

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Januar/Februar 1999 – 20. Jahrg.

Übersicht

Pharmakodynamik von Antibiotika

Die antimikrobielle Aktivität eines Antibiotikums (gemessen mittels der minimalen Hemmkonzentration) und pharmakokinetische Kenngrößen waren über viele Jahrzehnte die alleinigen Parameter einer rationalen Dosierung dieser Substanzen. In den letzten 15 Jahren sind als neue wichtige Aspekte zur Beurteilung eines Antibiotikums pharmakodynamische Parameter hinzugekommen und hinsichtlich ihrer Bedeutung für Wirksamkeit und Dosierung eingehend analysiert worden.

Zweifellos bleibt die minimale Hemmkonzentration (MHK) als leicht erfaßbarer in vitro-Parameter die Basis für die Entscheidung, ob ein Erreger empfindlich oder resistent ist. Dennoch ist dieses Testverfahren immer wieder kritisiert worden wegen des Einsatzes von artifiziellen Medien und der fixierten Antibiotikakonzentration, was nicht den Verhältnissen am vermuteten Infektionsort entsprechen dürfte. Wichtige Daten der Pharmakodynamik sind die zeit- bzw. konzentrationsabhängige Abtötung der Erreger, die Entwicklung einer Toleranz gegenüber dem jeweiligen Antibiotikum, die Bedeutung eines Inokulum-Effektes, der Einfluß der Proteinbindung sowie der postantibiotische Effekt und der damit verbundene Einfluß von subinhibitorischen Konzentrationen.

Betalaktam-Antibiotika

Ergebnisse aus in vitro- und Tierexperimenten haben zweifelsfrei ergeben, daß Betalaktam-Antibiotika eine zeitabhängige Abtötung der Bakterien aufweisen. Die maximale Einwirkung auf die Bakterien wird üblicherweise bei einer Konzentration, die drei- bis viermal oberhalb der MHK-Werte liegt, erreicht. Weiterhin ist für Betalaktam-Antibiotika bekannt, daß weder Penicilline noch Cephalosporine gegenüber gramnegativen Keimen einen postantibiotischen Effekt aufweisen und nur gegenüber Staphylokokken eine mäßige postantibiotische Wirksamkeit vorhanden ist. Carbapeneme hingegen induzieren offensichtlich mäßige, aber eindeutig nachweisbare postantibiotische Effekte gegen gramnegative und

20 Jahre ZCT

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint in diesem Jahr im 20. Jahrgang. Unseren Abonnetten, Inserenten und Lesern danken Herausgeber und Redaktion für ihr unverändertes Interesse an unseren Informationen zur rationalen Infektionstherapie. Wir hoffen auf Ihre anhaltende Beachtung unserer ZCT, da infektiologische Probleme in der Medizin in Zukunft sicherlich weiter an Bedeutung gewinnen werden. In diesem Zusammenhang weisen wir auch auf unsere Aktivitäten im Internet hin (www.zct-berlin.de).

grampositive Erreger. Entsprechend diesen Parametern konnte in Tiermodellen¹ mit neutropenischen Mäusen die zeitabhängige Wirksamkeit der Betalaktam-Antibiotika gezeigt werden. In diesen Experimenten wurden drei Kenngrößen als besonders bedeutsam herausgestellt: Spitzenkonzentration im Serum, Zeit oberhalb der MHK und die Fläche unter der Serumkonzentrat-

ionskurve (AUC). Für jedes Betalaktam-Antibiotikum und jede Erregerkombination ergab sich in diesem Modell eine sigmoide Dosiswirkungskurve, in der der Parameter „Zeit oberhalb der MHK“ die beste Wirkungsvorhersage erlaubte. Die Anwendung dieser Ergebnisse in klinischen Studien hat zumindestens bei der Endokarditis, der Osteomyelitis und in einigen Studien bei der ambulant erworbenen Pneumonie sowie bei Tumorpatienten mit Fieber zu einer weitgehenden Bestätigung dieser pharmakodynamischen Auffassungen beigetragen. In einer kürzlich erschienenen Übersicht² wird überzeugend dargestellt, daß bei neutropenischen Patienten die Penicillin- wie auch die Cephalosporinkonzentrationen im Serum den jeweiligen MHK-Wert des Erregers für 90-100% des Dosierungsintervalls übersteigen sollten. Bei nicht-neutropenischen Patienten liegen diese Zeitintervalle deutlich niedriger und werden mit 20% für Carbapeneme, 25-30% für Penicilline und 25-40% für Cephalosporine angegeben. Die optimalen Dosierungsintervalle (Zeit oberhalb MHK) können mittels einfacher mathe-

Inhalt

1'99

| | |
|---|-----------|
| Übersicht – Pharmakodynamik von Antibiotika | Seite 1–2 |
| Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (25) – Lungenabszeß | Seite 3 |
| Neueinführung – Delavirdin | Seite 3–4 |
| Pädiatrie – Otitis media: Ceftriaxon bei Therapieversagen? – Azithromycin bei Pneumonien – Tobramycin zur Inhalation bei Mukoviszidose-Patienten | Seite 4–5 |
| Resistenz – Cephalosporine – Fluorchinolone – Gramnegative Erreger in russischen Intensiv-Stationen | Seite 5–6 |
| Chloramphenicol – Wirksam bei Vancomycin-resistenten Enterokokken – Hämatologische Nebenwirkungen | Seite 6–7 |
| Nosokomiale Infektionen – Prognose bei Pseudomonas-Sepsis | Seite 7 |
| HIV – Richtlinien zur antiretroviralen Therapie HIV-seropositiver Personen | Seite 7–8 |

matischer Formeln berechnet werden und nach Angaben amerikanischer Autoren dazu führen, die tägliche Gesamtdosis von Antibiotika zu reduzieren. Bei immun-supprimierten Patienten mit Infektionen durch mäßig sensible Erreger (relativ hohe MHK-Werte) sollte auch die Infusion von Antibiotika über längere Zeiträume erwogen werden.

Aminoglykosid-Antibiotika

Aminoglykosid-Antibiotika werden seit über 50 Jahren eingesetzt und zumeist bei gramnegativen Infektionen mit Betalaktam-Antibiotika kombiniert. Neuere pharmakodynamische Befunde haben zu einer Optimierung der Aminoglykosiddosierung in den letzten Jahren beigetragen. Aus experimentellen Ergebnissen ist bekannt, daß die Aminoglykoside eine konzentrationsabhängige Abtötung der Erreger verursachen, weiterhin verfügen sie über einen deutlichen postantibiotischen Effekt, sowohl bei grampositiven wie auch gramnegativen Erregern. Darüber hinaus weisen Aminoglykoside eine sogenannte adaptive Resistenz auf, was bedeutet, daß nach der ersten Applikation eines Aminoglykosides eine weitere Aufnahme dieses Antibiotikums durch die Bakterienzelle erst nach einem größeren Zeitraum erfolgt. Zusammengenommen haben diese pharmakodynamischen Parameter dazu geführt, daß Aminoglykoside optimal nur einmal täglich mit ihrer Gesamtdosis appliziert werden sollen. Dieses führt zu einem hohen Wert für das Verhältnis zwischen der Spitzenkonzentration und der MHK, was für die optimale bakterizide Aktivität der Aminoglykoside Voraussetzung ist. Weiterhin haben klinische Studien gezeigt, daß die Wirksamkeit und auch die Verträglichkeit einer einmal-täglichen Dosierung mindestens gleichwertig gegenüber der Standarddosierung von drei täglichen Applikationen ist. Einmal-tägliche Dosierungsformen tragen selbstverständlich auch zu beträchtlichen ökonomischen Einsparungen bei.³ (Tabelle)

Fluorchinolone

Obwohl die Fluorchinolone erst seit 15 Jahren in größerem Umfang klinisch eingesetzt werden, sind sie schon ausreichend hinsichtlich ihrer pharmakodynamischen Charakteristik untersucht worden. Wie die Aminoglykosid-Antibiotika verfügen auch die Fluorchinolone über einen postantibiotischen Effekt und haben eine konzentrationsabhängige antibakterielle Aktivität. In kinetischen in vitro-Modellen sowie auch tierexperimentell konnte von mehreren Autoren klar gezeigt werden, daß der Quotient aus der Spitzenkonzentration zur MHK entscheidend war für das Ergebnis der Therapie. Ein Quotient von >10-20/1 erwies sich als notwendig, um zu günstigen Ergebnissen zu kommen. Auf der anderen Seite hatte das Zeitintervall der antibiotischen Konzentration oberhalb der jeweiligen MHK-Werte keinen Einfluß auf die Verminderung der Bakterien bzw. auf das

