausreichenden klinischen Daten vor.

Auch über die Anwendung der neuen Zubereitungsformen bei Kindern existieren bisher keine ausreichenden Erfahrungen. Nach den Daten aus einer kleinen Studie liegen die Plasmakonzentrationen nach oraler Gabe der Lösung bei Kindern deutlich niedriger als bei Erwachsenen, jedoch ist nicht genau bekannt, ob dies durch Unterschiede im Metabolismus bedingt ist oder durch eine Beeinträchtigung der Resorption aus dem Magen-Darmtrakt durch die zugrunde liegende Erkrankung verursacht wurde.<sup>5,6</sup>

### Klinische Studien

In einer umfangreichen klinischen Studie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Itraconazol mit Amphotericin B (AMPHOTERICIN B) bei mehr als 300 neutropenischen Patienten verglichen. Bei allen Patienten mit einer hämatologischen Grunderkrankung bestand persistierendes Fieber trotz mehrtägiger Therapie mit Antibiotika. Amphotericin B wurde für maximal vier Wochen intravenös verabreicht, das Azol-Antimykotikum wurde für zwei Wochen intravenös und anschließend als Lösung oral appliziert. In dieser Studie war die Itraconazol-Therapie wirksamer als die Behandlung mit Amphotericin B – ein klinischer Erfolg wurde bei 47% bzw. 38% der Patienten erzielt. Darüberhinaus wurde Itraconazol signifikant besser vertragen als Amphotericin B. Nephrotoxische Wirkungen traten bei 24% der Patienten in der Amphotericin-B-Gruppe auf, aber nur bei 5% in der Itraconazol-Gruppe. Die Bedeutung dieser multizentrischen Studie wird dadurch eingeschränkt, dass sie (1) nicht als Doppelblindstudie konzipiert war und (2) keine Bewertung des Therapieergebnisses mit mikrobiologischen Methoden erfolgte.<sup>7</sup>

In einer weiteren Studie an insgesamt 31 immunsupprimierten Patienten mit invasiver pulmonaler Aspergillose der Lunge wurde bei jedem zweiten Patienten eine Besserung der Erkrankung festgestellt. Die pharmakokinetischen Daten aus dieser Untersuchung zeigten, dass es durch die initiale intravenöse Behandlung mit anschließender oraler Gabe gelingt, ausreichende Wirkstoffspiegel zu erreichen. Die Talspiegel lagen bei allen Patienten höher als 0,25mg/l.<sup>8</sup> Weitere Studien sind jedoch auch bei dieser Indikation notwendig, um den therapeutischen Stellenwert von Itraconazol bei Aspergillose definieren zu können.

### Dosierung bei Niereninsuffizienz, unerwünschte Wirkungen, Interaktionen

Der Hilfsstoff Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin wird durch glomeruläre Filtration eliminiert, daher dürfen Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min) nicht mit der Infusionslösung behandelt werden. Da Itraconazol eine

negativ inotrope Wirkung besitzt und das Auftreten von dekompensierter Herzinsuffizienz mit dem Arzneimittel in Verbindung gebracht wurde, sollten Patienten mit anamnestischen Hinweisen auf eine dekompensierte Herzinsuffizienz nicht bzw. nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko behandelt werden.

Zu den am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen von Itraconazol gehören gastrointestinale Störungen, sowie Störungen des hepato-biliären Systems. Für alle Itraconazol-Zubereitungen gilt, dass es zu teilweise ernsten Interaktionen mit anderen Arzneistoffen kommen kann, da Itraconazol – ähnlich wie andere Azol-Antimykotika – ein Hemmstoff der Cytochrom-P450-Enzyme ist (vgl. [www.zct-berlin.de/interaktionen](http://www.zct-berlin.de/interaktionen)).

**ZUSAMMENFASSUNG:** Unter Verwendung von Cyclodextrin wurden Lösungen des lipophilen Itraconazols zur oralen (SEMPERA LIQUID 10 mg/ml) und intravenösen Gabe (SEMPERA KONZENTRAT) entwickelt. Dadurch konnte die Bioverfügbarkeit der Substanz bei oraler Gabe verbessert werden und eine sequentielle Gabe der neuen Zubereitungsformen bietet sich bei Patienten mit lebensbedrohlichen Mykosen an. In ersten klinischen Studien konnten die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit der Präparate gezeigt werden. Weitere vergleichende Studien sind notwendig um den Stellenwert der neuen Itraconazol-Präparate genauer definieren zu können.

