

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

März/April 1999 – 20. Jahrg.

Übersicht

Ätiologie und Therapie der Antibiotika-assoziierten Diarrhö

Diarrhöen gehören zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen unter der Therapie mit Antinfektiva. Diese können sowohl wenige Stunden nach Beginn der Therapie als auch bis zu zwei Monate danach auftreten. Die Inzidenz von Diarrhöen hängt vom verabreichten Antibiotikum ab und liegt zwischen 5 % und 25 %.

Hervorgerufen werden Antibiotika-assoziierte Diarrhöen sehr wahrscheinlich durch die Schädigung der physiologischen Standortflora und die nachfolgende Überwucherung des Kolons mit Krankheitserregern. Zusätzlich wirken einige Antibiotika toxisch auf die Darmschleimhaut oder stören die Peristaltik. Ein Verständnis der Pathomechanismen, die der Antibiotika-assoziierten Diarrhö zugrunde liegen, hilft ihr vorzubeugen, sie optimal zu behandeln und unter Umständen auch Kosten zu sparen.

Erregerbedingte Antibiotika-assoziierte Diarrhö

Normalerweise unterdrückt die physiologische Darmflora das Wachstum von *Clostridium difficile*. Die Darmflora wird besonders durch Cephalosporine, Aminopenicilline und Clindamycin (SOBELIN u. a.) gestört, jedoch kommen prinzipiell alle Antibiotika als Auslöser einer enteralen Clostridieninfektion in Frage.¹

Clostridium difficile

Pathogene Stämme von *C. difficile* produzieren zwei Toxine, ein Enterotoxin (Toxin A) und ein Zytotoxin (Toxin B), die zur Schädigung und Entzündung der Kolonmukosa führen. Die Toxine beeinträchtigen einerseits das Zytoskelett des Kolonepithels und bewirken andererseits die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine aus Epithel und Zellen des Immunsystems.

Das klinische Erscheinungsbild reicht von der asymptomatischen Infektion über Diarrhö ohne Kolitis, der nichtpseudomembranösen und der pseudomembranösen Kolitis bis hin zur fulminanten Kolitis. *C. difficile* ist bei etwa 10 bis 20 % der Antibiotika-assoziierten Diarrhöen der ursäch-

liche Erreger. Bei der pseudomembranösen Kolitis ist dieses Bakterium jedoch fast immer nachweisbar. Eine Kolonisation mit *C. difficile* ist bei etwa 5 % aller Erwachsenen nachweisbar, bei Neugeborenen und bei hospitalisierten Patienten liegt diese Rate erheblich höher (bis 60 %). Die Mehrzahl der kolonisierenden *C. difficile*-Stämme bildet Toxine. Zur symptomatischen Infektion kommt es jedoch zumeist nur beim Vorliegen von Grunderkrankungen oder einer antibiotischen Therapie von mehr als 20 Tagen Dauer.

Clostridium perfringens ist deutlich seltener als *C. difficile* für eine Antibiotika-assoziierte Diarrhö verantwortlich. *C. perfringens* kann auch zu blutigen Diarrhöen führen, die jedoch üblicherweise nicht mit der Bildung von Pseudomembranen einhergehen.

Die Bedeutung von *S. aureus* bei der Antibiotika-assoziierten Kolitis ist nicht zweifelsfrei geklärt. Es gibt Kasuistiken, nach denen methicillinresistente *S. aureus*-Stämme zu einer Enterokolitis führten. Die Beteiligung von *S. aureus* stellt jedoch sicherlich eine Rarität dar.

Klebsiella oxytoca löst die „akute segmentale hämorrhagische Penicillin-assoziierte Kolitis“ aus. Dieses Krankheitsbild kann überwiegend vier Tage nach Beginn einer oralen Einnahme von Penicillinen auftreten. Es ist durch blutige Durchfälle und starke Leibschmerzen charakterisiert. Endoskopisch zeigen sich submukosale Einblutungen im Kolon mit Schleimhautödem und gelegentlichen Ulzerationen. Nachdem zunächst eine allergische Vaskulitis diskutiert worden war, ist der Zusammenhang mit ampicillinresistenten toxinproduzierenden *K. oxytoca*-Stämmen nunmehr gesichert.