Überleben der Versuchstiere. In mehreren prospektiven Studien bei Intensivpatienten mit nosokomialen Pneumonien wurden die experimentellen Ergebnisse mit modernen Fluorchinolonen überprüft⁵. Die Autoren entwickelten ein Modell bezüglich des Zusammenhangs der pharmakodynamischen Parameter und der Behandlungserfolge mit Ciprofloxacin (CIPROBAY) bei diesen Patienten. Unter zahlreichen pharmakodynamischen Faktoren stellte sich die sogenannte AUC als der aussagekräftigste Parameter heraus; AUC bedeutet die Fläche unter der Serumkonzentrationskurve dividiert durch den jeweiligen MHK-Wert. Bei einem AUC-Wert von >125 konnten die Autoren einen klinischen Erfolg bei 80 % ihrer Patienten verzeichnen, bei einem AUC-Wert <125 sank die klinische und mikrobiologische Erfolgsrate unter 42 bzw. 26 % ab. Zusammengefaßt kann aus den Studien zur Pharmakodynamik von Fluorchinolonen gefolgert werden, daß hohe Dosierungen mit resultierenden hohen Serumkonzentrationen und AUCs oder AUCs in ein- bis zweimal täglicher Dosierung zu optimalen Ergebnissen hinsichtlich einer exzellenten Bakterizidie, Eradikationszeit, Verminderung der Selektion von resistenten Bakterien und letztlich zu günstigen klinischen Erfolgen führen sollten.

Makrolide

Auch für die Gruppe der Makrolide, Azalide und Streptogramine sollten moderne pharmakokinetische und pharmakodynamische Erkenntnisse hinsichtlich einer optimalen Dosierung für die Infektionsbehandlung berücksichtigt werden. Präklinische Untersuchungen zeigen, daß gegenüber extrazellulär sich vermehrenden Erregern eine zeitabhängige Wirksamkeit der genannten Antibiotika vorherrschend ist. Dieses bedeutet für die Therapie, ein möglichst langes Zeitintervall der nicht an Proteine gebundenen Substanzen oberhalb der jeweiligen MHK-Werte zu erreichen. Interessanterweise haben die Makrolide zusätzlich auch noch einen postantibiotischen Effekt, der insbesondere bei grampositiven Kokken wie Staphylokokken und Pneumokokken zwischen 1,5 und 4,2 Stunden liegen kann. Dieser postantibiotische Effekt zusammen mit einer schnellen bakteriziden Wirkung auf Streptokokken und Pneumokokken wurde insbesondere bei dem Streptogramin Quinupristin / Dalfopristin (SYNERCID; noch nicht im Handel) ge-

hen, so daß hier durchaus auch andere Dosierungsintervalle mit längeren Zwischenräumen diskutiert werden können.

ZUSAMMENFASSUNG: Die Pharmakologie der antimikrobiellen Therapie kann in zwei unterschiedliche Komponenten eingeteilt werden: der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik. Die Pharmakokinetik beschreibt die Resorption, Verteilung und Elimination von Antibiotika; die Pharmakodynamik beinhaltet den Zusammenhang zwischen der antibiotischen Konzentration und dem antimikrobiellen Effekt. Wichtige Parameter der modernen Pharmakodynamik sind dementsprechend: MHK des individuellen Erregers, Spitzenkonzentration des Antibiotikums, Verhältnis von Spitzenkonzentration zu MHK, Prozentsatz der Dosierungszeit oberhalb der MHK, Fläche unter der Serumkonzentrationskurve (AUC) über 24 Stunden und AUC (AUC/MHK). Zahlreiche Ergebnisse aus in vitro-Experimenten, Tiermodellen und auch begrenzten klinischen Studien haben zu folgenden Ergebnissen bei den vier antibiotischen Hauptgruppen geführt: Betalaktam- und Makrolid Antibiotika verfügen über eine zeitabhängige optimale antibakterielle Wirksamkeit, Aminoglykoside und Fluorchinolone hingegen weisen eine konzentrationsabhängige optimale Effektivität auf. Dementsprechend sollten bei Betalaktam- und Makrolid-Antibiotika lang anhaltende Serumkonzentrationen oberhalb der jeweiligen MHK-Werte gewährleistet sein, während bei den Aminoglykosiden und Fluorchinolonen möglichst nur ein- bis zweimal tägliche Applikationen mit hohen Serumspitzenkonzentrationen optimal erscheinen. Diese modernen pharmakodynamischen Erkenntnisse sollten in der Therapie von Infektionen bei der individuellen Dosierung in höherem Maße berücksichtigt werden.

1. CRAIG, W.A. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 1995; 22: 89-96
2. TURNIDGE, J.D. Clin. Infect. Dis. 1998; 27: 10-22
3. LAIY, M.K. et al. Clin. Infect. Dis. 1998; 27: 23-27
4. LODE, H. et al. Clin. Infect. Dis. 1998; 27: 33-39
5. FORREST, A. et al. Antimicrob. Agents. Chemother. 1993; 37: 1073-81
6. CARVEN, C. Clin. Infect. Dis. 1998; 27: 28-32

Tabelle:

| Bedeutsame pharmakodynamische Parameter | | |
|---|--|--|
| Antibiotika-Klasse | Pharmakodynamik | Parameter |
| Cephalosporine Penicilline | Zeitabhängige Bakterizidie; kein oder nur geringer PAE* | Zeitraum oberhalb MHK |
| Aminoglykoside Fluorchinolone | Konzentrationsabhängige Wirkung; deutlicher PAE | Spitzenkonz./ MHK oder AUC/MHK-Ratio |

* PAE: postantibiotischer Effekt; **AUC: Fläche unter der Serumkonzentrations-Kurve

Neueinführung

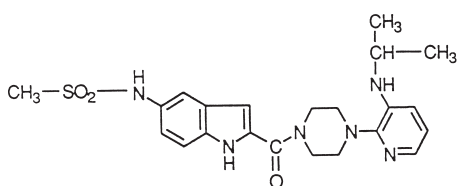
Delavirdin – ein Hemmstoff der reversen Transkriptase

In den vergangenen Jahren sind zahlreiche antiviral wirksame Chemotherapeutika zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen worden. Mittlerweile stehen ein Dutzend verschiedener Präparate aus drei verschiedenen Arzneimittelgruppen zur Verfügung. Dabei handelt es sich um Hemmstoffe der viralen Protease [z. B. Indinavir (CRIXIVAN, siehe ZCT 1997; 18: 20-21)], um Hemmstoffe der reversen Transkriptase mit Nukleosidstruktur [z. B. Lamivudin (EPIVIR, siehe ZCT 1996; 17:44-45)] oder um nicht-nukleosidische Hemmstoffe der reversen Transkriptase.

Wirkungsmechanismus, Resistenz

Delavirdin (RESCRIPTOR) ist ein neuer Inhibitor aus der zuletzt genannten Gruppe und gehört damit in die gleiche Gruppe wie Nevirapin (VIRAMUNE, vgl. ZCT 1998; 19:19-20), obwohl die chemische Struktur sich deutlich unterscheidet. Diese Substanzen hemmen das virale Enzym, indem sie sich an eine Stelle des Moleküls anlagern, die mit dem katalytischen Zentrum assoziiert ist. Typischerweise werden HI-Viren rasch resistent gegen diese Wirkstoffe, wenn sie allein zur Anwendung kommen.