#### Hinweis:

Dieser Artikel kann ebenso wie mehr als 100 weitere Kurzbeschreibungen von Antinfektiva über unsere Internetseite [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) abgerufen werden. Dort sind auch die zitierten Arbeiten aufgeführt und mit den jeweiligen Originalarbeiten verknüpft.

## Pneumonie

### Pneumonie-Richtlinien: positive Ergebnisse bei hospitalisierten Patienten

Mehrere Untersuchungen der letzten Jahre deuten darauf hin, dass die Einführung von Behandlungsrichtlinien bei hospitalisierten Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie zu positiven Ergebnissen führen kann. Die Qualität dieser Studien wurde jedoch häufig wegen mangelnder Kontrollen erheblich kritisiert. In einer Studie aus Spanien wurde versucht, das Problem der Kontrollen besser zu lösen. Insgesamt wurden 417 Patienten über 19 Monate prospektiv in diesem Krankenhaus erfasst und mit Kontrollgruppen verglichen: Zum einen mit Pneumoniepatienten im gleichen Krankenhaus, die über 19 Monate vor dem eigentlichen

Untersuchungszeitraum eingewiesen wurden (n=377) und weiterhin mit Pneumoniepatienten einer Universitätsklinik ohne Richtlinien, die ebenfalls über 19 Monate erfasst worden waren. In dem Interventionskrankenhaus fanden die Autoren eine signifikante Verbesserung nach Einführung der Richtlinien in vier Bereichen: Einsatz und Gebrauch eines geeigneten Antibiotikums, Erfassung von atypischen Erregern, Dauer der gesamten antibiotischen Therapie sowie auch die Dauer der intravenösen Behandlung. Nicht erreicht wurde eine 5. Empfehlung der Richtlinien, nämlich die Einleitung der antibiotischen Therapie innerhalb von acht Stunden nach der Krankenhausaufnahme. Signifikante Verbesserungen ergaben sich auch bezüglich des Behandlungserfolges nach Einführung der Richtlinien in drei Punkten: Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Letalität innerhalb des Krankenhauses und 30 Tagesletalität. Derartige positive Ergebnisse wurden in den Kontrollgruppen nicht beobachtet.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Ergebnisse dieser Studie deuten trotz der teilweise retrospektiven Art der Analyse auf einen signifikanten und nützlichen Effekt von Pneumonie Richtlinien bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Krankenhauseinweisung hin.

CAPELASTEGUI, A. et al.  
Clin Infect Dis 2004; 39: 955-963

### Magentherapeutika erhöhen das Pneumonierisiko

Bereits vor über 20 Jahren wurde beschrieben, dass zwischen einer medikamentösen Senkung der Magensäureproduktion und der vermehrten Manifestation von nosokomialen Pneumonien ein Zusammenhang bestünde. Derartige pathogenetische Kausalitäten waren bei der ambulant erworbenen Pneumonie bisher nicht registriert worden. Holländische Wissenschaftler untersuchten diese Fragestellung mittels eines umfangreichen medizinischen Erfassungssystems bei 150 niedergelassenen praktischen Ärzten und erfassten insgesamt 364.683 Patienten. Vom Jahr 1995 bis zum Jahr 2002 erhielten 19.459 Patienten erstmals eine Verschreibung eines Protonenpumpenhemmers, eines H2-Rezeptorantagonisten oder beider Medikamente zusammen. 5.541 Patienten aus der Datenbank wurden identifiziert, die eine Erstmanifestation einer Pneumonie aufwiesen. Die statistischen Berechnungen ergaben ein erhöhtes relatives Risiko bezüglich der Entwicklung einer Pneumonie bei Patienten unter einer Magensäure-senkenden Therapie um den Faktor 4,47; unter H2-Rezeptorantagonisten eine Risikoerhöhung um 4,24 und unter Protonenpumpenhemmern um 4,63. Eine umschriebene Fall-Kontroll-Analyse aus dem Datenpool erbrachte, dass das Risiko signifikant am höchsten unter den Patienten war, die zum Zeitpunkt der Pneumoniemanifestation ein Magentherapeutikum einnahmen. Darüber hinaus ließ sich bei den Protonen-

pumpenhemmern ein dosisabhängiger Effekt nachweisen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Interpretation der gewonnenen Daten muss wegen der retrospektiven Art der Analyse zurückhaltend aufgenommen werden. Dennoch liegt das Risiko, unter Magentherapeutika eine Pneumonie zu entwickeln, zahlenmäßig im gleichen Bereich z. B. wie das Risiko einer gastrointestinalen Blutung unter der Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika.

