

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

September/Oktober 2005 – 26. Jahrg.

## Übersicht

### Influenza-Vakzination 2005/2006

„...auch in Berlin sind in den letzten Tagen Fälle von Influenza vorgekommen. ... In Russland hat sich die Influenza über das ganze Reich ausgebreitet. ... Die Influenza greift überaus rapid um sich, wie dies von keiner anderen Krankheit, selbst Cholera und gelbes Fieber gesagt werden kann. ... Als eines der besten Mittel gegen die Influenza empfiehlt ein Arzt in der russischen St. Petersburger Zeitung den Absud vom Salbei, welcher glasweise, unter Beimischung einiger Tropfen des stärksten Cognacs getrunken wird.“

Bericht aus einer österreichischen Tageszeitung aus dem Jahre 1889<sup>1</sup>

Die Kenntnisse über die Pathogenese, die Möglichkeiten der Prophylaxe und die therapeutischen Optionen der Influenza haben sich seit dieser historischen Darstellung grundlegend geändert – die Befürchtungen vor den Auswirkungen bei den Erkrankten und vor den Folgen einer weltweiten Ausbreitung der Influenza sind geblieben. Leider wird die Impfprophylaxe trotz umfangreicher Studien und eindeutig positiver Datenlage zu wenig genutzt. In diesem Punkt kommt besonders den Hausärzten eine wesentliche Aufgabe zu, die Patienten über Nutzen und Risiken sowohl der Vakzination als auch über die meist unterschätzten Gefahren der Erkrankung zu informieren.

### Influenzaviren

Charakteristische Bestandteile der Influenza A- und B-Viren sind die Glykoproteine Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA). Ihre große genetische Variabilität beruht auf einer hohen Mutationsfrequenz und der Fähigkeit zum Genaustausch. Durch Mutationen kommt es zu einer Veränderung der Oberflächenantigene und damit zu einer Antigen drift. Neue Driftvarianten von Influenza A- und B-Viren sind verantwortlich für das Auftreten von Epidemien und regional begrenzten Ausbrüchen. Bei gleichzeitiger Infektion mit zwei verschiedenen Virusvarianten kann es zu einem Neuarrangement der acht Genomsegmente kommen. Dieses Phänomen, das bei einer Doppelinfektion mit aviären und humanen Influenzaviren zur

Entstehung neuer humaner Subtypen führen kann und nur bei Influenza A-Viren beobachtet wird, bezeichnet man als Antigen-

shift. Eine solche Antigen shift war verantwortlich für die Entstehung der Pandemien in den Jahren 1957 und 1968. Bis 1957 zirkulierten

## Inhalt

# 5/2005

### Übersicht

- Influenza-Vakzination 2005/2006 Seite 33–34
- Grippeimpfung in Europa Seite 34–35
- Begrivac® nicht lieferbar Seite 35

### Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (11)

- Peptococcus / Peptostreptococcus Seite 35

### Infektionsepidemiologie

- Aviäre Influenza Seite 35–36

### Pädiatrie

- Oseltamivir bei Kleinkindern? Seite 36
- Otitis media – Antibiotika notwendig? Seite 36

### Resistenz

- Erster Telithromycin-resistenter Pneumococcus Seite 36–37
- Letalität höher bei MRSA-Infektionen? Seite 37
- Weniger Resistenz durch Antibiotika-Kombinationen? Seite 37

### Resistente Keime im Krankenhaus

- Multiresistenz – ein therapeutisches Dilemma Seite 37–38
- Colistin – eine brauchbare Alternative? Seite 38
- Colistin – Beschreibung eines Reserveantibiotikums Seite 38–39

### Nebenwirkungen

- Antibiotika und Darmflora Seite 39
- Allergie nach Chinolonen Seite 39
- Schluckauf nach Azithromycin Seite 39–40

### Interaktionen

- Johanniskraut und Voriconazol Seite 40

Die Zeitschrift für Chemotherapie kann ab Januar 2006 nur noch im Abonnement bezogen werden. Falls Sie weiterhin Interesse am Bezug der ZCT haben, senden Sie uns bitte den ausgefüllten Bestellschein auf der letzten Seite dieser Ausgabe. Vielen Dank für Ihr Interesse.

beim Menschen H1N1-, danach H2N2-Viren und ab 1968 der Subtyp H3N2. Seit 1977 ist eine Kozirkulation der Subtypen H1N1 und H3N2 zu verzeichnen.<sup>2</sup>

**Impfstoffe**

Die WHO hat im Februar 2005 die neue Zusammensetzung für den aktuellen Impfstoff bekannt gegeben. Der A/H3N2-Stamm „Fuji-an (Wyoming)“ wurde durch die neue Driftvariante abgelöst, die in den USA bereits etwa 20% der H3N2-Isolate ausmacht. Zu den Zielen der WHO gehört es, dass 60% der Risikogruppen (Ältere und chronisch Kranke) geimpft werden. Zur Verfügung stehen sogenannte Spalt-Impfstoffe verschiedener Hersteller (z. B. MUTAGRIP, INFLUSPLIT SSW, Grippeimpfstoff Hexal, Grippeimpfstoff Stada) die aus Stämmen der Influenza-Viren (Typ A und/oder B) hergestellt werden. Die Viren werden zur Herstellung der Vakzine in Bruteiern von Hühnern gezüchtet und so inaktiviert, dass die Viruspartikel gespalten werden, ohne die Eigenschaften der beiden Antigene zu verändern. Der Impfstoff BEGRIVAC wird in der kommenden Saison nicht zur Verfügung stehen (s. S. 35).

**Wirksamkeit der Grippeimpfung**

Zahlreiche Studien in den vergangenen Jahrzehnten haben gezeigt, dass die Grippeimpfung im Oktober/November eines Jahres die wichtigste präventive Massnahme darstellt, um vor der Infektion zu schützen. Auch die Verfügbarkeit der Neuraminidase-Inhibitoren hat an dieser Situation nichts geändert. Die Grippeimpfung trägt vor allem bei den Älteren ganz wesentlich dazu bei, die Komplikationen, die Hospitalisierung und die Letalität der Influenza um mehr als die Hälfte zu reduzieren. Die Stiko (Ständige Impfkommission, Robert Koch Institut) empfiehlt die Grippeimpfung für alle Personen über 60 Jahre, sowie Personen mit erhöhter Gefährdung, wie z. B. medizinischem Personal oder chronisch Kranken. In einigen Studien wurde bei älteren Personen eine im Vergleich zu Jüngeren abgeschwächte Immunantwort auf die Vakzine beschrieben. Diese Befunde ließen sich aber nicht in allen Untersuchungen belegen und die reduzierte Immunantwort wird wahrscheinlich eher durch chronische Grunderkrankungen als durch das höhere Lebensalter an sich verursacht.

Ein grundsätzliches Problem bei der Grippeimpfung besteht darin, die spezielle Antigenzusammensetzung den aktuell zirkulierenden Influenzaviren anzupassen. Zu etwa 80% wird eine gute Übereinstimmung erzielt, oft diskutiert wird jedoch die Frage, inwieweit auch ein Schutz besteht, wenn dies nicht der Fall ist (sog. „mismatch“). Mehrere epidemiologische Studien zeigten, dass aufgrund der immunologischen Kreuzreaktionen selbst bei schlechter Übereinstimmung eine signifikante Reduktion der Risiken besteht. Im Einzelfall kann das Ausmaß des Schutzes bei einer mangelnden Übereinstimmung nicht voraus-

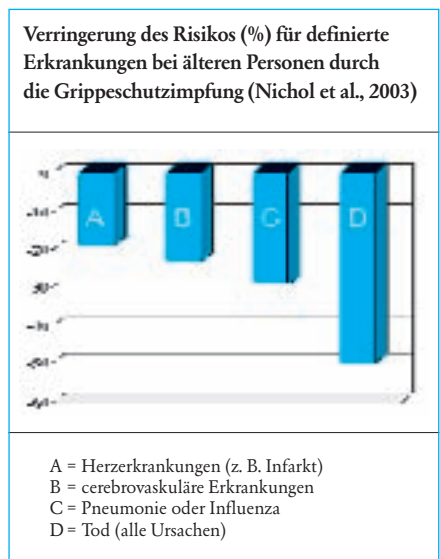
gesagt werden, es kann aber davon ausgegangen werden, dass zumindest ein partieller Schutz besteht.