Die Mutationen der reversen Transkriptase betreffen in der Regel Kodon 103, 181 und 236. Zwischen Delavirdin und den anderen Medikamenten dieser Substanzklasse [Nevirapin, Efavirenz (noch nicht im Handel)] besteht eine fast 100%ige Kreuzresistenz. Delavirdin darf daher nur kombiniert mit anderen erprobten antiretroviralen Medikamenten eingesetzt werden.¹



Delavirdin • CH₃-SO₂-OH

Pharmakokinetische Eigenschaften:

Im Handel sind Tabletten mit 100 mg Wirkstoff. Delavirdin wird mit einer Bioverfügbarkeit von etwa 80 % aus dem Magen-Darmtrakt resorbiert und zu etwa 98 % an Plasmaprotein gebunden. Delavirdin wird jeweils etwa zur Hälfte über die Leber und über die Niere eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit ist dosisabhängig; bei einer Dosierung von 3 x 400 mg beträgt sie etwa sechs Stunden. Die hepatische Metabolisierung erfolgt durch die Cytochrom P450-abhängigen Monooxygenasen CYP3A und CYP2D6. Der Wirkstoff ist nicht nur Substrat für die Monooxygenasen, sondern kann die Aktivität dieser wichtigen metabolisierenden Enzyme auch hemmen.^{2,3}

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (25)

Lungenabszeß

Kasuistik: Ein 54 Jahre alter Patient kommt in die Praxis und klagt über Nachtschweiß, Fieber bis 39°C seit zwei Wochen und reichlich bis eine halbe Tasse umfassenden eitrigen stinkenden Auswurf. Weiterhin bestehen Inappetenz, gelegentlich Durchfall und Schmerzen in der hinteren oberen Rückenpartie bei tiefem Einatmen. Der Patient ist in der Praxis seit vielen Jahren wegen einer Alkoholkrankheit bekannt; er gibt einen Alkoholexzess mit nachfolgender Unterkühlung vor etwa fünf Wochen an. Seit dieser Zeit leide er unter Reizhusten, der in den letzten zwei Wochen in einen produktiven Husten umgeschlagen sei. Die körperliche Untersuchung des untergewichtigen Patienten ergibt eine Körpertemperatur von 38,5°C, eine Atemfrequenz von 20/min., eine Abschwächung des Klopfschalls dorsal über den mittleren Lungenpartien mit dort auch vorhandenem Bronchialatmen. Weiterhin bestehen typische Befunde wie bei nicht dekompensierter Leberzirrhose.

Diagnose: Die Anamnese und die erhobenen klinischen Befunde deuten bei diesem Patienten auf eine abszedierende Pneumonie der rechten Lunge hin. Ein sofort angefertigtes Röntgenbild des Thorax bestätigt diesen Verdacht mit einer 5 cm im Durchmesser betragenden Abszedierung im sechsten Segment der rechten Lunge. Im Blutbild besteht eine Leukozytose von 28000/μl mit deutlicher Linksverschiebung (12 stabkernige Granulozyten); der CRP-Wert ist mit 125 mg/l erhöht. Der Patient wird stationär eingewiesen, um mittels Bronchoskopie eine poststenotische Pneumonie auszuschließen und um zumindestens in der Anfangsphase eine parenterale Therapie einzuleiten.

Pathogenese: Die überwiegende Mehrzahl von Lungenabszessen entsteht aus Aspirationsvorgängen. Hierbei wird oropharyngeales Sekretmaterial bei gestörter bronchioalveolärer Clearance aspiriert, wobei zumeist beim liegenden Patienten die sogenannten Aspirationssegmente der rechten Lunge betroffen sind. Über eine nekrotisierende Pneumonie mit Einschmelzungen des Lungenparenchyms bis zu einem Durchmesser von 2 cm kommt es dann zur Entwicklung eines Lungenabszesses. Selten entstehen solche einschmelzenden entzündlichen Prozesse auch durch septische Metastasen, z. B. bei Rechtsherzendokarditis und sekundär poststenotisch in Folge Bronchusverschluß durch Tumor oder Fremdkörperaspiration. Jeder Lungenabszeß sollte bronchoskopiert werden zur Sicherung der mikrobiellen Ätiologie und zum Ausschluß einer morphologischen oder funktionellen Stenose. Ätiologisch handelt es sich zumeist um Mischinfektionen aus aeroben Keimen wie Staphylokokken, Streptokokken, Klebsiella pneumoniae sowie anaeroben Streptokokken und Bakteroidesarten.

Therapie: Die Standardtherapie des Lungenabszesses bestand bisher aus der Kombination von Clindamycin (SOBELIN) mit einem parenteralen Cephalosporin [z. B. Cefotiam (SPIZEF) oder Cefuroxim (ZINACEF u. a.)]. Inzwischen gibt es jedoch auch prospektive randomisierte Studien, die eine Effektivität von Ampicillin plus Sulbactam (UNACID) zeigen konnten. Die Behandlung dieses vital bedrohlichen Krankheitsbildes sollte zunächst parenteral in der Klinik erfolgen, um das Ansprechen der Therapie zu gewährleisten. Nach zehn bis 14 Tagen kann die Behandlung auf eine orale Antibiotikagabe resistenzgerecht umgestellt werden. Die orale Therapie muß bis zum Verschwinden des radiologischen Abszeßbefundes und bis zur Normalisierung der Entzündungsparameter fortgesetzt werden. Dieses kann durchaus über mehrere Monate notwendig sein. Bei Ausschluß einer endobronchialen Stenose kann heute jeder Lungenabszeß konservativ erfolgreich behandelt werden – ein chirurgischer Eingriff oder die Platzierung von sogenannten Spülkathetern ist nicht notwendig.

Therapeutische Anwendung

Delavirdin wird in Kombination mit anderen antiretroviralen wirksamen Chemotherapeutika zur Therapie von HIV-infizierten Patienten angewandt.

Unerwünschte Wirkungen

Es kann zu gastrointestinalen Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit, kommen; auch Transaminasenerhöhungen sind beobachtet worden. Die wichtigste Nebenwirkung ist jedoch ein Exanthem, das bei bis zu 50 % der Patienten auftreten kann. Das Exanthem tritt meist in der zweiten und dritten Therapiewoche vorzugsweise am Oberkörper und an den Oberarmen auf. Es ist häufiger bei Patienten mit niedrigen CD4-Werten. In schweren Fällen, in denen das Exanthem von systemischen Manifesta-

tionen wie Fieber, Konjunktivitis, Muskel- und Gelenkschmerzen begleitet ist, sollte Delavirdin sofort abgesetzt werden.⁴

Interaktionen

Wie die meisten anderen antiretroviralen wirksamen Medikamente, so kann auch Delavirdin erhebliche Interaktionen mit anderen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln verursachen. Wichtigste Ursache ist sicherlich die Hemmung von CYP 3A, das an der Verstoffwechslung zahlreicher anderer Arzneimittel beteiligt ist. Von besonderem Interesse sind dabei die Interaktionen mit Proteaseinhibitoren, da Delavirdin stets in Kombination mit anderen Virustatika verabreicht werden muß. Die AUC-Werte der Proteaseinhibitoren steigen bei einer kombinierten Therapie mit

Delavirdin auf ein Mehrfaches an. Gezielt durchgeführte Studien haben gezeigt, daß bei einer kombinierten Gabe zusammen mit Indinavir die Tagesdosis des Proteaseinhibitors offenbar reduziert werden kann. Bei diesen Studien bleibt allerdings eine wichtige Tatsache unberücksichtigt: da die hepatischen Monoxygenasen individuell in sehr unterschiedlichen Mengen in der Leber vorhanden sind, muß stets hinsichtlich der (beabsichtigten oder unbeabsichtigten) Interaktionen mit einer erheblichen Variabilität gerechnet werden.⁴

1. DeCLERCQ, E. Antiviral. Res. 1998; 38: 153-179
2. MORSE, G.D. et al. Antimicrob. Agents. Chemother. 1997; 41: 169-174
3. FERRY, J.J. et al. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol. 1998; 18: 252-259
4. www.hiv.net/hiv/drugs

Pädiatrie

Ceftriaxon bei Otitis media durch resistente Pneumokokken

Penicillin-resistente Pneumokokken sind in Deutschland zur Zeit noch selten, stellen aber in anderen europäischen Ländern, wie zum Beispiel Spanien, ein therapeutisches Problem dar. Auch in Frankreich nehmen Stämme mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Penicillin und anderen β -Laktamantibiotika rasch zu. Aus diesem Nachbarland kommt eine aktuelle Untersuchung zur Wirksamkeit einer parenteralen Behandlung mit Ceftriaxon (ROCEPHIN) bei einer Gruppe von mehr als 150 pädiatrischen Patienten mit Otitis media. Sämtliche Patienten waren zuvor ohne Erfolg mit konventioneller, oraler Gabe von Antibiotika behandelt worden. Das Cephalosporin wurde drei Tage lang in einer Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht einmal täglich intramuskulär verabreicht. Nach 10 bis 12 Tagen wurden 84 % der Patienten klinisch als geheilt eingestuft. Bei insgesamt 59 Patienten wurden Pneumokokken-Stämme mit reduzierter Penicillin-Empfindlichkeit nachgewiesen (minimale Hemmkonzentration • 1 mg/l). Auch in dieser Untergruppe wurde eine ähnliche Heilungsrate (89%) erzielt und eine bakteriologische Nachuntersuchung zeigte, daß die Erreger bei 24 von 27 (89 %) dieser Patienten beseitigt worden waren. Die intramuskulären Injektionen wurden gut vertragen. Bei sieben Patienten trat eine Diarrhö auf, bei einem Patienten wurde ein Exanthem bemerkt. Die unerwünschten Wirkungen führten nicht zu einem vorzeitigen Therapieabbruch.