LAHEIJ, R. J. et al.  
JAMA 2004; 292: 1955-1960

## Brucellose

### Brucellose: wie lange behandeln?

Brucellosen werden überwiegend von Rindern, Schweinen, Ziegen und Schafen auf den Menschen übertragen. Die Übertragung erfolgt durch engen Kontakt mit verseuchten Tieren oder durch Aufnahme Brucellen-haltiger Nahrungsmittel. Die Brucellose ist in der Hauptsache eine Berufskrankheit von Landwirten, Fleischern und Tierärzten. Brucella melitensis ist weltweit der häufigste Erreger der Brucellose des Menschen („Maltafieber“). Beim klassischen Krankheitsbild kommt es initial zu Fieber, ohne Therapie tritt nach einer 10–15-tägigen Pause eine erneute Fiebertelle auf. Das sogenannte undulierende Fieber kann drei bis sechs Monate, in seltenen Fällen ein ganzes Jahr, persistieren. Die übliche Therapie der Brucellose besteht in der mehrwöchigen Verabreichung von Doxycyclin (VIBRAMYCIN, DOXYHEXAL u.a.) in einer Dosierung von zweimal täglich 100mg in Kombination mit einem Aminoglykosid. Über die optimale Therapiedauer gibt es, wie bei vielen anderen Infektionskrankheiten auch, keine guten, wissenschaftlich fundierten Daten. Ärzte aus Spanien verglichen daher in einer Doppelblindstudie an insgesamt 146 Patienten mit akuter Brucellose die Wirksamkeit einer 30-tägigen Doxycyclin-Therapie mit einer 45-tägigen Behandlung. Initial erhielten alle Patienten in beiden Gruppen für sieben Tage einmal täglich 240mg Gentamicin (GENTAMICIN HEXAL u.a.) intramuskulär. Patienten mit Komplikationen (Endokarditis, Spondylitis, Neurobrucellose) waren bei dieser Studie ausgeschlossen. Insgesamt traten Rückfälle bei 20% (30 Tage) im Vergleich zu 12% (45 Tage) auf. Der Unterschied war in den ersten 45 Tagen nach Behandlung statistisch signifikant (12,3 zu 1,4%). Die Verträglichkeit war in beiden Gruppen gut, am häufigsten kam es zu phototoxischen Reaktionen und gastrointestinalen Beschwerden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Behandlung der Brucellose mit Doxycyclin (VIBRAMYCIN, DOXYHEXAL u. a.) für 45 Tage verhindert im Vergleich zu einer 30-tägigen Therapie frühe Rückfälle. Die

## Gabe des Antibiotikums für sechs bis sieben Wochen wird daher empfohlen.

SOLERA, J. et al.  
Clin. Inf. Dis. 2004; 39: 1776-1782

## Ketolide

### Telithromycin: hohe Aktivität gegen Makrolid-resistente Pneumokokken

Penicilline und Makrolide sind die derzeit am häufigsten verordneten Antibiotika bei bakteriellen Infektionen der Atemwege. Weltweit ist eine kontinuierliche Zunahme von Pneumokokken mit Resistenz gegen diese Antibiotikagruppen zu beobachten, die entweder nur die Makrolide betrifft oder gegen beide Gruppen besteht. In Japan waren bereits vor fünf Jahren Dreiviertel aller untersuchten Stämme Makrolid-resistent,<sup>1</sup> in europäischen Staaten, wie Italien oder Belgien sind fast 30% der Pneumokokken-Stämme nicht mehr sensibel. In Deutschland ist die Resistenzlage traditionell relativ günstig, doch wurde auch hier eine Verdoppelung der unempfindlichen Stämme zwischen 1999 und 2002 festgestellt (von 6,9% auf 13,7%). Während die Rate der mehrfachresistenten Stämme in Italien und Belgien über 10% lag, betrug sie in Deutschland erfreulicherweise weniger als 1%.<sup>2</sup>

Telithromycin (KETEK) ist ein Antibiotikum aus der neuen Klasse der Ketolide, das auch gegen Makrolid-resistente und mehrfach resistente Pneumokokken wirksam ist. Detaillierte in vitro-Studien, in denen die therapeutischen Konzentrationen des Medikaments eingesetzt wurden, zeigten die bakterizide Wirkung von Telithromycin, die unabhängig von dem Mechanismus der Makrolidresistenz nachweisbar war. Bei fünf untersuchten Stämmen beruhte die Resistenz auf einem Effluxmechanismus (*mef*), ein Stamm war durch die Veränderung der bakteriellen RNA (*erm*) resistent.