**Verträglichkeit**

Neben dem Nutzen spricht auch die gute Verträglichkeit für eine breite Anwendung der jährlichen Grippeimpfung. Zu den häufigen Nebenwirkungen gehören lokale Reaktionen, wie Rötungen oder Schwellungen an der Injektionsstelle. Systemische Reaktionen, wie Fieber oder Kopfschmerzen sind nicht häufiger als nach Gabe eines Placebopräparates. Immer wieder diskutiert werden neurologische Komplikationen bis hin zum Guillain-Barré-Syndrom. Die Inzidenz wird auf etwa ein Fall pro einer Million geimpfter Personen geschätzt und ist damit sehr viel seltener als eine schwerwiegende Influenza-Komplikation.

**Grippeimpfung bei älteren Personen und Diabetikern**

Auf die besondere Bedeutung der Grippeimpfung bei älteren Personen wird in einer aktuellen Übersichtsarbeit hingewiesen.<sup>3</sup> Der Nutzen der Impfung ist sowohl für ältere Personen in eigenen Haushalten, als auch für Senioren in Pflegeeinrichtungen belegt. Viele epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass ältere Personen besonders empfindlich gegenüber ernsthaften Komplikationen der Influenza-Infektion sind. Krankenhausaufenthalte und Todesraten waren um ein Vielfaches höher als in anderen Altersgruppen. Die Gründe für die stationäre Behandlung waren nicht nur die Influenza selbst, sondern durch die Grippeimpfung konnten auch die Einweisungen für Pneumonien und andere kardiopulmonale Erkrankungen, sowie cerebro-vaskuläre Erkrankungen um ca. 20 bis 30% reduziert werden, wie die Abbildung zeigt. Das Todesfallrisiko wurde um 50% reduziert.<sup>4</sup>



Es ist nicht genau bekannt, warum die Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen durch die Impfung reduziert werden. Als mögliche Erklärung werden die Veränderungen in verschiedenen biologischen Systemen bei Infek-

tionen der oberen Atemwege diskutiert. Infektionen des Respirationstraktes bewirken zum Beispiel Veränderungen bei den Gerinnungsfaktoren, der Thrombozytenaggregation, sowie bei Zytokinen. Es erscheint daher plausibel, dass eine Reduktion der Atemwegsinfektionen mit einer Senkung akuter kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert ist. Zu jenen Personengruppen, denen eine Influenza-Vakzination ganz besonders empfohlen wird, gehören Diabetes-Patienten. Wie eine Studie aus Spanien zeigt, ist es trotz zahlreicher Bemühungen nicht gelungen, die Impfquote im vergangenen Jahrzehnt wesentlich zu steigern. Sie lag im Jahr 1993 bei 43% und im Jahr 2001 bei 48,8%. Damit war die Impfquote zwar signifikant höher als bei Personen ohne Diabetes, aber nicht auf dem wünschenswerten, deutlich höheren Niveau.<sup>5</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG: Die Grippeimpfung hat sich in vielen Studien als wirksame und empfehlenswerte Maßnahme zur Senkung des Influenza-Risikos erwiesen. Darüber hinaus nimmt durch die Reduktion der respiratorischen Infektionen auch das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und das Todesfallrisiko deutlich ab. Insbesondere älteren Personen und chronisch Kranken sollte die Grippeimpfung im Herbst eines jeden Jahres dringend empfohlen werden. Im Rahmen der Bemühungen die Impfquote zu erhöhen, kommt der Aufklärung durch den Hausarzt ganz besondere Bedeutung zu.**

1. NN, mod. nach: www.wikipedia.de
2. Influenza, RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte (www.rki.de)
3. NICHOL, K. L. Drugs Aging 2005; 22: 495-515
4. NICHOL, K. L. et al. N Engl J Med 2003; 348: 1322-1332
5. JIMENEZ-GARCIA, R. et al. Diabet Care 2005; 28: 2031-2033

**Grippeimpfung – in Europa seltener als in den USA**

Aus den USA kommen Meldungen, dass mehr als 70% der über 65-jährigen Patienten gegen Grippe geimpft sind. Mehr als die Hälfte aller Angehörigen einer Krankenversicherung in Nordkalifornien in allen Altersgruppen waren geimpft.<sup>1</sup> In Europa liegt die Impfquote deutlich niedriger. Von Interesse sind die Ergebnisse eines Vergleichs in europäischen Ländern, in dem die Impfquoten in der Grippezeit 2002/03 und 2003/04 miteinander verglichen wurden. Insgesamt wurden mehr als 20.000 Personen nach ihrem Impfstatus in beiden Zeiträumen befragt. Erfreulicherweise ergab sich ein statistisch signifikanter Anstieg der Impfquote, wenn auch auf niedrigerem Niveau. Die Impfquote von 21,3% in der ersten Saison verbesserte sich auf 23,2% im Winter 2003/04. Dieser Anstieg war statistisch signifikant; immerhin erklärten 33% der Befragten ihre Absicht, sich im kommen-

## Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (11)

### Peptococcus und Peptostreptococcus

Die beiden strikt anaeroben, grampositiven Kokken der Gattungen *Peptococcus* (Peptokokken) und *Peptostreptococcus* (Peptostreptokokken) gehören zur Familie der *Peptococcaceae*. Im Allgemeinen liegen Peptokokken einzeln oder in Haufen und Peptostreptokokken als Ketten vor. Einziger Vertreter der Gattung *Peptococcus* ist derzeit *Peptococcus niger*, während die Gattung *Peptostreptococcus* z. Zt. 17 Spezies umfasst. Kürzlich wurde vorgeschlagen, zahlreiche Spezies neuen Gattungen zuzuordnen (z. B. *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Gallicola* und *Schleiferella*). Sie sollen hier aber weiterhin als Spezies der Gattung *Peptostreptococcus* bezeichnet werden. Die wichtigsten klinischen Arten sind *P. anaerobius*, *P. asaccharolyticus*, *P. magnus*, *P. micros* und *P. prevotii*.

**Morphologie und Kultur:** Peptokokken und Peptostreptokokken lassen sich auf angereichertem Blutagar und anderen zur Kultur von Anaerobiern gebräuchlichen Nährböden gut anzüchten. Nach mindestens 48-stündiger Inkubation zeigen sich kleine grauweiße oder farblose Kolonien. Der Durchmesser der einzelnen Zellen beträgt 0,5 bis 2 µm.

**Pathogenese und Krankheitsbilder:** Peptokokken und Peptostreptokokken sind regelmäßiger Bestandteil der Normalflora der Mundhöhle, des oberen Respirationstraktes, des Dickdarms sowie des weiblichen Genitaltraktes. Als Krankheitserreger werden sie fast ausschließlich als Bestandteil einer Mischflora isoliert. Über Verletzungen der Schleimhautoberflächen können sie zusammen mit anderen Keimen in das Gewebe eindringen und Infektionen verursachen. Hierzu zählen Infektionen im Kopfbereich (Hirnabszess, Mastoiditis, Otitis media, Sinusitis), der tiefen Atmungsorgane (Empyem, Lungenabszess, nekrotisierende Pneumonie), des Abdominalbereiches (Appendizitis, Leberabszess, Peritonitis) sowie der weiblichen Genitale (Endometritis, Ovarial- und Tubarabszess, Salpingitis). Auch an Weichteilinfektionen, postoperativen Wundinfektionen und Fremdkörperinfektionen können sie beteiligt sein. Manche Arten werden bei bestimmten Krankheitsbildern besonders häufig nachgewiesen, z. B. *P. magnus* bei septischer Arthritis, vor allem im Bereich künstlicher Gelenke.