Candida Species können insbesondere bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem die Darmflora überwuchern. In der Folge kann es zu sekretorischen Diarrhöen kommen, deren Pathomechanismus nicht ganz befriedigend geklärt ist. Es werden sowohl eine toxininduzierte Elektrolyt- und Flüssigkeitssekretion ins Jejunum diskutiert, als auch eine durch Hemmung der enteralen Laktase vermittelte Laktoseintoleranz. Die meisten *Candida*-assoziierten Diarrhöen bessern sich spontan nach Absetzen der antibiotischen Therapie, anderenfalls kann mit

Inhalt

2'99

Übersicht – Antibiotika-assoziierte Diarrhö	Seite 9–11
Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (26) – Pleuraempyem	Seite 11
Neueinführung – Efavirenz	Seite 11–12
Atemwegsinfektionen – Azithromycin vs. Clarithromycin – Ciprofloxacin vs. Cefuroximaxetil bzw. Clarithromycin	Seite 12–13
Nosokomiale Infektionen – Imipenem vs. Piperacillin-Tazobactam	Seite 13–14
Prävention/Behandlung – Sepsis	Seite 14
AIDS – Antiretrovirale Therapie: wann beginnen? – Erhaltungstherapie bei nicht nachweisbarer Viruslast – Infektionen während einer antiretroviralen Behandlung – P.c.P.-Prophylaxe absetzen bei einer antiretroviralen Therapie?	Seite 14–16

Nystatin (MORONAL) oral behandelt werden.

Funktionelle Störungen der Darmflora sind eine weitere Ursache für Antibiotika-assoziierte Diarrhöen. Physiologischerweise erreichen rund 70 g Kohlenhydrate täglich das Kolon und werden dort von Darm-bakterien unter Bildung von kurzkettigen Fettsäuren fermentiert. Diese kurzkettigen Fettsäuren werden von der Kolonmucosa resorbiert und dienen ihr auch als Energielieferant. Werden durch die Schädigung der Darmflora vermindert kurzkettige Fettsäuren gebildet, kann die Energieversorgung des Kolonepithels beeinträchtigt werden – mit Diarrhö als Folge. Auch Gallensäuren werden von der Darmflora metabolisiert. Eine erhöhte Gallensäurekonzentration im Darm führt zu einer gesteigerten Flüssigkeits- und Elektrolytsekretion und kann auf diese Weise ebenso zu einer Diarrhö führen.

Direkte Effekte von Antibiotika

Erythromycin (ERYCINUM u. a.) wirkt als Agonist am Motilinrezeptor und beschleunigt die Magenentleerung und die Passage durchs Duodenum. Klinisch können sich diese Wirkungen als Krämpfe manifestieren, auch eine Diarrhö als Folge ist möglich.

Co-Amoxiclav (AUGMENTAN) steigerte bei Probanden die Dünndarmmotilität. Da solche Effekte unter der Behandlung mit Amoxicillin allein nicht nachweisbar waren, wird der Clavulansäureanteil primär für diesen Effekt verantwortlich gemacht.

Neomycin (BYKOMYCIN u. a.) induziert bei oraler täglicher Einnahme von 3-12 g über eine Woche Veränderungen der Darmschleimhaut, die u. a. durch eine entzündliche Infiltration gekennzeichnet sind und führt zu einer Malabsorption mit Steatorrhö.

Diagnostik der Antibiotika-assoziierten Diarrhö

Patienten mit ausgeprägten Symptomen wie blutigen Stühlen, Dehydratation, Stuhlleukozytose, Fieber und Krämpfen bedürfen einer dringenden Diagnostik der Diarrhö.

Der Zytotoxizitätstest auf Clostridientoxin B wird als der „Goldstandard“ angesehen, da er sensitiv und spezifisch ist. Enzymimmunoassays für Toxin A und Toxin B haben je nach Labor eine recht unterschiedliche Sensitivität bei allgemein guter Spezifität. Stuhlkulturen allein sind nicht ausreichend, da ein Nachweis von *C. difficile* nicht dessen pathogenetische Bedeutung beweist. Auch der Latexagglutinationstest ist wegen geringer Spezifität und Sensitivität obsolet.

Wichtig ist, daß die Stuhlproben umgehend verarbeitet oder gekühlt gelagert werden müssen, da die Toxine rasch durch in den Fäzes vorhandene Enzyme gespalten werden.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine *Candida* – assoziierte Diarrhö sollten auch quantitative Untersuchungen auf diesen Erreger durchgeführt werden. Der Nachweis von mehr als 10^5 KBE pro g Stuhl wird für die Diagnose einer *Candida*-assoziierten Diarrhö gefordert.

Bei fehlendem Nachweis von *C. difficile* – Toxin oder *Candida* sollten Untersuchungen auf *S. aureus*, *C. perfringens*, Klebsiellen und Salmonellen durchgeführt werden. Vereinzelt wurden auch enterische Zytomegalieinfektionen beschrieben, die mit blutigen Diarrhöen einhergehen.²

Prophylaxe

Diarrhöen, die auf Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels beruhen, können durch eine entsprechende Diät vermieden werden. Diese sollte möglichst wenig schwer resorbierbare Zucker wie Fruktose, Sorbitol und Laktose enthalten.

Auch sogenannte Probiotika, die Kulturen von *Saccharomyces boulardii* (PERENTEROL) oder *Enterococcus SF64* (BIOFLO-RIN) enthalten, werden zur Prophylaxe angeboten. Überzeugende Studien, die die prophylaktische Wirkung dieser Zubereitungen zeigen, sind jedoch nicht verfügbar.³

Behandlung

Der Abbruch einer antibiotischen Behandlung kann häufig die Antibiotika-assoziierte Diarrhö bessern. Wenn jedoch eine Fortsetzung der antibiotischen Therapie notwendig ist, kann auf Antibiotika umgestellt werden, die die Darmflora weniger beeinträchtigen, wie zum Beispiel Chinolone, Sulfonamide und andere.