Die minimale Hemmkonzentration des Azithromycin (ZITHROMAX), das als Referenz für die Gruppe der Makrolide untersucht wurde, lag bei dem zuletzt genannten Stamm bei 256mg/l, die Hemmkonzentrationen der anderen Stämme lagen zwischen 2 und 32mg/l, in allen Fällen also außerhalb des Bereichs, der zu einer Einstufung als „empfindlich“ führen würde. Im Vergleich dazu wurden die MHK-Werte für Telithromycin bei allen Isolaten mit weniger als 0,1mg/l bestimmt. Bei allen Makrolid-resistenten Stämmen führte Telithromycin zu einer Eradikation der Pneumokokken, was in Übereinstimmung mit den Resultaten aus klinischen Studien steht.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Makrolid- und auch Penicillinresistenz der Pneumokokken nimmt kontinuierlich zu. Im internationalen Vergleich ist die Situation in Deutschland noch relativ günstig. Als therapeutische Alternative steht bei Infektionen durch resistente Erreger mit Teli-

thromycin (KETEK) ein Antibiotikum zur Verfügung, dass auch bei Makrolid-unempfindlichen Stämmen eine bakterizide Wirkung entfaltet.

1. INOUE, I. et al.  
Int. J. Infect. Dis. 2005; 9: 27-36
2. BRUINSMA, N. et al.  
J. Antimicrob. Chemother. 2004; 54: 1045-1050
3. ZHANEL, G. et al.  
J. Antimicrob. Chemother. 2004; 54: 1072-1077

#### Hinweis:

Eine ausführliche Beschreibung von Telithromycin wurde im Heft 6/2001 der ZCT publiziert und steht auf unserer Internetseite [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) zur Verfügung.

### Telithromycin: Interaktionen beachten!

Obwohl sich das Ketolid Telithromycin (KETEK) hinsichtlich seiner antibakteriellen Wirkung deutlich von den Makroliden unterscheidet und zum Beispiel auch Makrolid-resistente Pneumokokken erfasst, kann es ebenso wie Erythromycin (ERYHEXAL u.a.) oder andere Makrolide durch Hemmung von Cytochrom-Enzymen den Abbau anderer Arzneimittel beeinflussen und zu klinisch relevanten Interaktionen führen. Ärzte aus Iowa (USA) publizierten eine Kasuistik, in der die Folgen einer Wechselwirkung mit Verapamil (ISOPTIN, VERAHEXAL u.a.) beschrieben werden. Bei einer 76-jährigen Frau wurde Verapamil in einer Dosierung von 180mg täglich zur Therapie der Hypertonie verabreicht. Zwei Tage nach Beginn der Gabe von Telithromycin wegen einer Sinusitis kam es zu einer ausgeprägten kardiovaskulären Symptomatik: der systolische Blutdruck fiel auf Werte von 50 bis 60mm Hg bei einem Puls von 30 pro Minute. Die Patientin wurde stationär behandelt und Telithromycin abgesetzt. Innerhalb von drei Tagen besserte sich die Situation vollständig und die Patientin konnte wenig später entlassen werden. Da Verapamil über mehrere Cytochrom-Isoenzyme abgebaut wird und die inhibitorische Wirkung von Telithromycin auf CYP3A4 bekannt ist, halten die Autoren eine Wechselwirkung zwischen den beiden Medikamenten für die wahrscheinlichste Ursache der Hypotonie und Bradykardie.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Wenn ein Patient mit Telithromycin (KETEK) behandelt wird, sollte eine bestehende Dauermedikation auf Präparate überprüft werden, die über das Cytochrom-3A4-Isoenzym abgebaut werden.

#### Hinweis:

Übersichtliche Tabellen zu Interaktionen zwischen Antibiotika und anderen Arzneimitteln stehen auf unserer Internetseite [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) zur Verfügung.

## Mittel der Wahl

### Ciprofloxacin zur Prophylaxe von Harnwegsinfektionen nach Katheterentfernung?

Katheter-assoziierte Harnwegsinfektionen stellen mit etwa 30% die häufigsten nosokomialen Infektionen dar. Dabei ist die Dauer der Katheterisierung der wichtigste begünstigende Faktor für die Entwicklung einer Infektion. Als weitere Risikofaktoren sind das Lebensalter, weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus und eine eingeschränkte Nierenfunktion mit erhöhtem Kreatininspiegel erkannt worden. Bei den meisten Patienten verläuft die Infektion symptomlos und eine Therapie bei liegendem Katheter wird nicht empfohlen, da die Gabe von Antibiotika aufgrund der Resistenzentwicklung problematisch ist. Es gibt jedoch keine fundierten Daten zur Frage, ob eine prophylaktische Gabe von antimikrobiellen Substanzen bei Entfernung des Katheters sinnvoll ist.