**Diagnostik:** Die Abgrenzung der *Peptococcaceae* von Streptokokken erfolgt durch Beimpfung einer Blutagar-Platte, die unter aeroben Bedingungen in Gegenwart von 5-10 Vol.% CO<sub>2</sub> inkubiert wird. *Peptococcaceae* wachsen unter diesen Bedingungen nicht, während praktisch alle Streptokokken-Arten sich so vermehren. Einige Streptokokken-Stämme bereiten allerdings Schwierigkeiten, da sie zunächst mehrfach subkultiviert werden müssen.

Zur Differenzierung der verschiedenen Arten werden biochemische Merkmale wie die Äskulinspaltung, Gelatineverflüssigung, Indol- und Nitratproduktion sowie Fermentation verschiedener Kohlenhydrate herangezogen. Die Spezies-Differenzierung ist wegen der vergleichbaren Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika aber nicht routinemäßig erforderlich.

**Therapie:** Peptokokken und Peptostreptokokken sind fast immer sensibel gegenüber Penicillin. Das Mittel der Wahl bei schweren Monoinfektionen ist daher Penicillin G (PENICILLIN G). Bei Penicillinallergie kommen andere Anaerobier-wirksame Antibiotika [z. B. Clindamycin (SOBELIN u.a.)] in Betracht. Zahlreiche andere Antibiotika wie Metronidazol (FLAGYL u.a.), Imipenem (ZIENAM u.a.) oder Cefoxitin (MEFOXITIN) sind ebenfalls zumeist wirksam.

Da aber fast immer eine Mischinfektion mit aeroben und anderen anaeroben Bakterien vorliegt, muss bei der Auswahl eines geeigneten Antibiotikums das typische Erregerspektrum der behandlungsbedürftigen Infektion berücksichtigt werden. Bei Infektionen der Mundhöhle liegt im Allgemeinen eine Mischinfektion von Peptostreptokokken mit aeroben Streptokokken und Penicillin-sensiblen gramnegativen Anaerobiern (besonders *Prevotella melaninogenica*) vor. Hier wirkt Penicillin in hoher Dosierung am besten. Bei Mischinfektionen von Peptostreptokokken mit Staphylokokken wird Clindamycin empfohlen.

Wie bei anderen Anaerobier-Infektionen ist auch hier neben der antibiotischen Therapie die chirurgische Behandlung von großer Bedeutung.

den Winter impfen zu lassen. Zwischen den einzelnen Ländern bestand kein signifikanter Unterschied. Die Impfraten lagen zwischen 19% (Spanien) und 23% (Frankreich) in der ersten Periode und zwischen 22% (Italien) und 25% (Deutschland) im zweiten Winter. Die Umfrage zeigte auch, dass der Hausarzt für die meisten Patienten die wichtigste Informationsquelle zur Frage der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Influenza-Vakzination ist. Mit besserer Information über die Impfung und auch über die Risiken der Erkrankung nimmt die Impfquote zu.

1. LEWIS, N. et al.  
MMWR 2005; 54: 676-678
2. SZUCS, T. und MÜLLER, D.  
Vaccine 2005; (PubMed ahead of print)

sterilitäts-Spezifikationen entsprachen. Weitere Tests sollen die Ursache der Kontamination klären. In der vergangenen Grippeperiode hatte Chiron nach eigenen Angaben in der Bundesrepublik 5 Millionen Dosen BEGRIVAC verkauft. Chiron stellt in zwei Anlagen Grippeimpfstoffe her: In Marburg wird das Arzneimittel vor allem für Deutschland und Großbritannien produziert; im italienischen Siena entstehen die Impfstoffe AGRIPPAL und FLUAD. Um die Auswirkungen des Lieferengpasses abzumildern will Chiron Impfstoffe in die betroffenen Märkte umleiten und in Siena zusätzliche Vakzine herstellen.

EIGENRECHERCHE

seine zwei jungen Töchter. Der erste Ausbruch von Geflügel-Influenza in Südostasien wurde Ende 2003 registriert. Seit dieser Zeit sind 40 Patienten in Vietnam, 12 in Thailand und vier Patienten in Kambodscha an der Vogelgrippe verstorben. Aktuell führen die indonesischen Gesundheitsbehörden Untersuchungen zur Ermittlung der Infektionsquelle durch. Auch werden derzeit mehr als 300 Kontaktpersonen auf Anzeichen einer Infektion getestet.

TROP-NET SURVEILLANCE  
Juli 2005

### Aviäre Influenza – Mitteilung des Robert Koch-Instituts

Die Geflügelpest (H5N1) hat sich seit Anfang 2004 in Asien massiv ausgebreitet. Im Mai 2005 wurde am Quinghai-See in Nordchina, einem Vogelschutzgebiet, erstmals beobachtet, dass eine große Zahl von Wildgänsen an H5N1 verendete. Es hat sich herausgestellt, dass dieses Vogelsterben durch eine neue Variante von H5N1 verursacht wurde, die durch den Austausch von Genen entstanden ist (Reassortment). Im Experiment war der neue Virusstamm, der aus den Wildgänsen isoliert

### Sterilitätsprobleme bei BEGRIVAC

Die Chiron Corporation, einer der größten Hersteller von Grippeimpfstoffen, hat im Juli 2005 mitgeteilt, dass das Unternehmen nicht in der Lage sein wird, den Grippeimpfstoff BEGRIVAC für die kommende Saison auszuliefern. Im Rahmen der regulären internen Qualitätskontrolle wurden Chargen des Impfstoffes entdeckt, die nicht den Produkt-

## Infektions-epidemiologie

### Vogelgrippe (Aviäre Influenza)

Aus Indonesien wurden erstmals Todesfälle infolge einer Vogelgrippe durch Influenza-Viren (Avian-Influenza) vom Typ H5N1 gemeldet. Es handelt sich um einen Vater und

wurde, in Mäusen und Geflügel virulenter als frühere Stämme. Praktisch der gleiche Stamm ist inzwischen auch in Sibirien als Verursacher eines Geflügelpestausbuchs aufgetaucht, vermutlich haben Zugvögel das Virus eingeschleppt (Bestätigung durch OIE am 5.8.2005, abrufbar seit 11.8.2005 auf der Homepage [www.oie.int](http://www.oie.int)). Die Welttiergesundheitsorganisation OIE hat ebenfalls am 5.8.2005 bestätigt, dass der Geflügelpestausbuch in Kasachstan durch das hochpathogene H5N1 verursacht wurde ([http://www.who.int/csr/don/2005\\_08\\_18/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2005_08_18/en/index.html)).

Das Risiko, dass infizierte Wildvögel später aus Sibirien nach Europa ziehen oder das Virus über Geflügel eingeschleppt wird, ist gegeben. Das für Tiergesundheit zuständige Friedrich-Löffler-Institut (Geschäftsbereich BMVEL) wird in diesem Jahr Zugvögel besonders genau auf das H5N1-Virus und spezifische Antikörper untersuchen.

Das Robert Koch-Institut weist ebenso wie die Weltgesundheitsorganisation darauf hin, dass das Pandemierisiko derzeit so hoch ist wie seit Jahrzehnten nicht. In Südostasien sind bei Menschen bislang mehr als hundert Infektionen aufgetreten, praktisch alle nach engem Kontakt mit infiziertem Geflügel. Die effiziente Übertragung von Mensch zu Mensch ist H5N1 bislang noch nicht gelungen. Eine wahrscheinliche Übertragung des Virus von Mensch zu Mensch wurde bislang nur bei zwei Erkrankungen in einer Familie in Thailand im Herbst 2004 nachgewiesen. Das Virus könnte aber durch ständige Änderungen seines Erbguts oder – schlagartig – durch den Austausch ganzer Gene mit humanen Influenzaviren die Fähigkeit erlangen, effektiver als bisher Menschen zu infizieren und vor allem effizient von Mensch zu Mensch übertragen werden.