Schwere *C. difficile*-positive Diarrhöen bedürfen einer adäquaten Therapie. Hierfür eignen sich orale Gaben von Vancomycin (VANCOMYCIN ENTEROCAPS u. a.), Metronidazol (CLONT u. a.), Teicoplanin (TARGOCID) oder Fusidinsäure (FUCIDINE) über einen Zeitraum von 7–14 Tagen (Tabelle). Die therapeutischen Erfolge dieser Antibiotika sind ähnlich, jedoch gibt es Unterschiede in der Häufigkeit von Rückfällen. Diese wurden nach Behandlung mit Teicoplanin (7%) seltener beobachtet als nach Behandlung mit Metronidazol (7–16%) oder Vancomycin (16–18%).

Gegen den Einsatz von Vancomycin spricht die Sorge vor Resistenzentwicklungen bei

Tabelle: Antibiotika zur Behandlung der *C. difficile*-Kolitis

Antibiotikum	Dosis (oral!)	Intervall
Metronidazol	250 mg	8 h
Vancomycin	125 mg	6 h
Teicoplanin	200 mg	24 h
Fusidinsäure	500 mg	24 h

Enterokokken und Staphylokokken, gegen Teicoplanin sprechen die hohen Kosten von rund DM 1500,- (Metronidazol rund DM 45,-). Zur Rezidivbehandlung kann die initiale Therapie entweder wiederholt oder ein anderes Antibiotikum gewählt werden.

Daneben ist eine adäquate Substitution von Elektrolyten und Flüssigkeit zu beachten.⁴

ZUSAMMENFASSUNG: Diarrhöen gehören zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen unter einer antiinfektiven Chemotherapie. In 10–20% der Fälle ist *Clostridium difficile* verantwortlich (Nachweis von *C. difficile* Toxin A und / oder Toxin B). Seltener kommen Erreger wie *Candida* in Frage. Zur Behandlung der *C. difficile*-Kolitis ist Metronidazol (CLONT u. a.) ein vorrangiges Medikament, da es klinisch gut wirksam und preiswert ist. Aufgrund der Sorge vor Resistenzentwicklungen unter Vancomycin (VANCOMYCIN ENTEROCAPS u. a.) wird dieses Medikament nur noch selten eingesetzt.

1. KELLY, C. P. et al. N. Engl. J. Med. 1994; 330: 257-262
2. SCHATTNER, A. et al. Lancet 1999; 353: 462
3. LEWIS, S. J. & FREEDMAN, A.R. Aliment. Pharmacol. Ther. 1998; 12: 807-822
4. HOGENAUER, C. et al. Clin. Infect. Dis. 1998; 27: 702-710

Infektionskontrollmaßnahmen zur Vermeidung von Infektionen durch *Clostridium difficile*

Seit etwa 20 Jahren ist bekannt, daß eine Antibiotikatherapie zu Erkrankungen durch *Clostridium difficile* führen kann (Diarrhöen, pseudomembranöse Kolitis). In den vergangenen Jahrzehnten wurden diese Erkrankungen im Zusammenhang mit fast allen Antibiotika gesehen, doch scheinen Clindamycin (SOBELIN) und die Cephalosporine diese Erkrankungen häufiger zu induzieren als andere Antibiotika (z. B. Aminoglykoside, Fluorchinolone). Da Clostridien als Sporen persistieren können und zu umfangreichen Ausbrüchen der Erkrankung in einigen Kliniken geführt haben, wurden Anfang der neunziger Jahre in vielen Kliniken Kontrollmaßnahmen beschlossen. Nach wie vor nehmen jedoch Infektionen durch *Clostridium difficile* offenbar an Häufigkeit zu und der Erreger muß heute als ein Hauptverursacher von Diarrhöen bei älteren Patienten angesehen werden.

Ein besonderes Problem besteht beim Wiederauftreten von Symptomen nach erfolgreicher Behandlung einer *Clostridium difficile*-Infektion. Durch detaillierte mikrobiologische Untersuchungen konnte gezeigt

werden, daß es sich in mehr als der Hälfte der Fälle um Reinfektionen handelt und daß Rückfälle seltener sind als ursprünglich vermutet.