Urologen aus London führten daher eine Doppelblindstudie bei Patienten durch, die zwei Stunden vor Entfernung des Blasenkatheters Ciprofloxacin (CIPROBAY, CIPROHEXAL u.a.) in einer Dosierung von 500 mg erhielten und anschließend drei weitere Dosen im Abstand von 12 Stunden. Die Ciprofloxacin-Gruppe bestand aus 25 Patienten, zum Vergleich wurden 23 Patienten mit Placebo behandelt. Die Dauer der Katheterisierung lag zwischen zwei und sieben Tagen. Vier Patienten aus der Ciprofloxacin-Gruppe (16%) entwickelten eine Harnwegsinfektion nach Entfernung des Katheters, in der Vergleichsgruppe waren es drei (13%).

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die prophylaktische Gabe von Ciprofloxacin (CIPROBAY, CIPROHEXAL u.a.) zur Verhinderung von Harnwegsinfektionen nach Entfernung eines Blasenkatheters ist offenbar nicht wirksam. Die Aussagekraft der Studie ist allerdings durch die geringe Anzahl untersuchter Patienten relativiert.

WAZAIT, H. et al.  
BJU Internat. 2004; 94: 1048-1050

### Carbapeneme bei Penicillinallergischen Patienten?

Carbapeneme gehören wie die Penicilline und Cephalosporine zu den  $\beta$ -Laktamantibiotika. Aufgrund der ähnlichen chemischen Struktur wird häufig vor den Risiken einer Kreuzallergie zwischen diesen Antibiotikagruppen gewarnt, obwohl mehrere Studien gezeigt haben, dass Kreuzallergien bei verschiedenen  $\beta$ -Laktamantibiotika seltener vorkommen, als allgemein angenommen. Da die Diagnose „Penicillinallergie“ bei vielen Patienten zu unrecht besteht, vor allem wenn sie lediglich auf anamnестischen Angaben beruht, wird nicht selten auf eine potenziell lebensrettende Therapie mit einem Cephalo-

sporin oder Carbapenem verzichtet. Um die Datenlage zu diesem Problem zu verbessern, werteten Infektiologen aus Cleveland (Ohio, USA) retrospektiv die Akten von 163 Penicillin-allergischen Patienten aus, die mit einem Carbapenem [Imipenem (ZIENAM) oder Meropenem (MERONEM)], behandelt worden waren. Bei mehr als der Hälfte dieser Patienten war die Art der allergischen Reaktion nicht bekannt, jeder dritte Patient gab ein Exanthem als Reaktion während einer früheren Penicillinbehandlung an. Die Ergebnisse wurden mit den Daten von 103 Patienten ohne Penicillinallergie verglichen. Die Gruppen unterschieden sich auch hinsichtlich der Reaktion auf andere Medikamente. Eine Allergie gegen die chemisch nicht verwandten Sulfonamide war zum Beispiel in dieser Gruppe signifikant seltener, als bei den Penicillin-allergischen Patienten (11% vs. 22%). Bei 9,2% der 163 Patienten mit positiver Anamnese kam es zu einer Überempfindlichkeitsreaktion während der Carbapenemtherapie. Dabei handelte es sich überwiegend um makulopapulöse Hautreaktionen, in einem Fall trat zusätzlich ein Gesichtsoedem auf. In der Vergleichsgruppe wurden Überempfindlichkeitsreaktionen bei 3,9% der Patienten beobachtet, der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Bei eindeutiger Indikation und mangelnden Alternativen kann eine Carbapenemtherapie auch bei Patienten mit anamnestisch bekannter Penicillintherapie unter Beachtung der gebotenen Vorsichtsmaßnahmen durchgeführt werden.

SODHI, M. et al.