Das Risiko einer weltweiten Epidemie wird maßgeblich davon beeinflusst, wie weit ein Virus verbreitet ist, das das Potenzial für eine weitere Anpassung an den Menschen und damit der Entstehung eines neuen Pandemievirus besitzt. Insofern bedeuten die aktuellen Ausbrüche in Sibirien und Kasachstan eine gewisse Erhöhung des Risikos. Nach aktuellen Berichten (ProMED-Mail 16.08.2005) ist es auch im Westural zu einem Geflügelpestausbuch gekommen.

Bisher wurde von der OIE allerdings noch nicht bestätigt, dass es sich bei dem Erreger ebenfalls um H5N1 handelt. Ein durch Vogelflug nach Deutschland eingeschlepptes hochpathogenes H5N1 wäre in erster Linie für das Geflügel eine Bedrohung. Würde die Geflügelpest auch in Deutschland auftreten, würden Personen mit engem Kontakt zu kranken Tieren geeignete Schutzmaßnahmen ergreifen müssen (Hinweise unter [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionskrankheiten von A – Z > aviäre Influenza).

[www.rki.de](http://www.rki.de) >  
aktuelle links >  
Vogelgrippe > aktuelle Empfehlungen  
zur Situation

## Pädiatrie

### Oseltamivir bei kleinen Kindern?

In seltenen Fällen verursacht die Influenza-Infektion eine Enzephalopathie, die in etwa einem Drittel der Fälle tödlich verläuft. Diese schwerwiegende Komplikation tritt fast ausschließlich bei Kindern auf und ist besonders häufig im ersten Lebensjahr. Toxikologische Untersuchungen geben Anlass zur Vorsicht mit der Verordnung des Influenza-Mittels Oseltamivir (TAMIFLU) bei Kindern. Das Präparat ist zur Influenza-Behandlung von Kindern unter einem Jahr nicht zugelassen, weil der Neuraminidaseinhibitor bei sieben Tage alten Ratten in hohen Dosierungen von 1000 mg/kg Körpergewicht tödliche Wirkungen zeigte. Genauere Untersuchungen ergaben, dass die Konzentration des Wirkstoffs im Gehirn der Versuchstiere 1500 mal höher war, als unter vergleichbaren Bedingungen bei erwachsenen Ratten. Als Ursache für die hohen Konzentrationen wird die mangelnde Reife der Blut-Hirn-Schranke bei den jungen Ratten angesehen. Die Exposition der Tiere ist zwar wesentlich höher als sie bei einem einjährigen Kind anzunehmen ist, trotzdem gilt aus Vorsorgegründen die Kontraindikation.

Da in Japan die Influenza-Enzephalopathie häufig auftritt, wurde Oseltamivir in den vergangenen Jahren relativ oft auch bei Kindern im ersten Lebensjahr angewandt. Ärzte aus Kyoto publizierten nun ihre Erfahrungen mit dem Arzneimittel bei Kindern unter 12 Monaten. In der retrospektiven Analyse wurden 103 Kinder mit einem mittleren Lebensalter von 7,5 Monaten und einem Körpergewicht von 8,1 kg erfasst. Oseltamivir wurde im Mittel in einer Dosierung von 4 mg/kg Körpergewicht für vier Tage verabreicht. Todesfälle traten nicht auf, genaue Verträglichkeitsangaben werden in der Veröffentlichung nicht gemacht.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Therapie von Kindern unter 12 Monaten mit Oseltamivir (TAMIFLU) war nicht mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden. In Japan kann das Präparat nach entsprechender Aufklärung und schriftlicher Zustimmung auch bei Kleinkindern eingesetzt werden, wenn eine eindeutige Indikation vorliegt.

OKAMOTO, S. et al.  
Ped. Inf. Dis. J. 2005; 24: 575

### Otitis media bei Kindern – Antibiotika notwendig?

In Richtlinien der Amerikanischen Akademie für Kinderärzte vom Juli 2004 wird empfohlen, bei Kindern mit leichter bis mittelschwerer akuter Otitis media keine Antibiotika einzusetzen, sondern diese Kinder sorgfältig zu überwachen. In einer prospektiven Studie in Texas wurde diese Empfehlung in einer Stu-

die bei 223 Kindern im Alter zwischen sechs Monaten und 12 Jahren analysiert. In randomisierter Zuteilung erhielt die eine Gruppe oral Amoxicillin (AMOXYPEN u.a.) in einer Dosis von 90 mg/kg täglich, die Maximaldosis betrug 1500 mg; die Kinder in der Vergleichsgruppe wurden nicht antibiotisch behandelt, sondern sorgfältig überwacht. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Kinder mit einer antibiotischen Behandlung eine signifikant schnellere Symptomrückbildung aufwiesen als die Kinder in der Beobachtungsgruppe. Allerdings waren die elterlichen Zufriedenheitsangaben in den beiden Gruppen an den Kontrolltagen 12 und 30 identisch. Eltern von jungen Kindern mit einem Lebensalter unter zwei Jahren berichteten am Tag 12, dass die Kinder mit einer Antibiotikabehandlung häufiger wieder einen normalen Gesundheitszustand erreicht hatten im Vergleich zu der Gruppe mit jungen Kindern ohne medikamentöse Therapie. Diese Unterschiede wurden nicht bei älteren Kindern beobachtet. Ebenfalls waren am Tag 12 die ärztlichen Befunderhebungen mittels Otoskop und Tympanogrammeurteilungen signifikant besser in der Antibiotika-behandelten Gruppe im Vergleich zu der Beobachtungsgruppe. Diese Unterschiede fanden sich nicht mehr am Kontrolltag 30. Auch die Rate der therapeutischen Misserfolge (akute Ohrsymptome, pathologisches Tympanogramm und einen höheren Schweregrad am Tag 12 im Vergleich zum Krankheitsbeginn) war signifikant höher in der Beobachtungsgruppe im Vergleich zu der Therapie mit Antibiotika (21% versus 5%).

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In dieser sorgfältigen Studie konnte gezeigt werden, dass bei jungen Kindern im Lebensalter unter zwei Jahren mit Otitis media die antibiotische Therapie eindeutig bessere Ergebnisse erbringt als eine Therapie ohne Antibiotika. Insbesondere die Misserfolgsrate zwischen 20 und 30% deutete auf den positiven Effekt der Antibiotika hin. Bei älteren Kindern mit mildereren Erkrankungen kann allerdings auf Antibiotika verzichtet werden und eine symptomatische Therapie scheint auszureichen.

MC CORMICK, D. P. et al.  
Pediatrics 2005; 115: 1455-1465

## Resistenz

### Pneumokokken mit Resistenz gegen Telithromycin in Deutschland

Telithromycin (KETEK), das erste Antibiotikum aus der Gruppe der Ketolide, ist in Deutschland seit Oktober 2001 auf dem Markt und wurde in den folgenden Jahren auch in anderen europäischen Ländern und in den USA eingeführt (vgl. [www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen](http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen)). Der wesentliche Vorteil dieser Substanz besteht in der Aktivität gegen Makrolid-resistente Pneumo-

kokken. Trotz naher Verwandtschaft mit den Makroliden besteht ein anderer Angriffspunkt bei der Hemmung der bakteriellen Proteinbiosynthese, so dass auch Erreger mit Resistenz gegen Erythromycin (ERYCIN u.a.) oder andere Makrolide durch Telithromycin erfasst werden. Eine detaillierte Untersuchung von etwa 500 *S. pneumoniae*-Isolaten zeigte, dass fast alle untersuchten Stämme Telithromycin-empfindlich waren (MHK<sub>90</sub>: 0,125 mg/l). Allerdings gab es eine Ausnahme: ein Stamm wurde erst bei einer Konzentration von 8 mg/l gehemmt und war damit resistent. Der Stamm war erm(B)-positiv, d.h. durch eine Methylase („erythromycin ribosome methylation“) erfolgt bei diesen Bakterien eine Veränderung an den Ribosomen, die eine verminderte Bindungsaffinität der Makrolide und anderer Antibiotika zur Folge hat und dadurch die Resistenz der Erreger bewirkt. Solche Telithromycin-resistenten Pneumokokken sind bisher sehr selten, doch wird mit zunehmendem Gebrauch des neuen Antibiotikums mit weiterer Ausbreitung zu rechnen sein. Eine ebenfalls günstige Resistenzlage bestand bei Ampicillin (BINOTAL u.a.), Penicillin G (PENICILLIN G), Cefotaxim (CLAFORAN u.a.) und Levofloxacin (TAVANIC): entweder waren alle Stämme gegenüber diesen Antibiotika empfindlich oder höchstens ein Stamm war resistent. Ein ganz anderes Ergebnis erbrachte die Untersuchung bei den Makroliden. Gegenüber diesen Antibiotika waren fast 20% der Stämme resistent.