ZUSAMMENFASSUNG: Ceftriaxon (ROCEPHIN) ist zur Therapie von Patienten mit Otitis media geeignet, wenn eine konventionelle, orale Behandlung versagt hat. Die intramuskuläre, dreitägige Gabe beseitigt of-

fenbar auch Pneumokokken mit reduzierter Empfindlichkeit mit ausreichender Zuverlässigkeit.

GEHANNO, P. et al. Antimicrob. Agents. Chemother. 1999; 43: 16-20

Kurzzeittherapie mit Azithromycin bei Pneumonie im Kindesalter

Seit der Einführung von Azithromycin (ZITHROMAX) im Jahre 1993 sind mehr als fünf Jahre vergangen, in denen sich das Antibiotikum als eine wirksame und gut verträgliche Substanz bei zahlreichen Indikationen bewährt hat. Von Vorteil ist dabei vor allem die Möglichkeit der Kurzzeittherapie (drei oder fünf Tage). Eine umfangreiche, doppelblind durchgeführte Studie aus den USA bestätigte abermals die günstigen Resultate mit diesem Antibiotikum. Insgesamt wurden mehr als 400 Kinder mit einer Pneumonie in die Untersuchung eingeschlossen. Als Vergleich zu Azithromycin wurden jüngere Kinder mit Coamoxiclav (AUGMENTAN) behandelt oder sie erhielten Erythromycin, wenn sie älter als fünf Jahre waren. Beide Vergleichsmedikamente wurden zehn Tage lang verabreicht. Die klinische Erfolgsrate war in beiden Gruppen gleich: zwei Wochen nach Beginn der Therapie wurden 95 % der Patienten als geheilt eingestuft. Hinweise auf den ursächlichen Erreger der Lungenentzündung wurden bei etwa der Hälfte der Patienten erhalten. M. pneumoniae war in etwa 30 % beteiligt, C. pneumoniae wurde bei 15 % der Patienten als ursächlich angesehen. Damit wurde vor allem das häufige Vorkommen von Mykoplasmen als Pneumonieerreger im Kindesalter abermals bestätigt. Die Therapie dieser Infektionen war bei allen Patienten erfolgreich, die mit Azithromycin behandelt worden waren (14/14), jedoch nur zu 57 % (4/7) in der Vergleichsgruppe. Bei einer Interpretation dieser Angaben sollte jedoch beachtet werden, daß die zugrundeliegenden Zahlen – trotz der hohen Zahl der initial eingeschlossenen Patienten – recht klein sind. Solche Einschränkungen gelten natürlich auch für die Angaben über die unerwünschten Wirkungen. Da die Unterschiede in der Verträglichkeit aber sehr deutlich ausfielen, waren sie signifikant. Insgesamt zeigten sich Nebenwirkungen der Therapie nur bei 11% der mit Azithromycin behandelten Patienten, jedoch bei 30% der mit Coamoxiclav oder Erythromycin behandelten Kinder (Coamoxiclav: 42 %; Erythromycin: 20 %).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Kurzzeittherapie mit Azithromycin (ZITHROMAX) erwies sich bei Kindern mit Pneumonie als ebenso wirksam wie die zehntägige Behandlung mit Coamoxiclav (AUGMENTAN) oder Erythromycin (ERYCINUM u. a.). Azithromycin war signifikant besser verträglich, als die Vergleichsmedikation. Diese Ergebnisse stammen aus einer großangelegten, dop-

pelblind durchgeführten Studie bei Kindern im Alter zwischen sechs Monaten und 16 Jahren und unterstreichen nochmals die Vorzüge dieses Antibiotikums.

HARRIS, J.-A.S. et al. Pediatr. Infect. Dis. J. 1998; 17: 865-871

Azithromycin – drei oder fünf Tage lang?

Makrolide reichern sich in phagozytierenden Zellen an und gelangen so in hohen Konzentrationen an den Ort der Infektion. Die Tendenz zu hohen intrazellulären Konzentrationen ist bei Azithromycin (ZITHROMAX) besonders ausgeprägt. Aufgrund der intrazellulären Anreicherung und der langen Verweildauer im Gewebe werden im Plasma relativ niedrige, aber lang anhaltende Konzentrationen gemessen. Diese pharmakokinetischen Eigenschaften stellen die Grundlage für das Konzept der Kurzzeittherapie dar.

In Deutschland und anderen europäischen Ländern werden üblicherweise täglich 500 mg des Antibiotikums für drei Tage verabreicht. Dieses Dosierungsregime hat sich seit mehr als fünf Jahren bewährt und bei zahlreichen Indikationen zu gleich guten Therapieresultaten geführt, wie eine fünf- bis zehntägige Therapie mit anderen Antibiotika. In den USA ist eine etwas andere Dosierung üblich: dort werden am ersten Tag 500 mg gegeben, anschließend nimmt der Patient vier Tage lang täglich 250 mg ein. Die Gesamtdosis von 1,5 g ist damit bei beiden Regimen gleich.

Bei zwölf gesunden Freiwilligen wurden in einer aktuellen Studie die Plasmakonzentrationen und die Konzentrationen in Leukozyten von Azithromycin nach Gabe von 1,5 g verteilt über drei oder fünf Tage gemessen. Es zeigten sich identische Konzentrationen in den Phagozyten nach beiden Behandlungsprotokollen. Auch die terminale Halbwertszeit im Plasma war mit 66 Stunden in beiden Fällen gleich. Noch 12 Tage nach der ersten Dosis waren die Konzentrationen in Leukozyten deutlich höher als die minimalen Hemmkonzentrationen der wichtigsten bakteriellen Erreger von Infektionen der Atemwege.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Azithromycin (ZITHROMAX) kann in einer Gesamtdosis von 1,5 g entweder über drei oder fünf Tage verteilt werden. Die Konzentrationen in den Leukozyten, die für die therapeutische Wirkung offenbar wesentlich verantwortlich sind, waren unter beiden Dosierungsregimen gleich. Unter dem Gesichtspunkt einer besseren Compliance sollte das Dreitage-Regime vorgezogen werden.

AMSDEN, G.W. et al. Antimicrob. Agents. Chemother. 1999; 43: 163-165

Inhalative Gabe von Tobramycin bei Mukoviszidose-Patienten

Die Prognose von Patienten mit Mukoviszidose wird wesentlich durch pulmonale Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* bestimmt. Üblicherweise werden diese Infektionen durch eine parenterale Therapie mit entsprechenden Antibiotika behandelt. Alternativ ist das Konzept einer inhalativen Verabreichung von Tobramycin (GERNEBCIN u. a.) entwickelt worden. In einer umfangreichen, Placebo-kontrollierten Studie wurde in den USA nun überprüft, welcher Nutzen von einem derartigen Vorgehen zu erwarten ist und ob die inhalative Verabreichung mit speziellen Risiken verbunden ist.