J. Antimicrob. Chemother. 2004; 54: 1155-1157

### Prävention der Tuberkulose: Kosteneffektive Monotherapie mit INH

Drei Behandlungsvorschläge existieren zur Zeit in der Prävention bzw. Behandlung der latenten Tuberkulose: Isoniazid (INH / ISOZID u.a.) über sechs bis neun Monate, Rifampicin (RIFA u.a.) über vier Monate sowie Rifampicin plus Pyrazinamid (PYRAFAT u.a.) über zwei Monate. In einer früheren Studie konnte gezeigt werden, dass die Behandlungen sowohl mit INH wie auch mit der Kombination Rifampicin plus Pyrazinamid zuverlässig durchgeführt wurden, jedoch trat ein signifikant höheres hepatotoxisches Risiko in der Kombinationsgabe auf. Eine weitere Kostenanalyse zwischen diesen beiden Präventionsformen wurde bei 350 HIV-freien Erwachsenen mit einer latenten Tuberkulose in San Francisco vorgenommen. Berücksichtigt wurden in dieser Analyse das Risiko, eine Tuberkulose zu entwickeln, die Häufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen und die Behandlungskosten.

Im Vergleich zu einer nicht vorgenommenen Behandlung verhüteten beide Therapieformen 57,7 aktive Tuberkulosefälle und 5,1 Tuberkulose-induzierte Todesfälle pro 1.000 be-

handelte Patienten. Allerdings kostete die INH-Behandlung pro Patienten 273 US\$ weniger im Vergleich zur Rifampicin plus Pyrazinamid-Gabe. Auch eine neunmonatige INH-Gabe würde immer noch die Kosten pro Patient um 171 US\$ vermindern gegenüber der Kombinationsgabe.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, dass die Kombination Rifampicin (RIFA u.a.) plus Pyrazinamid (PYRAFAT u.a.) mit einem deutlich erhöhten hepatotoxischen Risiko verbunden ist im Vergleich zur Gabe von INH (ISOZID u.a.) alleine. In der vorliegenden Studie wurde darüber hinaus gezeigt, dass trotz der deutlich kürzeren Behandlungszeit mit der Kombination die INH-Monoprophylaxe auch kosteneffektiver ist. Diese Unterschiede beruhen vorwiegend auf den höheren Arzneimittelkosten und der Notwendigkeit eines vermehrten Labormonitorings. Die Kombination aus Rifampicin und Pyrazinamid wird daher nicht mehr empfohlen.

JASMER, R. M. et al.

Clin Infect Dis 2004; 38: 363-369

## Nebenwirkungen

### Dauertherapie mit Linezolid – Risikofaktoren für die Entwicklung einer Anämie

Die chronische Osteomyelitis ist eine zwar seltene, aber doch ernsthafte Infektion, die vermehrt mit Schmerzen, Funktionseinschränkungen, lang dauerndem Krankenhausaufenthalt und einer entsprechenden, häufig mehrmonatigen Therapie einhergeht. Die häufigsten Erreger sind Staphylococcus aureus und Staphylococcus epidermidis, die in vielen Teilen Europas eine Methicillinresistenz aufweisen. Zumeist besteht die Anfangstherapie aus einer parenteralen Kombination, z.B. Vancomycin (VANCOMYCIN HEXAL u.a.) mit Rifampicin (RIFA u.a.), jedoch kann diese Therapie in oraler Form ambulant nicht fortgesetzt werden. Linezolid (ZYVOXID) hat sich als effektive Alternative seit der Zulassung vor zwei Jahren außerordentlich bewährt, insbesondere wegen der Möglichkeit der oralen Applikation. In der vorliegenden Studie aus Frankreich wurde bei 45 Patienten mit einer chronischen Osteomyelitis und einer Langzeitgabe von täglich zweimal 600mg Linezolid (zunächst intravenös, dann oral über eine mittlere Behandlungsdauer von 15,9 Wochen) analysiert, welche Risikofaktoren für die Entwicklung einer Anämie unter dieser Behandlung in Betracht kommen. In Form einer Fallkontrollstudie wurde eine retrospektive Analyse dieser Patienten vorgenommen. 13 der 45 Patienten (28,9%) entwickelten im Mittel 7,4 Wochen nach Beginn der Therapie eine Anämie. Diese war signifikant assoziiert mit einer vorzeitigen Beendigung der Linezolid-Behandlung. Eine Linezolid-induzierte Thrombozytopenie

nie wurde nicht beobachtet. In der univariaten Analyse ergaben sich vier Parameter als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Anämie: Alter über 58 Jahre, chronische Alkoholkrankheit, Diabetes mellitus und ein niedriger Hämoglobinwert vor der Linezolidbehandlung. In der logistischen Regressionsanalyse blieben nur das höhere Alter und der niedrige prätherapeutische Hämoglobinwert als signifikante Risikofaktoren übrig.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Bei einer Analyse von 44 Patienten mit einer chronischen Osteomyelitis und einer langdauernden Linezolid (ZYVOXID)-Therapie trat bei 28,9% der Patienten nach im Mittel sieben Wochen eine Anämie auf. Signifikante Risikofaktoren waren ein höheres Alter über 58 Jahre und ein Hämoglobinwert von <10,5g/dl zu Beginn der Therapie.