Bei den „Rückfällen“ ist offenbar in vielen Fällen eher von einem Versagen der Infektionskontrolle auszugehen als von einem Versagen der Therapie. Intensive Reinigungsmaßnahmen der Station, Isolierung der Patienten und hygienische Maßnahmen des medizinischen Personals (Händewaschen!) sind in diesem Zusammenhang als bedeutsame Maßnahmen erkannt worden. An einigen Krankenhäusern hat offenbar auch der seltenere Gebrauch von Clindamycin und Cephalosporinen zu einem Rückgang der Fälle von Erkrankungen durch *Clostridium difficile* geführt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Der Einsatz von Antibiotika fördert Infektionen durch *Clostridium difficile* (Diarrhöen, pseudomembranöse Kolitis). Häufig kommt es nach initialer Therapie – z. B. mit Metronidazol (CLONT u. a.) oder Vancomycin (VANCOMYCIN LILLY ENTEROCAPS) – zu Rückfällen. Da es sich häufig um Reinfektionen handelt, muß die Therapie nicht zwangsläufig geändert werden – hygienische Maßnahmen (Infektionskontrolle!) sollten mehr beachtet werden.

JONES, E. M. und MACGOWAN, A.P.
Lancet 1998; 352: 505-506

Clostridium difficile assoziierte Diarrhöen – auch im ambulanten Bereich?!

Die *Clostridium difficile* assoziierte Diarrhö ist ein zunehmendes nosokomiales Problem in vielen Ländern. In Schweden wurde eine prospektive nationale Studie zur Inzidenz und Ätiologie dieser Form der Diarrhö im Jahre 1995 durchgeführt. Während beim schwedischen Institut zur Kontrolle von Infektionserkrankungen im Jahre 1978 nur 86 Fälle gemeldet wurden, stieg diese Zahl auf 553 im Jahre 1983 an und in der vorliegenden Studie wurde eine Gesamtzahl von 5.133 Erkrankungen registriert. Diese Patienten hatten sowohl positive Nachweise für *Clostridium difficile* wie auch für das Toxin in ihrem Stuhl. Besonders betroffen waren alte Patienten zwischen 60 und 98 Jahren mit einer zehnfach höheren Inzidenz. Immerhin 28 % aller Fälle betrafen Patienten mit einer ambulant erworbenen Infektion. 93 % der Patienten im ambulanten Bereich und 85 % im Krankenhaus hatten in den letzten sechs Wochen vor der Erkrankung eine antibiotische Therapie erhalten. Die Behandlung der *C. difficile* assoziierten Diarrhö bestand vorwiegend in der Verabreichung von Metronidazol (CLONT u. a.), während Vancomycin (VANCOMYCIN Enterocaps) insbesondere in den letzten Jahren zunehmend zurückhaltender eingesetzt wurde.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (26)

Pleuraempyem

Kasuistik: Ein 48 Jahre alter alkoholkranker Patient wurde über zehn Tage wegen einer Pneumonie mit Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) behandelt und war zunächst nach einigen Tagen entfiebert. Danach hatte sich jedoch erneutes Fieber bis 39,5°C eingestellt mit deutlichen atemabhängigen Schmerzen dorsolateral rechts. Die Fieberkurve zeigte einen kontinuierlichen Verlauf mit geringen Temperaturschwankungen zwischen den morgendlichen und abendlichen Messungen. Darüber hinaus trat erneut eitriger Auswurf auf. Die körperliche Untersuchung des krank wirkenden und voll orientierten Patienten ergab eine Körpertemperatur von 39°C, eine Atemfrequenz von 23/min., verminderte Atemexkursion über der rechten Lunge sowie eine deutliche Abschwächung des Klopfschalls dorsolateral über der rechten Lunge mit aufgehobenem Atemgeräusch.

Diagnose: Die Anamnese und die erhobenen klinischen Befunde deuten auf ein para- bzw. postpneumonisches Pleuraempyem der rechten Lunge hin. Ein Röntgenbild des Thorax bestätigt diesen Verdacht mit einem ausgedehnten Pleuraerguß im Bereich der rechten Lunge. Im Blutbild besteht eine Leukozytose von 20.000/µl mit deutlicher Linksverschiebung, der CRP-Wert ist mit 65 mg/l erhöht. Die Pleurapunktion ergibt ein eitriges Pleuraexsudat.

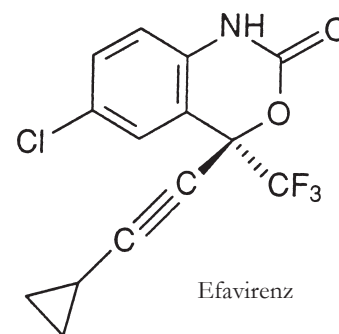
Pathogenese: Pleuraempyeme entstehen zumeist parapneumonisch oder postpneumonisch im Rahmen von Lungenentzündungen. Nicht selten ist hierbei die nicht optimale antibiotische Therapie der Pneumonie Anlaß für die Ausbreitung der Entzündung auf die Pleura. Häufig handelt es sich bei diesen Pleuraempyemen um Mischinfektionen aus aeroben Keimen wie Staphylokokken, Pneumokokken, Klebsiellen sowie anaeroben Streptokokken und Bacteroides-Arten.