Insgesamt wurden mehr als 500 Patienten nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt. Die Behandlung mit zweimal täglicher Inhalation von 300 mg Tobramycin oder Placebo wurde über vier Wochen durchgeführt mit einer anschließenden Behandlungspause von vier Wochen. Die Gesamtdauer der Studie betrug 24 Wochen (drei Zyklen). Die Lungenfunktion besserte sich signifikant bei den antibiotisch behandelten Patienten, wie die Veränderung der FEV₁-Werte zeigte. Dieser Parameter stieg in dieser Gruppe um 10 % im Vergleich zu einer Reduktion um 2 % (Mittelwerte). Die antibiotisch behandelten Patienten mußten seltener stationär behandelt werden, oto- oder nephrotoxische Reaktionen wurden nicht beobachtet. Die Plasmakonzentrationen von Tobramycin lagen am Ende des dritten Behandlungszyklus bei etwa 1 mg/l (Medianwert). Die mikrobiologischen Untersuchungen zeigten eine abnehmende Empfindlichkeit des Erregers gegenüber Tobramycin: der Anteil an Patienten, bei denen Stämme mit einer minimalen Hemmkonzentration von 8 mg/l oder höher isoliert wurden, nahm von 25 % (Beginn der Behandlung) auf 32 % zu, bei den Placebo-behandelten Patienten lagen die entsprechenden Zahlen bei 20 % und 17%.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die inhalative Verabreichung von Tobramycin (GERNEBCIN) in einer Dosierung von zweimal 300 mg ist bei Patienten mit Mukoviszidose vorteilhaft. Bei besserer Lungenfunktion ist das Risiko für die Notwendigkeit einer stationären Behandlung reduziert. Unerwünschte Wirkungen traten nicht auf, doch nahm die Empfindlichkeit der isolierten Erreger ab.

RAMSEY, et al.
N. Engl. J. Med. 1999; 340: 23-30

Resistenz

Gebrauch von Cephalosporinen und Cephalosporinresistenz

Die Resistenz von bakteriellen Erregern im Krankenhaus ist seit mehr als 40 Jahren mit dem damaligen Auftreten von penicillin-

resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen ein zunehmendes Problem. Zur Zeit bereitet vor allem die Resistenz gramnegativer Bakterien Probleme. Besonders beunruhigend ist die Plasmid-vermittelte Cephalosporinresistenz, die sich in einem vermehrten Auftreten ceftazidimresistenter Stämme von *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* und *P. aeruginosa* äußern kann. Trotz langjähriger Restriktion des Einsatzes von Ceftriaxon (ROCEPHIN), Cefotaxim (CLAFORAN) und Cefprozid (FORTUM) in einem New Yorker Krankenhaus mit 500 Betten stieg die Resistenz gegenüber Cefprozid kontinuierlich an. Daher wurde untersucht, ob ein weitreichender Verzicht auf den Einsatz von allen Cephalosporinen die Resistenzlage dieser Erreger beeinflusst.

Hierfür wurde im Jahre 1995 die Resistenzlage von *Klebsiellen* und *P. aeruginosa* systematisch überwacht (Kontrollperiode). Im folgenden Jahr, also 1996, wurde der Einsatz von Cephalosporinen auf pädiatrische Patienten sowie auf die intraoperative Prophylaxe, Meningitis und Peritonitis beschränkt. Nur nach Absprache mit der infektiologischen Abteilung durften Cephalosporine verabreicht werden. Dieser Zeitraum wurde als Interventionsperiode bezeichnet; auch während dieses Zeitraumes wurde das Resistenzverhalten der genannten Erreger untersucht und mit der Kontrollperiode verglichen.

Der Cephalosporinverbrauch reduzierte sich um 80 % während der Interventionsperiode, der Verbrauch von Imipenem/Cilastatin (ZIENAM) stieg während dieses Zeitraumes um 140 % an.

Die Gesamtzahl und der Anteil der ceftazidimresistenten *Klebsiella*-Isolate nahm unter der Intervention signifikant ab (1995: 20 %; 1996: 14 %). Die Zahl der imipenemresistenten *P. aeruginosa*-Isolate nahm jedoch während der Untersuchung zu (1995: 9 %; 1996: 17 %). Die ausgeprägtesten Änderungen der Resistenzsituation fanden sich für beide Erreger jeweils auf den Intensivstationen. Die imipenemresistenten *Pseudomonas*-Isolate waren mit einer Ausnahme weiterhin sensibel gegenüber anderen Antinfektiva. Cefprozidresistente *Klebsiellen* waren demgegenüber häufig gegen alle Antibiotika außer Imipenem resistent.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Durch den weitgehenden Verzicht auf eine Antibiotikagruppe läßt sich das Resistenzprofil von Krankheitserregern im Krankenhaus relativ rasch beeinflussen. Der Vorteil der verminderten Cefprozidresistenz der *Klebsiellen* wurde durch die Zunahme imipenemresistenter *Pseudomonaden* nicht aufgewogen, da für letztere fast immer gute Alternativen zur Verfügung standen.

In einem begleitenden Kommentar wird das Resistenzproblem mit einem Luftballon verglichen: Wird ein Ende zusammengedrückt, vergrößert sich das andere. Es wird darauf

hingewiesen, daß die Bevorzugung bestimmter Antibiotikagruppen regelmäßig zu einer Verschlechterung der Resistenzsituation führt. Demgegenüber sollten sich Resistenzentwicklungen am effektivsten durch die individuelle Auswahl des optimalen Antibiotikums aus verschiedenen Gruppen vermeiden lassen. Hierfür ist eine enge Zusammenarbeit zwischen verordnenden Ärzten und Infektiologen, Mikrobiologen und Pharmakologen eine wichtige Voraussetzung.

RAHAL, J.J. et al.
JAMA. 1998; 280: 1233-1237

BURKE, J.P.
JAMA. 1998; 280: 1270-1271

Resistenz gegen Fluorchinolone

Die Fluorchinolone sind eine Arzneimittelgruppe, die sich in den letzten Jahren sehr dynamisch entwickelte. Durch den breiten Einsatz – nicht zuletzt in der Tierzucht – sind jedoch auch gegen diese modernen Antibiotika Resistenzen aufgetreten, die im allgemeinen durch chromosomale Mutationen bedingt sind. Zwei Resistenzmechanismen sind definiert worden: Einerseits treten Mutationen an den Zielenzymen Topoisomerase II (DNA-Gyrase) und Topoisomerase IV auf, andererseits sind Mutationen bekannt, die den zellulären Auswärtstransport der Fluorchinolone steigern. Letztere Mutation führt auch zur vermehrten Exkretion einiger anderer Antinfektiva wie Tetracykline, Chloramphenicol (PARAXIN u. a.) und Ampicillin (BINOTAL u. a.).

Es wird vermutet, daß die mit einem Anstieg der MHK verbundene Steigerung des Efflux als erster Schritt im Rahmen der Resistenzentwicklung stattfindet. Hierdurch überlebende Bakterien können dann verschiedene Mutationen an den Zielproteinen erwerben, die eine nachhaltige Resistenz vermitteln.

Bei grampositiven Erregern sind eine oder zwei Mutationen an den Topoisomerasen zur Entwicklung einer Resistenz ausreichend. Daraus folgt, daß für diese Erreger vermutlich rasche Resistenzprobleme auftreten. Auch bei Mykobakterien sind Chinolonresistenzen beschrieben worden.

Die Verbreitung von chromosomalen Resistenzen läßt sich durch Hygienemaßnahmen einschränken.

Auch eine Plasmid-vermittelte Resistenz ist vereinzelt beschrieben worden, jedoch ist deren Mechanismus nicht aufgeklärt und sie scheint bisher klinisch ohne Bedeutung zu sein.

Fluorchinolone werden neben anderen Antibiotika in der Viehzucht häufig eingesetzt. Beunruhigung löste das Auftreten resistenter *Campylobacter* und *Salmonella* Spezies bei Vieh und Geflügel aus. Da jedoch die klinische Relevanz dieser Beobach-

tungen noch nicht zweifelsfrei geklärt ist, wird der Einsatz der Fluorchinolone in der Viehzucht noch immer kontrovers diskutiert.

FAZIT: Das breite antibakterielle Spektrum, günstige pharmakokinetische Eigenschaften und die gute klinische Wirksamkeit verführen zu einem breiten Einsatz der Fluorchinolone. Dennoch sollten sie vorsichtig angewandt werden um eine rasche Resistenzentwicklung zu vermeiden.