**ZUSAMMENFASSUNG: Telithromycin (KETEK)-resistente Pneumokokken sind noch sehr selten, sie wurden aber in den vergangenen Jahren in verschiedenen Ländern einschließlich Deutschland nachgewiesen. Die Resistenzquote liegt bei 0,2%, und ist damit sehr niedrig im Vergleich zu den Makroliden, für die mittlerweile Resistenzraten im Bereich von 15 - 20% ermittelt werden.**

REINERT, R. R. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2005;  
49: 3520-3522

### Letalität höher bei Infektionen durch Methicillin-resistente Staphylococcus aureus-Stämme

Seit 1997 gibt es in Deutschland das sogenannte KISS-System, welches systematisch nosokomiale Infektionen auf Normalstationen und auch in Intensivabteilungen registriert. In der vorgelegten Übersicht wird über eine Gesamtzahl von 585.487 Patienten von 274 deutschen Intensivstationen berichtet. Hierbei wurden 16,3% Staphylococcus aureus-Infektionen unter den erfassten nosokomialen Infektionen auf den Intensivstationen beobachtet; auffällig war dabei ein deutlicher Anstieg der MRSA-Infektionen von 8% im Jahre 1997 auf 30% zu Beginn des Jahres 2003. Eine Gesamtzahl von 3.101 nosokomialen *S. aureus*-Infektionen vom Januar 1997 bis zum Juni 2002 wurde registriert. Darunter

1.851 Pneumonien und 378 septische Infektionen. Die Letalität betrug 16,9% bei den MRSA-Pneumonien im Vergleich zu nur 7% bei Methicillin-sensiblen Staphylokokken; unter den Sepsis-Fällen war die Letalität mit 16,8% durch MRSA ebenfalls deutlich höher als bei den Infektionen durch sensible Staphylococcus aureus-Stämme (6%). Bei den Pneumonien wurden neben MRSA drei weitere Faktoren als Risiko für einen letalen Verlauf identifiziert: Die Behandlung in einem Lehrkrankenhaus außerhalb einer Universitätsklinik, die gleichzeitige Infektion mit Stenotrophomonas maltophilia und ein Alter über 62 Jahre. Bezüglich der Sepsis erwies sich nur MRSA als eindeutiger negativer prognostischer Faktor.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser sehr umfangreichen Erfassungsstudie in deutschen Intensivstationen ergab eine zwei- bis dreimal höhere Letalitätsrate bei Patienten mit einer MRSA-induzierten Pneumonie bzw. Sepsis im Vergleich zu Infektionen durch Methicillin- bzw. Oxacillin-sensible Staphylococcus aureus Stämme.**

GASTMEIER, P. et al.  
Infection 2005; 33: 50-55

### Schützt die Kombination von $\beta$ -Laktamantibiotika mit Aminoglykosiden vor Resistenzentwicklungen?

Die Kombination von Antibiotika verfolgt prinzipiell drei Ziele:

1. Erweiterung des antimikrobiellen Spektrums,
2. eine erhöhte synergistische, möglichst bakterizide Wirkung,
3. die Verhinderung von Resistenzentwicklungen.

Inwieweit diese Hypothesen klinische Relevanz haben, wurde bezüglich der Resistenzentwicklung in einer Metaanalyse von Autoren aus Athen und Boston kürzlich untersucht. Insgesamt acht randomisierte kontrollierte Studien erfüllten die statistischen Kriterien. Es wurde prinzipiell analysiert, ob eine Aminoglykosid/ $\beta$ -Laktamkombination sich unterschiedlich verhält gegenüber der alleinigen  $\beta$ -Laktam-Antibiotikagabe, nicht nur hinsichtlich der Resistenzentwicklung sondern auch bezüglich häufigerer Superinfektionen, Behandlungsmisserfolgen und weiteren Parametern. Bei den Ergebnissen fanden sich keine Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie bezüglich der Resistenzentwicklung in den acht analysierten Studien. Führende Keime mit Resistenzentwicklung waren Pseudomonas aeruginosa (20,5% Resistenzentwicklung unter der Monotherapie, 20,8% unter der Kombinationstherapie), Klebsiella-Spezies mit 0% in der Monotherapie versus 3,8% in der Kombinationstherapie, Staphylococcus aureus mit 5,4% in der Monotherapie und 13,7% in der Kombinationstherapie.

Darüber hinaus war eine  $\beta$ -Laktam-Monotherapie mit signifikant weniger Superinfektionen verbunden und auch weniger therapeutischen Misserfolgen. Bei der Anzahl der Misserfolge hinsichtlich der Resistenzentwicklungen und Superinfektionen sowie der Gesamtlealität während der Infektionsbehandlung wie auch der Letalität durch die Infektion ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Mono- versus der Kombinationstherapie.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Metaanalyse von acht Vergleichsstudien konnte keinen Unterschied hinsichtlich der Resistenzentwicklung von primär sensiblen Keimen zwischen einer  $\beta$ -Laktam-Monotherapie und einer Kombination aus  $\beta$ -Laktamen mit Aminoglykosiden belegen.**

BLIZIOTIS, I. A. et al.  
Clin Infect Dis 2005; 41: 149-158

## Resistente Keime im Krankenhaus

### Multiresistente gramnegative Hospitalkeime – ein therapeutisches Dilemma

Nosokomiale Infektionen durch Pseudomonas aeruginosa oder Acinetobacter baumannii werden vermehrt, insbesondere auf Intensivstationen, beobachtet und bedeuten häufig erhebliche Resistenzprobleme. Ärzte vom nationalen Universitätshospital in Taiwan berichten über 16 Patienten mit einer Infektion und/oder Kolonisation mit multiresistenten *P. aeruginosa* [Resistenz gegenüber Cephalosporinen, Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC), Aztreonam (AZACTAM), Carbapenemen (ZIENAM), Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) und Aminoglykosid-Antibiotika].<sup>1</sup> Sämtliche Patienten hatten schwere Grunderkrankungen, zehn der 16 Patienten erwarben die resistenten Pseudomonaden auf der Intensivstation. Drei der Patienten hatten eine Katheter-induzierte Sepsis, sechs hatten einen Harnblasenkatheter mit einer entsprechenden Infektion, vier litten an einer beatmungsassoziierten Pneumonie. Jeder dieser Patienten war zuvor mit Carbapenemen oder einem Cephalosporin entweder in Monotherapie oder in Kombination mit Fluorchinolonen oder Aminoglykosiden behandelt worden. Der mittlere Zeitraum bis zur Akquisition eines multiresistenten Pseudomonas-Stammes lag bei 74 Tagen. Insgesamt 26 multiresistente Pseudomonas-Isolate konnten von diesen 16 Patienten isoliert werden, nur Colistin (in Deutschland nicht im Handel) war mit einem MHK-Bereich zwischen 0,5 bis 4 mg/l noch wirksam. Mikrobiologische Untersuchungen bei zwei Isolaten demonstrierten einen Synergismus zwischen Cefepim (MAXIPIME) und Amikacin (BIKLIN) nach 24 Stunden. Epidemiologische Analysen mittels Pulsfeldgelelektrophorese zeigten, dass die Mehrzahl der Isolate eine polyklonale Konfi-

guration aufwies und eine klonale Ausbreitung kaum vorhanden war. Zehn der 16 Patienten verstarben innerhalb von 30 Tagen nach der Isolierung dieser multiresistenten Keime.