Therapie: Die wichtigste therapeutische Maßnahme bei einem Pleuraempyem ist die Drainage und Spülung mit einem Doppellumenkatheter bzw. zwei Spülkathetern, die sowohl apikal wie auch kaudal im Pleuraraum gezielt plaziert werden. Bis einige Tage über die Entfieberung wird auch eine antibiotische Therapie vorgenommen, die auf der Basis der Resistenzbestimmung erfolgen sollte. Wegen der erwähnten häufigen Mischinfektion sollte eine Kombination von Clindamycin (SOBELIN) und einem parenteralen Cephalosporin [z. B. Cefotiam (SPIZEF) oder Cefuroxim (ZINACEF u. a.)] eingesetzt werden. Alternative Therapiemöglichkeiten stellen die Kombination aus Aminopenicillinen mit Betalaktamase-Inhibitoren wie z. B. Ampicillin plus Sulbactam (UNACID) oder Amoxicillin plus Clavulansäure (AUGMENTAN) dar. Die Spülbehandlung muß gelegentlich über einige Wochen vorgenommen werden bis zur Beseitigung des eitrigen Sekretes und der allmählichen Fibrosierung des Pleuraraums. Bei frühzeitiger Spülbehandlung ist eine operative Dekortikation sehr selten notwendig und sollte erst einige Monate nach Behandlungsabschluß erwogen werden.

umfangreiche prospektive Studie in schwedischen Krankenhäusern zeigt, daß die *Clostridium difficile* assoziierte Diarrhö sowohl im Krankenhaus als auch in der Ambulanz ein bedeutsames Gesundheitsproblem darstellt. Eine Reduktion der Antibiotika-Therapie und die strenge Isolierung von Patienten im Krankenhaus mit nosokomialer *C. difficile*-Infektion werden empfohlen, um einem weiteren Anstieg dieser enteralen Infektion zu begegnen.

KARLSTRÖM, O. et al.
Clin. Infect. Dis. 1998; 26: 141-45

Apotheken besorgt werden. Damit steht nun ein weiteres Medikament zur Therapie von HIV-Patienten zur Verfügung.



Wirkungsmechanismus, Resistenz

Die Substanz gehört zu den Hemmstoffen der HIV-typischen reversen Transkriptase – chemisch gesehen ist es jedoch kein Nucleosid. Zwei andere „nicht-nucleosidische Hemmstoffe der reversen Transkriptase“ Delavirdin (RESCRIPTOR, ZCT 1999; 20: 3–4) und Nevirapin (VIRAMUNE, ZCT 1998; 19: 19-20) sind schon seit einigen Monaten bei uns im Handel.

Neueinführung

Efavirenz – ein weiterer Hemmstoff der reversen Transkriptase

Efavirenz (SUSTIVA) wurde im September 1998 in den USA von der FDA zugelassen und kann auch in Europa seitdem über die

Sie alle hemmen das virale Enzym, indem sie sich an eine Stelle des Moleküls anlagern, die mit dem katalytischen Zentrum assoziiert ist. Konzentrationen von Efavirenz im unteren nanomolaren Bereich waren in Zellkulturuntersuchungen ausreichend, um die Vermehrung von HIV-1 zu hemmen.¹

Typischerweise werden HI-Viren rasch resistent gegen antiretroviral wirksame Substanzen, wenn diese alleine zur Anwendung kommen. Auch Efavirenz darf daher nur in Kombination mit anderen antiretroviral wirksamen Medikamenten eingesetzt werden.¹

Pharmakokinetische Eigenschaften

Efavirenz wird in ausreichender Menge aus dem Magen-Darmtrakt resorbiert. Bei Freiwilligen wurde festgestellt, daß die Resorption durch gleichzeitige Einnahme einer fettreichen Mahlzeit im Mittel um 50 % erhöht wird. Problematisch ist die erhebliche Variabilität dieses Effektes (+ 11 % bis + 126 % in einer Studie an fünf Probanden), so daß empfohlen wird, das Medikament nicht zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit einzunehmen.

Die maximalen Plasmakonzentrationen lagen bei einer Gruppe von HIV-infizierten Patienten nach Einstellung eines Fließgleichgewichts zwischen 5,6 und 12,9 µM (ca. 1,8 bis 4,1 mg/l).

Efavirenz wird zu > 99 % an Plasmaproteinen gebunden und überwiegend über die Leber eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 40 bis 50 Stunden. Die hepatische Metabolisierung erfolgt zunächst durch Cytochrom P450-abhängige Monoxygenasen (z. B. CYP3A4); die inaktiven, hydroxylierten Metaboliten werden dann glukuronidiert und eliminiert.

Wechselwirkungen

In vitro-Untersuchungen zeigten, daß Efavirenz die P450-Isoenzyme CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 im Bereich von therapeutisch relevanten Konzentrationen hemmt. In vivo führt Efavirenz auch zu einer Induktion der Monoxygenasen. Daraus ergeben sich zahlreiche Interaktionsmöglichkeiten mit anderen, gleichzeitig gegebenen Arzneistoffen, die auch über diese Enzymsysteme metabolisiert werden. So wird zum Beispiel empfohlen, Mida-zolam (DORMICUM) und Cisaprid (PROPULSIN) nicht zusammen mit Efavirenz einzunehmen. Das gleiche gilt für Medikamente, die Ergotalkaloide enthalten.