PIDDOCK, L.J.V.
Brit. Med. J. 1998; 317: 1029-1030

Resistenz gramnegativer Keime in russischen Intensivstationen

In den Jahren 1995-1996 wurden von zehn russischen Krankenhäusern jeweils 100 konsekutiv isolierte gramnegative Erreger von Intensivpatienten zentral in Smolensk untersucht. Die minimalen Hemmkonzentrationen gegenüber zwölf wichtigen Antibiotika wurden mittels E-Test bestimmt und die Ergebnisse auf der Basis der NCCLS-Empfehlungen interpretiert. Insgesamt wurden 1005 Einzelstämme von 863 Patienten isoliert. Die Verteilung der analysierten bakteriellen Spezies belief sich auf *Pseudomonas aeruginosa* (28,8%), *E. coli* (21,4%), *Klebsiella pneumoniae* (16,7%), *Proteus mirabilis* (9,7%), *Enterobacter* Spezies (8,2%) und *Acinetobacter* Spezies (7,7%). Die zehn teilnehmenden Krankenhäuser waren über die gesamte russische föderative Republik verteilt. Die genannten Erreger stammten vorwiegend von Wundinfektionen (40,8%), Atemwegsinfektionen (18,2%) sowie Harnwegsinfektionen (13,9%). In 4,6% stammten die Erreger aus positiven Blutkulturen. Hohe Resistenzraten (deutlich über 20%) wurden registriert gegenüber Zweit- und Drittgenerations-Cephalosporinen, Ureidopenicillinen, Betalaktam-/Betalaktamase-Inhibitor kombinationen und Gentamicin (REFOBACIN u.a.). Die aktivsten Substanzen waren Imipenem (ZIENAM), Amikacin (BIKLIN) und Ciprofloxacin (CIPROBAY). – Gegenüber diesen drei Substanzen lagen die Resistenzquoten der meisten gramnegativen Bakterien (z. B. *E. coli*, *P. mirabilis*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*) bei < 5%. Nur *P. aeruginosa* wies mit 7% (Imipenem und Amikacin) bzw. 15% (Ciprofloxacin) höhere Resistenzquoten auf.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Für die empirische Anfangstherapie bei Intensivpatienten in russischen Krankenhäusern können Zweit- und Drittgenerations-Cephalosporine, Ureidopenicilline, Betalaktam-/Betalaktamase-Inhibitor kombinationen sowie Gentamicin nicht empfohlen werden. Imipenem (ZIENAM), Amikacin (BIKLIN) sowie Ciprofloxacin (CIPROBAY) zeigen noch günstig niedrige Resistenzraten.

STRATCHOUNSKI, L.S. et al.
Clin. Microbiol. Infect. 1998; 4: 497-507

Chloramphenicol

Chloramphenicol in der Behandlung der Sepsis durch Vancomycin-resistente Enterokokken

In den USA stellen Enterokokken die zweithäufigsten Erreger von nosokomialen Infektionen dar und stehen hinsichtlich der Häufigkeit an dritter Stelle der nosokomialen Sepsiserreger. Von 1989 bis 1993 ist der Prozentsatz von nosokomialen Infektionen durch Enterokokken mit einer Resistenz gegenüber Vancomycin (VRE) von 0,3 auf 7,9% bei allen hospitalisierten Patienten angestiegen, die entsprechenden Zahlen bei Patienten auf Intensivstationen zeigten einen Anstieg von 0,4 auf 13,6%. Von besonderer Bedeutung war, daß die Letalität mit Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) signifikant höher war als die bei Infektionen mit empfindlichen Erregern. Eine ältere Substanz mit noch vorhandener Aktivität gegenüber derartige VRE stellt Chloramphenicol (PARAXIN u. a.) dar. In einer retrospektiven Analyse aus Pittsburg wurden zwischen Januar 1993 und September 1996 alle Patienten mit einer VRE-Bakteriämie analysiert. Insgesamt 98 Patienten wiesen eine derartige Bakteriämie auf, von denen 78 komplette Unterlagen für die Analyse boten. Das mittlere Lebensalter betrug 58 Jahre und männliche Patienten überwogen mit 62,8%. 66,6% der Patienten wurden in der inneren Medizin, 33% dementsprechend in den chirurgischen Abteilungen behandelt; 59% der Patienten lagen auf einer Intensivstation. Die ausgewerteten 78 Patienten mit einer VRE-Bakteriämie hatten zahlreiche Risikofaktoren wie vorangegangene chirurgische Eingriffe (50%), Niereninsuffizienz (34,6%), Tumorerkrankungen (32,1%), Diabetes mellitus (26,9%), Leberdysfunktionen (24,4%) sowie eine Steroidbehandlung (24,4%). 43,6% der Patienten wiesen als Ausgangsort für ihre Bakteriämie einen zentralen Venenkatheter auf. 14,1% hatten einen abdominalen Infektionsursprung, während bei 12,1% der Ausgangsherd im Bereich des Urogenitaltraktes lag. 97,4% der Sepsis-Erkrankungen waren nosokomial. 26 Episoden der Sepsis (33,3%) waren polymikrobiell, darunter führend koagulase negative Staphylokokken, gramnegative Bakterien sowie Methicillin-resistente Staphylokokken. Alle 78 nachgewiesenen Enterokokken waren empfindlich gegenüber Chloramphenicol (100%), 33 (42,3%) waren sensibel gegenüber Rifampicin (RIFA u. a.), nur 5 (6,4%) waren empfindlich gegenüber Ampicillin (BINOTAL u. a.). 51 der 78 Patienten (65,4%) wurden mit Chloramphenicol über neun Tage (Median) im Krankenhaus behandelt. 42 Patienten (53,8%) der insgesamt 78 behandelten Patienten verstarben an ihrer Enterokokken-Sepsis. Von den 51 Patienten mit einer Chloramphenicol-Behandlung

verstarben 26 (51%); hingegen von den 27 Patienten, die nicht mit Chloramphenicol behandelt wurden, verstarben 16 (59,3%). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit einer Katheterbedingten Bakteriämie ergaben sich keine Unterschiede bezüglich der Letalität, unabhängig davon, ob eine Chloramphenicol-Behandlung vorgenommen worden war. 16 der 54 mit Chloramphenicol-behandelten Patienten (31,4%) boten Unverträglichkeitsreaktionen. Im Vordergrund standen Neutropenien, Anämien oder Thrombozytopenien. Allerdings konnte bei keinem der Patienten ein eindeutiger Zusammenhang zur Chloramphenicol-Therapie festgestellt werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Chloramphenicol (PARAXIN u. a.) erwies sich in der Behandlung von Vancomycin-resistenten Enterokokken-Septikämien als nicht wirksamer gegenüber einer üblichen Vergleichstherapie. Die Letalität war mit 42 von 78 Patienten (53,8%) hoch und demonstrierte die Schwere dieser septischen Erkrankung. Da die meisten Infektionen von zentralen Venenkathetern ausgingen, empfehlen die Autoren eine frühzeitige Entfernung des Kathetermaterials, was in vielen Fällen eine Antibiotikatherapie überflüssig macht. Die Verträglichkeit der Chloramphenicol-Therapie wird allerdings als unproblematisch dargestellt.

LAUTENBACH, E. et al.
Clin. Infect. Dis. 1998; 27: 1259-65

Hämatologische Nebenwirkungen von Chloramphenicol

Chloramphenicol (PARAXIN u. a.) war das erste Breitspektrum-Antibiotikum mit Aktivität gegen grampositive und gramnegative Erreger und wurde erstmals 1947 von *Streptomyces venezuelae* isoliert. In den 50er Jahren wurde die Substanz in Frankreich eingesetzt bis ernste hämatologische Nebenwirkungen den Gebrauch dieser Substanz stark einschränkten. In den letzten Jahren hat das Auftreten von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) die Substanz wieder erneut in den Mittelpunkt des Interesses gerückt, da zumeist alle gegenüber Chloramphenicol VRE sensibel sind.