SENNEVILLE, E. et al.

J Antimicrob Chemother 2004; 54: 798-802

### Hautreaktionen nach Voriconazol

Das Azol-Antimykotikum Voriconazol (VFEND) ist bei invasiven Mykosen indiziert (vgl. ZCT 2002; 23: 35-36 oder www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen) und stellt damit eine Alternative zum sonst üblichen Amphotericin B (AMPHOTERICIN B, AMBISOME) dar. Im Gegensatz zu dem klassischen Polyen-Antimykotikum kann Voriconazol auch oral verabreicht werden. Die Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt ist nahezu vollständig. Wegen der guten Bioverfügbarkeit kommt Voriconazol auch für die ambulante Behandlung in Frage. Obwohl die Risiken und unerwünschten Wirkungen des Medikaments gut bekannt und in den klinischen Studien vor der Zulassung ausreichend dokumentiert wurden, ergeben sich bekanntlich mit jedem Medikament bei der Anwendung unter Alltagsbedingungen neue Hinweise auf unerwünschte Wirkungen. Von Interesse ist die Beschreibung zweier Patienten, die bei langfristiger, ambulanter Voriconazol-Einnahme phototoxische Hautreaktionen entwickelten. Nach achtwöchiger Therapie kam es bei einem 24-jährigen Mann mit pulmonaler Aspergillose zunächst zu einer ausgeprägten Rötung der lichtexponierten Haut, die sich nach dem Absetzen des Präparates zurückbildete. Angesichts der zunehmend schlechteren pulmonalen Symptomatik musste jedoch die Voriconazol-Therapie wieder begonnen werden. Trotz erheblicher Schutzmaßnahmen vor Sonnenlicht durch entsprechende Kleidung kehrten die Hautveränderungen zurück, nach einigen Wochen hatten sich an mehreren Stellen der lichtexponierten Haut Bullae mit Ulzerationen entwickelt und die Therapie musste auf Itracozazol-Lösung (SEMPERA LIQUID) umgestellt werden. Unter der Therapie mit diesem Azol bildeten sich die Hautveränderungen innerhalb einer Woche zurück. Einen sehr ähnlichen Verlauf beobachteten Internisten aus Belgien bei einem 52-jährigen Diabetiker,

der nach einer initialen, stationären Amphotericin B-Therapie ambulant mit Voriconazol weiterbehandelt wurde. Die Hautveränderungen waren ähnlich, wie zuvor beschrieben, eine Besserung trat erst unter der oralen Therapie mit Itraconazol ein.<sup>1</sup>

Neben diesen primär phototoxischen Reaktionen gibt es einen weiteren Mechanismus, über den Voriconazol wahrscheinlich Hautveränderungen verursachen kann. Infektiologen aus Großbritannien beschrieben fünf Patienten mit langfristiger Voriconazol-Therapie, die Erytheme im Gesicht entwickelten.<sup>2</sup> Eine gleichzeitig bestehende Cheilitis war ähnlich, wie sie unter einer Retinoidtherapie beobachtet wird und ließ die Autoren vermuten, dass diese Nebenwirkung durch eine Voriconazol-verursachte Blockade des Retinoidstoffwechsels verursacht wurde. Da Cytochrom-P450-Enzyme wesentlich am Retinoidstoffwechsel beteiligt sind und Voriconazol diese Enzyme hemmt, besitzt die Hypothese eine gewisse Plausibilität.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Voriconazol (VFEND) kann phototoxische Hautveränderungen hervorrufen. Diese Nebenwirkung ist vor allem bei langfristiger, ambulanter Therapie von Bedeutung. Die Patienten sollen über dieses Risiko aufgeklärt werden. Falls ein Schutz vor Sonnenlicht keine Besserung bringt, kann eine Fortsetzung der Therapie mit Itraconazol (SEMPERA LIQUID) versucht werden.**

1. VANDECASTEELE, S. J. et al.  
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2004; 23: 656-657
2. DENNING, D. W. und GRIFFITHS, C. E. M.  
Clin. Exper. Dermatol. 2001; 26: 648-653