Für etliche weitere Arzneimittel wird eine Dosisanpassung empfohlen, wenn sie zusammen mit Efavirenz gegeben werden: die Dosis von Indinavir (CRIVAN) soll von dreimal 800 mg auf dreimal 1000 mg täglich erhöht werden. Es darf bei einer Beurteilung der Interaktionen nicht ver-

gessen werden, daß die einfachen Angaben von Mittelwerten über veränderte Bioverfügbarkeiten oder Halbwertszeiten zu Fehlschlüssen führen können. Da die hepatischen Monoxygenasen einer erheblichen individuellen Variabilität unterliegen, muß auch bei den Wechselwirkungen mit großen Unterschieden zwischen den Patienten gerechnet werden.²

Therapeutische Anwendung

Efavirenz wird in Kombination mit anderen antiretroviral wirksamen Chemotherapeutika zur Therapie von HIV-infizierten Patienten angewandt. Die klinischen Daten einer Vergleichsstudie zwischen zwei Dreifachkombinationen zeigen, daß mit Efavirenz zumindest gleich gute klinische Resultate erzielt werden können, wie mit Indinavir. In beiden Gruppen wurden diese Chemotherapeutika jeweils zusammen mit den beiden Nukleosiden Zidovudin (RETROVIR) und Lamivudin (EPIVIR) gegeben. Angesichts dieser günstigen Ergebnisse wird in den USA von Expertengremien die Therapie mit dem neuen Medikament als Behandlungsmöglichkeit der ersten Wahl vorgeschlagen.

Unerwünschte Wirkungen

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen bei einer Therapie mit Efavirenz sind zentralnervöse Symptome – wie zum Beispiel Schwindel, Benommenheit oder Schlaflosigkeit – und Hautausschläge. Diese Nebenwirkungen treten meist zu Beginn der Behandlung auf und lassen oft bei Fortsetzung der Therapie nach. In den Studien brachen etwa 3 % der Patienten die Behandlung wegen zentralnervöser Symptome und 2 % wegen schwerer Exantheme ab.

Kontraindikation: Schwangerschaft

Bereits bei Dosierungen, die zu therapeutisch relevanten Plasmakonzentrationen führten, wurden tierexperimentell pränataltoxische Effekte beobachtet. In einer Studie an Affen wurden bei 3 von 20 Feten Fehlbildungen beobachtet (Anophthalmie, Anecephalie, Gaumenspalte). Das Medikament soll daher nicht bei schwangeren Frauen angewandt werden. Vor dem Beginn einer Therapie ist immer eine bestehende Schwangerschaft auszuschließen.

ZUSAMMENFASSUNG: Efavirenz (SUSTIVA) erweitert die Palette der verfügbaren Chemotherapeutika zur antiretroviralen Therapie. Es weist in vitro eine gute Aktivität gegen HIV-1 auf; nach oraler Gabe wird es gut resorbiert und mit einer relativ langen Halbwertszeit hepatisch eliminiert. In Kombination mit zwei Nukleosiden erwies es sich als ähnlich wirksam, wie ein Proteaseinhibitor. Als Nachteile müssen die hohe Rate von unerwünschten Wirkungen (ZNS, Haut) und die vielfältigen Interaktionsmöglichkeiten ange-

sehen werden. Wegen teratogener Effekte im Tierexperiment ist Efavirenz in der Schwangerschaft kontraindiziert.

1. YOUNG, S.D. et al. Antimicrob. Agents. Chemother. 1995; 39: 2602-05
2. ADKINS, J.C. und NOBLE, S. Drugs 1998; 56: 1055-64
3. www.hiv.net/hiv/drugs

Hinweis:

ZCT-Informationen über neue Chemotherapeutika im Internet

Seit mehr als 20 Jahren berichten wir in unserer Rubrik „Neueinführungen“ über neu zugelassene Antinfektiva. Auf diesem Gebiet haben seit einigen Jahren die Chemotherapeutika zur Behandlung von HIV-infizierten Patienten den größten Anteil. So wurden in Deutschland seit 1996 fast 20 neue antimikrobiell wirksame Medikamente eingeführt, von denen mehr als die Hälfte zur Therapie der HIV-Infektion oder zur Behandlung von opportunistischen Infektionen bei AIDS-Patienten zugelassen ist. Eine Beschreibung der Eigenschaften dieser Arzneimittel ist unter www.zct-berlin.de kostenfrei abrufbar. Über direkte Verknüpfungen können Sie auch rasch die von uns zitierte Literatur als Kurzfassungen abrufen.