Chloramphenicol wirkt über die Verminderung der Proteinsynthese an der 50 S-ribosomalen Untereinheit der Bakterienzelle. Das Nebenwirkungsspektrum von Chloramphenicol umfaßt Übelkeit, Brechreiz, Diarrhöen, Optikus-Neuropathie und das sogenannte Grey-Baby-Syndrom; letzteres wird bei Neugeborenen beobachtet, die hohen Konzentrationen der Substanz ausgesetzt sind. Die ernstesten Nebenwirkungen von Chloramphenicol betreffen jedoch das Knochenmark. Zwei unterschiedliche Un-

verträglichkeitsreaktionen können unterschieden werden: zum einen gibt es eine dosisabhängige reversible Knochenmarkdepression mit besonderem Befall des erythropoetischen Systems und zum anderen gibt es eine seltene idiosynkratische aplastische Anämie, die zu einer tödlich verlaufenden Panzytopenie führen kann.

Ursächlich für die hämatologischen Schäden werden zwei Metabolite beschuldigt, das sogenannte Nitroso-Chloramphenicol und das Dehydro-Chloramphenicol. Beide Metaboliten sind außerordentlich zytotoxisch und können offensichtlich direkt im Knochenmark bzw. über intestinale Bakterien mit nachfolgendem Transport ins Knochenmark gebildet werden. Die dosisabhängige Knochenmarkdepression durch Chloramphenicol kann relativ frühzeitig durch den Nachweis einer Retikulozytopenie erkannt werden. Sofortige Beendigung der Chloramphenicol-Behandlung kann die nachfolgende Anämie bzw. Leukopenie und Thrombozytopenie weitgehend verhindern. Die aplastische Anämie mit Panzytopenie tritt unabhängig von der Dosis und der Dauer der Therapie auf und wird in etwa 1/10000 bis 1/40000 Behandlungen beobachtet. Eine genetische Disposition wird auf der Basis von Zwillingbeobachtungen vermutet.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei jedem therapeutischen Einsatz von Chloramphenicol (PARAXIN u. a.) sollten die nicht unbeträchtlichen ernsthaften hämatologischen Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Insbesondere sollte die Kombination mit anderen zu ähnlichen Nebenwirkungen führenden Medikamenten wie Cimetidin (TAGAMET u. a.), Phenytoin (ZENTROPIL u. a.) oder Sulfonamiden vermieden werden. Lange Therapiedauer sowie Spitzenkonzentrationen über 25 mg/l und Tal Spiegel über 10 mg/l sollten vermieden werden. Empfohlene Spitzenkonzentrationen sollten zwischen 10-20 mg/l und Tal Spiegel zwischen 5-10 mg/l liegen. Ein komplettes Blutbild mit Differentialausstrich sollte alle drei Tage unter einer Chloramphenicol-Therapie vorgenommen werden, um frühzeitig auftretende Nebenwirkungen zu erfassen.

AMINIMANIZANI, A. et al.
Antibiotics for Clinicians 1998; 2: 89-91

Nosokomiale Infektion

Prognostische Faktoren bei Pseudomonas aeruginosa-Bakteriämie

Trotz zunehmender Rate an Bakteriämien durch grampositive Erreger sind Bakteriämien durch P. aeruginosa unverändert häufig.

Sie werden nicht nur als typische nosokomiale Erreger, sondern auch, als Ausdruck einer veränderten Patientenpopulation, bei ambulant erworbenen schweren Infektionen beobachtet.

In einer retrospektiven Studie wurden die prognostischen Faktoren bei Bakteriämien durch P. aeruginosa in einem finnischen Universitätskrankenhaus untersucht. Hierzu wurden 134 Episoden in zwei Zeitperioden von 1976-1982 und 1992-1996 miteinander verglichen. Die Gesamtleblichkeit betrug 41% innerhalb der ersten 30 Tage, und war deutlich niedriger für die zweite Beobachtungsperiode (53% versus 29%, $p = 0,006$).

Behandlungen mit in vitro unwirksamen Präparaten („nichtgeeignet“) wiesen eine Letalität von 70% im Vergleich nach Gabe von „geeigneten“ Antibiotika auf (35%, $p = 0,002$). Kein Unterschied in der Prognose fand sich zwischen den Patientengruppen, die entweder sofort bzw. erst verzögert geeignete Antibiotika erhalten hatten. Kein Unterschied fand sich auch zwischen den Überlebenden und Verstorbenen bezüglich der Zeit zwischen Blutkulturentnahme und Beginn der Behandlung mit wirksamen Antibiotika.

Besonders hoch war die Letalität der Patienten, die Aminoglykoside als Monotherapie erhielten (55%). Zwischen einer Monotherapie mit Antipseudomonas-aktiven β -Laktam-Antibiotika bzw. Ciprofloxacin einerseits und Kombinationstherapien andererseits fand sich ebenfalls kein Unterschied.

Als unabhängige prognostisch-günstige Prädiktoren wurden folgende Parameter festgestellt: 1. Einsatz von Paracetamol (BENURON) (der in der zweiten Periode häufiger war als zwischen 1976 und 1982) und 2. Entfernen von vaskulären bzw. transurethralen Kathetern. Schock, Schwere der Grunderkrankung, Thromboembolie sowie Beteiligung des zentralen Nervensystems waren ungünstige Prädiktoren.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer retrospektiven Analyse wurden die prognostischen Parameter bei Patienten mit Bakteriämien durch P. aeruginosa untersucht. Als prognostisch günstige Marker fand sich die Tatsache einer in vitro wirksamen antibiotischen Therapie, die Verabreichung von Paracetamol und das Entfernen von vaskulären oder transurethralen Kathetern. Eine Monotherapie mit Aminoglykosiden war mit einer hohen Letalität assoziiert, während sich kein Unterschied in der Letalität zwischen sonstiger Monotherapie (Pseudomonas-wirksame β -Laktam-Antibiotika, Ciprofloxacin) und anderen Kombinationstherapien fand. In den letzten 15 Jahren war ein Rückgang der Letalität bei P. aeruginosa-Bakteriämien zu verzeichnen, der nicht nur durch Patientenabhängige günstigere Faktoren (wie Schweregrad der

Infektion, Häufigkeit an Begleiterkrankungen u.a.) zu erklären war.

KUIKKA, A. et al.
Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis. 1998; 17: 701-708

In einer vergleichbaren Untersuchung von 123 Episoden mit P. aeruginosa-Bakteriämien bei 121 Patienten aus Israel ließen sich ähnliche Ergebnisse zeigen. Bei der Mehrzahl der Patienten lagen zum Teil schwere Grunderkrankungen als prädisponierende Faktoren vor, wie Neoplasie, Diabetes mellitus, Neutropenie bzw. Steroidtherapie. Die Infektion nahm in den meisten Fällen ihren Ausgang von Urogenital- bzw. Respirationstrakt. 43% der im Krankenhaus erworbenen P. aeruginosa-Stämme waren Gentamicin-resistent, 29% Piperacillin-resistent, 18% Ceftazidim- und nur 5% Imipenem-resistent. Die Gesamtleblichkeit betrug 41%, davon konnte ein Drittel direkt auf die Infektion zurückgeführt werden. Die Letalität (bzw. die auf die Infektion bezogene Letalität) betrug bei den Patienten, die geeignete (in vitro-wirksame) Antibiotika sowohl empirisch als auch definitiv (nach Kenntnis des Antibiogramms) erhielten: 26% und in der Subgruppe, die eine ungeeignete empirische Therapie, aber eine geeignete definitive Therapie erhielten: 27%. Bei Patienten mit ungeeigneter empirischer und definitiver Therapie lag die Letalität bei 48%. Am höchsten war die Letalität bei Patienten ohne antibiotische Therapie mit 79% (bzw. 79% infektionsbezogen). Kein Unterschied in der infektionsbezogenen Letalität fand sich bei einer Subgruppe von Patienten, die entweder eine Monotherapie ($n = 42$) oder eine Kombinationstherapie ($n = 15$) mit geeigneten Antibiotika erhielten (14% versus 13%).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die P. aeruginosa-Bakteriämie ist eine ernste Infektionskrankheit mit hoher Letalität. Die Prognose wird durch die geeignete Wahl der eingesetzten Antibiotika mit beeinflusst. Unter der Voraussetzung, daß alle Patienten geeignete (d. h. in vitro-wirksame) Antibiotika erhielten, fand sich zwischen einer Mono- bzw. Kombinationstherapie hinsichtlich der infektionsbezogenen Letalität kein Unterschied.