Aus drei Krankenhäusern in Rom wird über 14 kritisch kranke Patienten mit Infektionen durch Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii* berichtet.<sup>2</sup> Alle Patienten wurden beatmet und entwickelten eine Pneumonie mit dem genannten *Acinetobacter*-Stamm. Alle Carbapenem-resistenten *A. baumannii*-Isolate waren empfindlich gegenüber Colistin. Die Autoren behandelten ihre Patienten mit intravenösem Colistin in einer Dosis von 2 Mio. Einheiten dreimal täglich unter Anpassung an die Kreatinin-Clearance und gaben zusätzlich einmal täglich 600 mg Rifampicin (RIFA u.a.) über einen mittleren Zeitraum von 12 Tagen. Fünf der zehn Patienten mit einem Ampicillin-Sulbactam (UNACID)-empfindlichen *Acinetobacter*-Stamm erhielten ebenfalls dieses Kombinationspräparat in hoher Dosierung. Sieben der 14 Patienten verstarben, fünf durch die *Acinetobacter*-Infektion, einer durch eine *Pseudomonas*-induzierte Beatmungs-assoziierte Pneumonie und ein Patient durch eine MRSA-Sepsis. Bei mehreren Patienten mit primär normaler renaler Funktion wurde eine Verschlechterung der Nierenfunktion mit Anstieg des Kreatinins im Serum auf im Mittel 2,8 mg/dl beobachtet.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Multiresistente Hospitalkeime wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* werden zunehmend bei kritisch kranken Patienten nachgewiesen und stellen ein beträchtliches therapeutisches Problem dar. Colistin (in Deutschland nicht im Handel) ist bei diesen multiresistenten Stämmen häufig die einzige antibiotische Substanz, die in vitro noch ausreichend wirksam ist. Auf der Basis der klinischen Befunde und ergänzenden in vitro-Daten könnte die Kombination von Colistin mit Rifampicin (RIFA u.a.) sowie bei vorhandener Sensibilität auch mit Ampicillin-Sulbactam (UNACID) eine therapeutische Alternative zumindest bei *Acinetobacter baumannii* darstellen.**

1. HSUEH, P. R. et al.  
Clin Microbiol Infect 2005; 11: 670-673
2. PETROSILLO, N. et al.  
Clin Microbiol Infect 2005; 11: 682-683

### Colistin – Renaissance eines Antibiotikums für multiresistente Hospitalkeime

In einer retrospektiven Analyse auf einer 30 Betten umfassenden Intensivstation in Athen wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Colistin (in Deutschland nicht im Handel) bei 43 kritisch kranken Patienten untersucht. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 56,5 Jahre. Der APACHE-2-Score mit 25,8 bei der Aufnahme auf die Intensiv-

station deutete auf ein schweres Infektionsbild hin. Die Mehrzahl der Patienten litt an nosokomialen Pneumonien und Bakteriämien, verursacht durch multiresistente *P. aeruginosa* und/oder *A. baumannii*. Alle Patienten erhielten intravenöses Colistinsulfomethat-Natrium in einer Dosierung von 3 Mio. Einheiten alle acht Stunden für mindestens zwei Tage. Ein Milligramm des eingesetzten Colistins war etwa 12.500 internationalen Einheiten äquivalent. Die Dosis wurde entsprechend der Kreatinin-Clearance jedes Patienten angepasst. Bei Dialyse-Patienten wurde eine Dosis von 1 Mio. Einheiten nach jeder Dialyse appliziert. Bei 74,4% der Patienten wurde eine klinische Besserung eindeutig dokumentiert. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion trat bei 18,6% der Patienten während der Colistin-Therapie auf. Insbesondere bei Patienten mit einer bereits vorbestehenden Niereninsuffizienz kam es vermehrt zu nephrotoxischen Reaktionen (62,5%). 27,9% der Patienten verstarben; Risikofaktoren bei diesen kritisch kranken Patienten für einen letalen Verlauf waren ein höheres Lebensalter über 50 Jahre und ein akutes Nierenversagen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Colistin (= Polymyxin E, in Deutschland nicht im Handel) erwies sich in dieser Studie als relativ wirksam und verträglich bei der Behandlung von kritisch kranken Intensivpatienten mit Infektionen durch multiresistente Hospitalkeime. Bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz muss die Indikation zum Einsatz dieser Substanz streng gestellt werden und eine engmaschige Nierenfunktionskontrolle erfolgen.**

MICHALOPOULOS, A. S. et al.  
Clin Microbiol Infect 2005; 11: 115-121

### Colistin (= Polymyxin E) und Polymyxin B – zunehmende Bedeutung als Reserveantibiotika

Die Zunahme der Multiresistenz bei gramnegativen Erregern stellt den klinisch tätigen Arzt oftmals vor erhebliche Probleme. Wenn Stämme von *Pseudomonas aeruginosa* oder *Acinetobacter baumannii* isoliert werden, die sich als resistent gegenüber Aminoglykosiden und  $\beta$ -Laktamantibiotika einschließlich Carbapenemen erweisen, sind die therapeutischen Optionen wesentlich eingeschränkt. In diesen Fällen ist in den vergangenen Jahren zunehmend der erfolgreiche Einsatz von Polymyxin B oder Polymyxin E (= Colistin) beschrieben worden.<sup>1,2</sup> Polymyxine sind in Deutschland zur parenteralen, systemischen Therapie nicht im Handel. Polymyxin B steht nur zur topischen Therapie in Kombination mit anderen Antibiotika zur Verfügung, die verfügbaren Colistin-Handelspräparate (COLISTIN, DIARÖNT MONO) zur oralen Gabe sind nur für die Indikation „selektive Darmdekontamination“ geeignet, da der Wirkstoff nicht aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert wird. Zur parenteralen Therapie

muss das Antibiotikum daher im Einzelfall über eine Apotheke aus dem Ausland besorgt werden. In den USA wird Colistin zum Beispiel unter dem Handelsnamen COLYMYCIN M PARENTERAL von Monarch Pharmaceuticals vertrieben. Jede Injektionsflasche enthält 150 Colistinbase als Methansulfonat.

Polymyxine sind kationische, verzweigte, zyklische Dekapeptide. Die Polymyxine A bis E wurden bereits ab 1947 aus verschiedenen Stämmen von *Bacillus polymyxa* isoliert, die meisten (A, C und D) erwiesen sich aber als zu toxisch für den therapeutischen Einsatz, so dass zunächst nur Polymyxin B eine gewisse Bedeutung erlangte. Seit 1959 stand Colistin (= Polymyxin E) zur Therapie bakterieller Infektionen zur Verfügung. Anstatt des sonst üblichen Sulfatsalzes wurde es als Methansulfonat in den Handel gebracht, weil es sich in dieser Form als besser verträglich erwies. Allerdings war mit dieser Änderung auch eine Abnahme der antibakteriellen Aktivität verbunden.<sup>3</sup>