Atemwegsinfektionen

Azithromycin versus Clarithromycin bei ambulant erworbenen Pneumonien

Azithromycin (ZITHROMAX) und Clarithromycin (KLACID) gehören in die Gruppe der Makrolide und weisen ein vergleichbares antibakterielles Spektrum auf. Allerdings ist die in vitro-Wirkung von Clarithromycin gegen *H. influenzae* nicht ausreichend, und auch die antimikrobielle Aktivität des im Körper entstehenden 15-Hydroxy-Metaboliten ist bei einer minimalen Hemmkonzentration von 3 mg/l, bei der 90 % der Keime abgetötet werden, unzureichend.

In einer multizentrischen, offenen Studie wurde die Effektivität und Verträglichkeit der beiden Antibiotika bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie untersucht. Kontrolluntersuchungen erfolgten vor Einschluß in die Studie, am Tag 3-7, Tag 12-16 und optional am Tag 19-23. Clarithromycin wurde in einer Dosis von zweimal 250 mg pro Tag für zehn Tage und Azithromycin in einer Dosis von einmal 500 mg pro Tag über drei Tage verabreicht. 203 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Ein klinischer Erfolg wurde bei 83 der 88 auswertbaren Patienten unter Azithromycin (94 %) und bei 84 der 88 aus-

wertbaren Patienten unter Clarithromycin (95 %) beobachtet. Kein Unterschied fand sich bei atypischen Keimen. Die Verträglichkeit beider Substanzen war allgemein gut, bei zwei Patienten in der Clarithromycin-Gruppe mußte jedoch die Behandlung einmal wegen Pruritus und einmal wegen Depression, Asthma und Geschmackstörungen abgebrochen werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer multizentrischen, offenen Studie an 203 Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie wurden die Effektivität und Verträglichkeit von Azithromycin (ZITHROMAX) einmal 500 mg/d über drei Tage mit der von Clarithromycin (KLACID) zweimal 250 mg/d über zehn Tage verglichen. Es fand sich kein Unterschied im klinischen und bakteriologischen Erfolg sowie hinsichtlich der Rezidivrate. Die Verträglichkeit beider Substanzen war gut.

O'DOHERTY, B. et al.
Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis. 1999; 17: 828-833

Ciprofloxacin versus Cefuroximaxetil bzw. Clarithromycin in der Behandlung der Exazerbation einer chronischen Bronchitis

Die purulente Exazerbation einer chronischen Bronchitis wird heute bei Vorliegen entsprechender Inflammationsparameter als Indikation für eine antibiotische Therapie betrachtet. Zahlreiche Studien zur Behandlung dieser Exazerbationen leiden allerdings an Studienbedingten Defiziten und schließen Patienten ein, die keine antibiotische Therapie benötigen. In zwei prospektiven multizentrischen Doppelblindstudien, geleitet von einem außerordentlich erfahrenen klinischen Infektiologen auf diesem Gebiet (S. Chodosh), wurde mit großen Patientenzahlen und einer sehr sorgfältigen Patientenauswahl auf der Basis von verlässlichen Parametern nochmals die optimale Therapie untersucht. Hierbei wurden nicht nur die klinischen Erfolgsparameter am Ende der Behandlung sowie die bakteriologische nachgewiesene Eradikation der Erreger erfaßt, sondern großen Wert auf die Bestimmung der Zeitdauer bis zum nächsten Exazerbationsrezidiv gelegt. In der ersten Studie erhielten 307 Patienten in randomisierter Zuteilung entweder zweimal täglich 500 mg Ciprofloxacin (CIPROBAY) oder Cefuroximaxetil (ELOBACT) über 14 Tage verabreicht. Bei 208 Patienten konnte ein bakterieller Erreger nachgewiesen werden. Ein klinisch positives Behandlungsergebnis ergab sich bei 93 % bzw. 90 % der Patienten; hinsichtlich der bakteriologischen Eradikation ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ciprofloxacin mit 96 % gegenüber Cefuroxim von nur 82 %. Der mediane infektionsfreie Zeitraum nach der Exazerba-

tion betrug 146 Tage für die Ciprofloxacin-behandelten Patienten und 178 Tage für die Patienten der Cefuroxim-Gruppe.