### Verhindern Laktobakterien die Entwicklung resistenter intestinaler Bakterien?

Unter einer antibiotischen Therapie kommt es zwangsläufig zur Vermehrung von resistenten Bakterien in der körpereigenen Flora, insbesondere im Darm. Zwar ist das gastrointestinale, mikrobielle Ökosystem relativ stabil hinsichtlich quantitativer und qualitativer Störmomente, jedoch werden regelmäßig unter einer antibiotischen Therapie vermehrt resistente Enterokokken, Enterobakterien und *B. fragilis*-Stämme beobachtet. Der Einsatz von Probiotika soll über die Produktion von Lactonsäure und anderen antimikrobiellen Substanzen angeblich die Kolonisation von resistenten Keimen verhindern. In der vorliegenden Studie aus Stockholm wurde daher prospektiv untersucht, ob die gemeinsame Gabe von Antibiotika zusammen mit *Lactobacillus F19* eine Resistenzentwicklung verhindern kann. 41 Patienten der Infektionsabteilung im Karolinska Universitätsklinikum Stockholm wurden in diese Doppelblindstudie prospektiv eingeschlossen. 23 Patienten erhielten Ciprofloxacin (CIPROBAY, CIPROHEXAL u.a.) oder Norfloxacin (BARAZAN, NORFLOHEXAL u.a.). Die restlichen 18 Patienten wurden mit Penicillin G

(div. Präparate) gefolgt von Penicillin V (ISOCILLIN, PENHEXAL u.a.) behandelt. In jeder dieser beiden Gruppen erhielt die Hälfte ein Placebo und die andere Hälfte das probiotische Präparat. Dieses bestand aus einem Milchpulver und insgesamt  $10^{10}$  gefriergetrockneten *Lactobacillus paracasei* F19-Keimen, die in 100 ml Wasser vor der Einnahme aufgelöst wurden. Die Dosierung betrug zweimal täglich 100 ml dieser Lösung über 14 Tage, das Placebo erhielt nur das Milchpulver ohne Keimzusatz. Mikrobiologische Untersuchungen von Stuhlproben wurden vor der Behandlung sowie am Tag 10 und einen Monat nach Beginn der Therapie durchgeführt. Enterokokken, Enterobakterien und *Bacteroides fragilis* wurden hinsichtlich ihrer Resistenzentwicklung gegenüber Penicillin und Ciprofloxacin analysiert. Die Gabe von Penicillin hatte keinen Einfluss auf die Resistenzentwicklung von Enterokokken, hingegen wurde eine Zunahme der Fluorchinolon-Resistenz dieser Keime während der entsprechenden

Therapie beobachtet. Die Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin (BINOTAL u.a.) und Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) verminderte sich bei den Enterobakterien und die Ciprofloxacin-Resistenz stieg unter der entsprechenden Fluorchinolon-Behandlung an. Weder Penicillin noch das Fluorchinolon hatten einen Einfluss auf die Resistenz der *Bacteroides*-Bakterien. Wesentliche Unterschiede bezüglich der Resistenzentwicklung zwischen der Probiotika-Gruppe und der Placebo-Gruppe konnten die Autoren nicht feststellen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Patienten unter einer Penicillin- oder Fluorchinolontherapie hat die gleichzeitige Gabe eines probiotischen Präparates bestehend aus Laktobakterien keine Wirkung hinsichtlich der Entwicklung von resistenten Darmbakterien gezeigt.**

SULLIVAN, A. et al.  
J Antimicrob Chemother 2004; 54: 791-797

### Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie  
Steinplatz 1, 10623 Berlin

Herausgeber: Prof. Dr. med. H. Lohde,  
Mitherausgeber: Prof. Dr. med. R. Stahlmann  
(Arzt und Apotheker)

Redaktion: Prof. Dr. med. G. Höffken, Dresden, Prof. Dr. med. H. Lohde (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Dr. M. Kresken, Bonn, Frau H. Pretorius (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen 35,- Euro, für Studenten und Pensionäre 25,- 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. Lohde), 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:

- 35,- Euro
- 25,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- 62,- Euro für Mehrfachleser
- 42,- Euro für Sendungen ins Ausland

Vor- und Zuname \_\_\_\_\_ Anschrift \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Datum und Unterschrift \_\_\_\_\_

Bitte senden Sie Ihre Bestellung an den Verlag ZCT, Steinplatz 1, D-10623 Berlin, per Fax an 030-312 47 42 oder per E-Mail an [redaktion@zct-berlin.de](mailto:redaktion@zct-berlin.de) (schriftl. Widerruf innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!