### Antibakterielle Wirkung

Polymyxine zerstören die bakteriellen Zellmembranen indem sie mit den Phospholipiden der Membranen reagieren und die Permeabilität erhöhen. Resistenz ist eher ungewöhnlich, kann sich aber entwickeln, wenn das Antibiotikum aufgrund von Veränderungen in der äußeren Membran die Zytoplasmamembran nicht erreicht. Colistin ist wirksam gegen viele gramnegative Erreger, wie *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella spp.* und auch gegen *P. aeruginosa*. Proteus-Arten und *S. marcescens* sind normalerweise resistent, die Empfindlichkeit von *B. fragilis* ist variabel. Die minimalen Hemmkonzentrationen für *E. coli* liegen im Bereich von 0,04-3,7 mg/l und für *P. aeruginosa* zwischen 1,2 und 33,3 mg/l.<sup>3</sup>

### Pharmakokinetische Eigenschaften

Colistin wird bei Patienten mit normaler Nierenfunktion in einer Dosierung von 2,5 bis 5,0 mg/kg Körpergewicht täglich intravenös verabreicht. Die Tagesdosis wird auf zwei bis vier Einzelgaben verteilt, die alle sechs bis 12 Stunden gegeben werden. Die Spitzenkonzentrationen im Serum liegen oberhalb von 10 mg/l, sie nehmen mit einer Halbwertszeit von zwei bis drei Stunden ab und erreichen Werte von etwa 1 mg/l nach sechs Stunden. Die Konzentrationen im Urin liegen zwei Stunden nach der Injektion bei ca. 270 mg/l, sechs Stunden später wurden noch 15 mg/l gemessen.<sup>4</sup> Es gibt Hinweise, dass Polymyxine sich im Gewebe anreichern, insbesondere im Nierengewebe und im Gehirn, genaue Angaben zur Gewebegängigkeit sind aber nicht verfügbar.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird die Colistin-Tagesdosis reduziert. Für Patienten mit einem Plasmakreatinin von 1,6 bis 2,5 mg/dl bzw. einer Kreatinin-Clearance von 5 bis 20 ml/min wird nur die Hälfte der sonst üblichen Tagesdosis gegeben (s. [www.zct-berlin.de/niereninsuff/](http://www.zct-berlin.de/niereninsuff/)).<sup>3,4</sup>

Bei übergewichtigen Patienten sollte das Idealgewicht zur Berechnung der Dosierung zugrunde gelegt werden.

### Therapeutische Wirksamkeit

Umfangreiche klinische Studien, wie sie heute mit neu entwickelten Antibiotika üblich sind, liegen mit Colistin nicht vor. Eine Abschätzung der Wirksamkeit kann daher nur auf der Basis von einigen retrospektiven Analysen erfolgen, in denen vergleichsweise wenige Patienten eingeschlossen wurden.<sup>2,5,6</sup>

Aus Rom (Italien) kommt ein Bericht über insgesamt 14 Patienten mit Infektionen durch Carbapenem-resistente *A. baumannii*-Stämme, die mit einer Kombination aus Colistin und Rifampicin (RIFA u.a.; 1 x tgl. 600 mg) intravenös behandelt wurden. Die Kombination hatte sich zuvor bei *in vitro*-Versuchen bei den meisten Stämmen des Erregers als synergistisch wirksam herausgestellt.

Alle Patienten waren schwerkrank und wurden im Mittel bereits seit vier Wochen künstlich beatmet. Der Erreger wurde bei neun der 14 Patienten durch die kombinierte Antibiotikatherapie beseitigt, sieben Patienten starben.<sup>6</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Polymyxine weisen ein nephrotoxisches Potenzial auf. Colistin scheint weniger nephrotoxisch zu sein als Polymyxin B, durch die erforderliche höhere Dosierung wird dies jedoch zumindest teilweise ausgeglichen, so dass im klinischen Alltag etwa in gleichem Ausmaß mit nephrotoxischen Reaktionen gerechnet werden kann. Ausreichende Daten zur Nephrotoxizität der beiden Antibiotika liegen aus heutiger Sicht allerdings nicht vor.

Infektiologen aus New York (USA) beschreiben Nierenversagen bei 14% von 60 Patienten, die mit Polymyxin B behandelt wurden.<sup>1</sup> Ärzte in Griechenland beschreiben eine deutliche Nephrotoxizität bei der Mehrheit der Patienten, bei denen eine renale Insuffizienz bereits bei Therapiebeginn vorlag. Bei Patienten mit normaler Funktion der Nieren wurden dagegen keine wesentlichen Veränderungen festgestellt.<sup>5</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG: Unter den Polymyxinen erlebt vor allem das Polymyxin E (= Colistin) seit einigen Jahren eine gewisse Renaissance. Colistin ist in Deutschland zur intravenösen Therapie nicht im Handel, kann aber im Einzelfall aus dem Ausland importiert werden (COLY-MYCIN in den USA). Hintergrund des zunehmenden Gebrauchs sind die häufiger werdenden Fälle von Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern bei schwerkranken Patienten. Angesichts der mangelhaften klinischen Dokumentation und der nephrotoxischen Risiken, die mit dem Einsatz der Polymyxine verbunden sind, muss die Anwendung seltenen Fällen von Infektionen mit multiresistenten Erregern vorbehalten bleiben.**

### Hinweis:

Dieser Artikel und mehr als 130 weitere, ausführliche Beschreibungen von Arzneimitteln zur antiinfektiösen Therapie stehen auf unserer Internetseite [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) unter der Rubrik „Neueinführungen/Kurzbeschreibungen“ zur Verfügung. Dort werden auch die im Artikel zitierten Publikationen aufgeführt.

## Nebenwirkungen

### Effekte von Piperacillin/Tazobactam und Ertapenem auf die Darmflora

Antibiotika mit breitem antibakteriellem Spektrum verursachen häufig eine Selektion von resistenten Bakterien der Darmflora. Dieses Reservoir kann als Ausgangspunkt für Infektionen mit resistenten Erregern dienen und muss daher als kritisch angesehen werden. Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang ein direkter Vergleich verschiedener Antibiotika. Während einer Doppelblindstudie bei Patienten mit komplizierten abdominalen Infektionen wurden daher Rektalabstriche vor und nach der Antibiotikatherapie mikrobiologisch untersucht. Vergleichsweise wurden die Effekte von Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) und Ertapenem (INVANZ) nach intravenöser Gabe in üblicher Dosierung (4 x tgl. 3,375 g bzw. 1 x tgl. 1,0 g). Piperacillin/Tazobactam-resistente Enterobacteriaceae wurden vor der Therapie jeweils einmal in den beiden Gruppen mit je 122 Patienten nachgewiesen. Am Ende der Therapie waren acht zusätzliche resistente Enterobacteriaceae in der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe nachweisbar (6,6%), jedoch nur ein Stamm in der Ertapenem-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant. Stämme mit Produktion von problematischen  $\beta$ -Laktamasen (ESBL = extended-spectrum  $\beta$ -lactamase) wurden weder vor Beginn noch nach Abschluss der Therapie isoliert. Bei zwei Patienten traten unter der Therapie mit Ertapenem *P. aeruginosa*-Stämme auf, die gegen Imipenem (ZIENAM) resistent waren. Pseudomonas-Stämme mit Resistenz gegen Piperacillin/Tazobactam traten in beiden Gruppen nicht auf. Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.)-resistente Enterokokken wurden von 6,4% (Ertapenem) bzw. von 1,6% (Piperacillin/Tazobactam) der Patienten akquiriert. Dieser Unterschied war nicht signifikant, allerdings ließ sich eine signifikante Zunahme der Kolonisation mit diesen Erregern berechnen, wenn die Häufigkeit in der Ertapenem-Gruppe vor Beginn und nach Ende der Therapie verglichen wurde (0,8% vs. 7,2% positive Kulturen).