SIEGMAN-INGRA, Y. et al.
Int. J. Infect. Dis. 1998; 2: 211-215

HIV

Überarbeitete Richtlinien der Britischen HIV-Gesellschaft zur antiretro-viralen Therapie HIV-seropositiver Personen

Trotz unbestrittener Erfolge, die mit der antiretroviralen Therapie in den letzten Jahren erreicht wurden, sind bestimmte Felder, wie optimaler Zeitpunkt des Beginns der medikamentösen Behandlung, die Frage der

wirksamsten und am besten verträglichen Kombination, die Therapiekontrolle und die Art eines Folgeregime bei einem notwendigen Wechsel der initialen Therapie zur Zeit Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen.

Ein wichtiges Ziel der initialen antiretroviralen Therapie HIV-seropositiver Personen ist die rasche Reduktion der Viruslast möglichst unter den Schwellenwert von 200 Viruskopien/ml, da der Nadir der Viruslast eng mit der Dauer des klinischen Therapieerfolges korreliert. Der Grund liegt darin, daß je niedriger die Virusreplikation ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit einer Virusmutation und damit einer Resistenzentwicklung. Neben der Formulierung der initialen Therapie, möglichst als Dreifachtherapie unter Einschluß nicht-nukleosidischer (NNRTI) – bzw. nukleosidischer Reverse-Transkriptase (NRTI)-Inhibitoren und Protease-Hemmern (PI) ist eine strategische Planung von Folgeregimen vor dem Hintergrund von klinischem Versagen, Resistenzentwicklung oder Unverträglichkeit von großer Bedeutung. Dieses, auch Sequenztherapie genannte Vorgehen, ist kaum geprüft und es gibt wenig evaluierte Parameter, die für die Entscheidungsfindung von Bedeutung wären.

Wann starten: Die US-Richtlinien besagen, in jedem Stadium entweder bei Nachweis einer Viruslast oder bei mehr als 10.000 RNA-Kopien/ml unabhängig von der Anzahl der CD-4-Lymphozyten im Blut mit der antiretroviralen Therapie zu beginnen. Die britischen Empfehlungen entsprechen diesem Vorgehen weitgehend, wengleich jede Therapieentscheidung individualisiert werden sollte. Insbesondere die Tatsache einer potentiell lebenslangen Therapie und die mögliche Entwicklung schwerer Unverträglichkeitsreaktionen durch die Therapie wie Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Lipodystrophie, Verstärkung einer koronaren Herzerkrankung oder Auftreten von Nierensteinen sollte in die Therapieentscheidung mit einfließen, zumal bei niedrigerer Viruslast und noch nicht wesentlich beeinträchtigter Immunstatus der klinische Nutzen für den Patienten gering und die Compliance daher häufig unzureichend ist.

Wie starten: Drei Kombinationen werden empfohlen: 1. Zwei nukleosidische RT-Hemmer plus ein Protease-Hemmer, 2. Zwei NRTI plus ein nichtnukleosidischer RT-Hemmer oder 3. Zwei PI plus ein NNRTI, wengleich die dritte Kombinationsmöglichkeit zur Zeit klinisch noch geprüft wird. Der initiale Verzicht auf einen Protease-Hemmer hat den Vorteil, daß diese Substanzklasse aufgespart werden kann. Allerdings zeigen die klinischen Studien, daß die Kombination aus zwei NRTI in Form von Zidovudin (RETROVIR) und Didanosin (VIDEX) und einem NNRTI [Nevirapin (VIRAMUNE)] besonders bei einer initial sehr hohen Viruslast von > 50.000 Kopien/ml weniger effektiv war. Ob dies auch für neuere Kombi-

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

nationen gibt, (z. B. dem NNRTI Efavirenz, in Deutschland noch nicht im Handel) muß sich erst erweisen.

Eine Zweifachtherapie nur aus NRTI gilt heute nicht mehr als Behandlung der Wahl, wengleich in wenigen ausgewählten Fällen hiermit lange Remissionen bei nicht nachweisbaren RNA-Spiegeln im Blut erreicht werden können. Dies gilt für Patienten mit initial niedriger Viruslast (< 5.000 Kopien/ml), die auf eine solche Therapie ansprechen [z. B. mit Stavudin (ZERIT) und Didanosin (HIVID)].

Wie kontrollieren: Die Bestimmung der Viruslast ist der wesentliche Parameter zur Beurteilung der Effektivität. Der Abfall der HIV-RNA Kopien im Blut unter die Nachweisgrenze gilt als Therapieerfolg. Allerdings sind reduzierte, aber persistierende RNA-Kopie-Spiegel nicht notwendigerweise mit klinischem Versagen assoziiert. Ein Anstieg von über 0,5 log₁₀ ist definitionsgemäß Zeichen für Therapieversagen. Ob dies eine sofortige Therapieänderung nach sich ziehen muß, ist nicht klar. Ein konservativeres Vorgehen könnte darin bestehen zu warten, bis die Ausgangswerte wieder erreicht sind. Dies beinhaltet allerdings die Gefahr vermehrter Virusmutanten mit Resistenzgenen. Bei Wiederauftreten bzw. Zunahme der Viruslast (noch < 5.000 Kopien/ml) wird empfohlen, viele, wenn möglich alle der initial eingesetzten antiretroviralen Präparate auszutauschen, möglichst unter Hinzufügen einer bisher noch nicht eingesetzten Substanzklasse.

Therapieänderungen sollten immer dann er-

wogen werden, wenn Diskrepanzen zwischen dem Ansprechen der CD4-Zellen und der Viruslast auftreten, zum Beispiel bei fallender CD4-Zellzahl und konstant niedriger/nicht nachweisbarer Viruslast oder steigenden Zellzahlen trotz persistierender Viruslast.

Virologische Untersuchungen zeigten, daß Mutationen im Protease-Gen akkumulieren und Kreuzresistenzen gegen alle derzeit zur Verfügung stehenden Protease-Inhibitoren hervorrufen können. Ein optimaler Protease-Hemmer steht daher nicht zur Verfügung. Die Auswahl sollte daher unter Berücksichtigung der Verträglichkeit, möglicher Arzneimittel-Interaktionen und Bequemlichkeit der Verabreichung und weniger aufgrund einer möglichen Resistenzinduktion getroffen werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Kombinationstherapie bestehend aus reverse Transkriptase-Inhibitoren (nukleosidisch bzw. nicht-nukleosidisch) und Protease-Hemmern hat zu einer deutlichen Besserung der Prognose von HIV-seropositiven Personen geführt. Die Therapie sollte eng virologisch durch Bestimmung der Viruslast kontrolliert werden, um frühzeitig ein virologisches Versagen mit Entwicklung resistenter Virusmutanten erkennen zu können. Die initiale Therapie besteht aus einer Dreifachtherapie, wobei sich die Entscheidung für einen der Protease-Inhibitoren primär nach der Verträglichkeit und Bequemlichkeit der Verabreichung richten sollte.

GAZZARD, B. et al. - Lancet 1998; 352: 314-16

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

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

Redaktion: PD Dr. G. Höffken, Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Dr. med. K. Riecke, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Frau D. Mirr (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen DM 54,- für Studenten und Abonnenten aus den neuen Beitrittsländern DM 40,- (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern DM 108,-;

Kündigung der Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

Die gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 1980 Zeitschrift für Chemotherapie (H. Lode), Berlin.

Alle Rechte weltweit vorbehalten. Diese Publikation darf auch nicht auszugsweise ohne schriftliche Einwilligung des Copyright-Eigentümers auf irgendeine Weise und in irgendeine Sprache vervielfältigt werden. Obwohl die in dieser Publikation enthaltenen Informationen mit großer Sorgfalt zusammengestellt und auf Richtigkeit geprüft wurden, übernehmen weder die Verfasser, der Herausgeber, die Angestellten oder ihre Vertreter die Verantwortung dafür, daß die Informationen ihre Gültigkeit behalten, noch haften sie für Irrtümer, Auslassungen oder Ungenauigkeiten in dieser Publikation, die durch Fahrlässigkeiten oder andere Ursachen entstanden sind sowie für alle sich hieraus ergebenden Folgen.