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Resistente Darmbakterien lassen sich nach der Behandlung mit Antibiotika häufiger nachweisen, als vor Beginn der Behandlung. Unter Piperacillin/Tazobactam (TA-**

**ZOBAC) zeigte sich in einer Doppelblindstudie eine Zunahme der resistenten Enterobacteriaceae, unter Ertapenem (INVANZ) kam es zu einem Anstieg der Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.)-resistenten Enterokokken.**

DINUBILE, M. J. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2005;  
49: 3217-3221

### Allergie nach Chinolonen

Allergische Reaktionen können in seltenen Fällen nach allen Chinolonen vorkommen. Allergologen aus Spanien untersuchten insgesamt sechs Patienten mit einer Allergie vom Soforttyp nach Gabe von Chinolonen. Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) oder Ofloxacin (TARIVID u.a.) hatten bei drei Patienten eine Urticaria verursacht, drei weitere Patienten zeigten derartige Hautsymptome oder sogar anaphylaktische Reaktionen nach Einnahme von Moxifloxacin (AVALOX). Zur genaueren Diagnostik wurden bei allen Patienten sowohl Prick-Tests als auch Provokationsversuche mit niedrig dosierter oraler Exposition durchgeführt. Unter anderem sollte geklärt werden, ob eine Kreuzreaktion besteht oder ob sich die Allergie auf ein spezifisches Chinolon beschränkt. Insbesondere sollte der Frage nachgegangen werden, ob Moxifloxacin als einziges 8-Methoxyderivat aufgrund seiner abweichenden chemischen Struktur als Alternative gegeben werden kann, wenn eine Allergie gegen eines der anderen Chinolone vorliegt. In dieser Studie entwickelten im Provokationstest allerdings alle Patienten eine allergische Reaktion mit Juckreiz, Husten und Dyspnoe nach Gabe einer Testdosis von 40 mg Moxifloxacin. Der Prick-Test mit Moxifloxacin zeigte positive Reaktionen bei allen Patienten mit Ausnahme eines Mannes der zuvor auf Moxifloxacin mit einer Urticaria reagiert hatte.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Patienten mit einer akuten allergischen Reaktion auf ein Chinolon sollte ein Antibiotikum aus einer anderen Wirkstoffgruppe verordnet werden. Es scheint ein ausgeprägtes Potenzial für Kreuzallergien zwischen den einzelnen Chinolonen zu bestehen.**

GONZALEZ, I. et al.  
J Invest Allergol Clin Immunol 2005;  
15: 146-149

### Anhaltender Schluckauf nach Azithromycin

Arzneimittel aus verschiedenen Gruppen sind als Verursacher von anhaltendem Schluckauf beschrieben worden. In einer Zusammenstellung von 53 Patienten aus Frankreich wurden in etwa einem Viertel der Fälle Glukokortikoide als ursächlich angesehen, oder die unerwünschte Wirkung trat im Zusammenhang mit der Einnahme von trizyklischen Antidepressiva oder Benzodiazepinen

auf. Ein persistierender Singultus während einer Antibiotikatherapie ist sehr selten. Infektiologen aus Alicante (Spanien) veröffentlichen die Kasuistik eines 76-jährigen Mannes, der von seinem Hausarzt wegen einer Pharyngitis mit Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) behandelt wurde. Am 5. Tag der Einnahme des Antibiotikums in einer täglichen Dosierung von 500 mg kam es zu hartnäckigen Schluckaufbeschwerden, die zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Patienten führten, weil eine Nahrungsaufnahme nicht mehr möglich war. Nach drei Tagen wurde der Patient schließlich in der internistischen Abteilung einer Klinik ausführlich untersucht. Der Schluckauf trat mit einer Frequenz von acht bis 12-mal pro Minute auf. Es bestand eine Hiatushernie, Hinweise auf eine Ösophagitis gab es aber nicht. Am zweiten Tag der stationären Behandlung wurde eine Therapie mit Baclofen (LIORESAL u.a.) begonnen. Die Beschwerden besserten sich, zwei Tage später konnte der Patient ohne Schluckauf entlassen werden. Es wurde erwogen, den Kausalitätsverdacht der Nebenwirkung durch eine Reexposition zu erhärten, der Patient stimmte jedoch einem entsprechenden Vorschlag nicht zu.

JOVER, F. et al.  
J Clin Pharm Ther 2005; 30: 413-416

Dieser Artikel kann über unsere Internetseite [www.zct-berlin.de/raritaeten](http://www.zct-berlin.de/raritaeten) abgerufen werden.

## Interaktionen

### Johanniskraut-Präparat beeinflusst Voriconazol-Plasmaspiegel

Johanniskraut-Präparate, wie zum Beispiel JARSIN, werden zur Therapie von Depressionen empfohlen. Diese Arzneizubereitungen sind weit verbreitet und da sie nicht verschreibungspflichtig sind, ist der behandelnde Arzt in vielen Fällen nicht informiert, dass ein Patient ein entsprechendes Medikament regelmäßig einnimmt. Die Inhaltsstoffe des Johanniskrauts induzieren intestinale und hepatische Cytochrom-Enzyme und erhöhen darüber hinaus die Aktivität des Transportproteins P-Glykoprotein in der Darmschleimhaut. Dadurch ergeben sich zahlreiche Interaktionsmöglichkeiten mit anderen Arzneistoffen, die über die gleichen Mechanismen verstoffwechselt bzw. transportiert werden. Eine gezielt durchgeführte Untersuchung an einer deutschen Universitätsklinik zeigte, dass 7% der Patienten ein entsprechendes Phytopharmakon einnahmen ohne dies den behandelnden Ärzten mitzuteilen. Mehr als die Hälfte dieser Patienten wurde in der Klinik mit Medikamenten behandelt, die mit Johanniskraut-Präparaten zu Arzneimittelinteraktionen führen können.<sup>1</sup> Voriconazol (VFEND) ist ein zunehmend häufig angewandtes Azol zur antimykotischen Therapie, das durch diverse Cytochrom

me oxidativ metabolisiert wird (s. ZCT 2002; 23: 35-36 oder [www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen](http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen)). Klinische Pharmakologen aus Heidelberg untersuchten die mögliche Interaktion zwischen dem Azol und dem Johanniskraut-Präparat.<sup>2</sup> Die Pharmakokinetik von Voriconazol wurde erstens vor, zweitens zu Beginn und drittens am Ende der 15-tägigen Einnahmeperiode des Phytopharmakons untersucht. Zu Beginn wurde ein Anstieg der Voriconazol-Plasmakonzentrationen um 22% im Vergleich zu der Voruntersuchung festgestellt (AUC: 15,5 ± 6,84 h x mg/l vs. 12,7 ± 4,16 h x mg/l), am Ende der Untersuchungsperiode waren die Voriconazol-Spiegel jedoch deutlich niedriger (7,26 ± 3,43 h x mg/l) als bei der Voruntersuchung. Da Interaktionen zwischen Voriconazol und anderen Arzneistoffen nicht nur durch CYP3A4 vermittelt werden, sondern auch durch Beeinflussung von CYP2C19, von dem ein Polymorphismus bekannt ist, wurde bei den Teilnehmern der

Studie eine entsprechende genetische Untersuchung durchgeführt. Es zeigt sich, dass die Zunahme der Voriconazol-Clearance bei Trägern von einem oder zwei defizienten CYP2C19\*2 Allelen geringer war, als bei den Probanden mit dem Wildtyp dieses Gens.

**ZUSAMMENFASSUNG: Johanniskraut-Präparate, wie zum Beispiel JARSIN, können den Metabolismus von anderen Arzneimitteln beeinflussen. Bei zweiwöchiger Einnahme resultiert durch die Induktion von Cytochrom-P450-Enzymen eine beschleunigte Elimination von Voriconazol (VFEND). Die durch diese Arzneimittelinteraktion resultierenden niedrigen Spiegel des Azols stellen ein Risiko für ein Versagen der antimykotischen Therapie dar.**

- MARTIN-FACKLAM, M. et al.  
Brit J Clin Pharmacol 2004; 58: 437-441
- RENGELSHAUSEN, J. et al.  
Clin Pharmacol Ther 2005; 78: 25-33

**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, Eichenallee 36a, D-14050 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!

## Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie  
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

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

Redaktion: Prof. Dr. med. G. Höffken, Dresden, Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Frau 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. 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.