In einer zweiten Studie wurden 376 Patienten mit einer akuten Exazerbation ihrer chronischen Bronchitis entweder über 14 Tage mit zweimal 500 mg Ciprofloxacin oder mit zweimal 500 mg Clarithromycin (KLACID) behandelt. 234 der Patienten hatten letztlich eine auch bakteriologisch bewiesene Exazerbation. Bezüglich der klinischen Erfolge war zwar Ciprofloxacin mit 90 % überlegen gegenüber 82 % in der Clarithromycin-Gruppe, dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Die bakteriologische Eradikation hingegen war wiederum mit 91 % für Ciprofloxacin signifikant höher gegenüber 77 % für Clarithromycin. Hinsichtlich des infektionsfreien Intervalls nach der Exazerbation fiel dieses mit im Median 142 Tagen deutlich günstiger für Ciprofloxacin aus im Vergleich zu 51 Tagen für Clarithromycin, jedoch war auch dieser Unterschied wegen der großen Streuung nicht signifikant. Auffällig war bei den bakteriologischen Ergebnissen, daß Ciprofloxacin eine gewisse Schwäche bei der Eradikation von Pneumokokken aufwies, während Cefuroxim und besonders Clarithromycin bei Haemophilus influenzae deutliche Schwachstellen boten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei diesen beiden von der Firma Bayer gesponserten Studien konnten keine entscheidenden Unterschiede zwischen Ciprofloxacin (CIPROBAY) und den beiden anderen Vergleichspräparaten [Cefuroximaxetil (ELOBACT) bzw. Clarithromycin (KLACID)] in einem anspruchsvollen doppelblinden multizentrischen Studiendesign hinsichtlich der klinischen und bakteriologischen Erfolge gesehen werden. Insbesondere der sehr nützliche Parameter des Zeitintervalls bis zum nächsten Exazerbationsrezidiv erwies sich gegenüber Cefuroximaxetil für Ciprofloxacin nicht als günstiger; gegenüber Clarithromycin ergab sich allerdings eine deutlich verbesserte Tendenz bezüglich dieses wichtigen infektionsfreien Zeitraums.

CHODOSH, S. et al.
Clin. Infect. Dis. 1998; 27: 722-29

CHODOSH, S. et al.
Clin. Infect. Dis. 1998; 27: 730-38

Nosokomiale Infektionen

Imipenem versus Piperacillin-Tazobactam bei nosokomialen Infektionen

Nosokomiale Pneumonien und die akute Peritonitis stellen sehr ernsthafte Infektionen mit einer nicht unbeträchtlichen Letalität dar. Die antibiotische Behandlung derartiger

Infektionen als Mono- oder Kombinationstherapie wird kontrovers diskutiert. In der vorliegenden prospektiven Studie aus einer sehr erfahrenen Infektionsabteilung in Lausanne wurden 371 Patienten mit schweren nosokomialen Infektionen entweder mit viermal täglich 500 mg Imipenem-Cilastatin (ZIENAM) oder Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC) in einer Dosierung von 4,5 g dreimal täglich behandelt. 313 Patienten waren auswertbar, davon 154 Patienten mit einer nosokomialen Pneumonie und 159 mit einer Peritonitis. Die Mißerfolgsrate bei der nosokomialen Pneumonie war bei Piperacillin-Tazobactam 13 von 75 (17 %) und in der Imipenem-Gruppe 23 von 79 (29 %), was statistisch nicht signifikant unterschiedlich war. Auch die infektionsbedingte Letalität war mit 8 % in der Imipenem-Gruppe und mit 9 % in der Piperacillin-Gruppe nicht unterschiedlich. Bei der akuten Peritonitis waren vergleichbar hohe Erfolgsraten mit 95 % (72 von 76 für Piperacillin-Tazobactam) und 93 % (77 von 83 für Imipenem) zu sehen. In einer Subgruppenanalyse von Patienten mit einer Infektion durch Pseudomonas aeruginosa ergaben sich erstaunlich günstige Ergebnisse. 45

Pseudomonas-Infektionen betrafen die nosokomiale Pneumonie (21 in der Piperacillin- und 24 in der Imipenem-Therapiegruppe), zehn Patienten wiesen eine Peritonitis auf (fünf in jeder Gruppe). Nur zwei von 21 Patienten mit einer Pseudomonas-Pneumonie in der Piperacillin-Tazobactam-Gruppe (10 %) boten einen Mißerfolg, im Vergleich zu zwölf von 24 Patienten (50 %) in der Imipenem-Gruppe. Diese Mißerfolge unter der Imipenem-Behandlung waren vorwiegend durch eine Resistenzentwicklung unter der Therapie zu erklären. Alle Patienten mit einer Pseudomonas-Peritonitis in beiden Therapiegruppen wurden erfolgreich behandelt. Unverträglichkeitsreaktionen betrafen im gleichen Umfang beide Behandlungsgruppen (24 in der Piperacillin-, 22 in der Imipenem-Gruppe). Diarrhöen waren die führenden Unverträglichkeitsreaktionen bei zehn Patienten unter Piperacillin, hingegen trat diese Nebenwirkung nur bei zwei Patienten unter Imipenem auf. Bei einem Patienten wurde unter Imipenem ein zerebraler Krampfungszustand beobachtet.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser Vergleichsstudie zwischen Imipenem (ZIENAM) und Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC) bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie bzw. akuter Peritonitis konnten mit einer Monotherapie recht günstige Ergebnisse erzielt werden. Besonders bemerkenswert waren die klinischen Erfolge bei Infektionen durch Pseudomonas aeruginosa, bei denen sämtliche Peritonitis-Erkrankungen (10) erfolgreich mit der Monotherapie behandelt werden konnten. Bei der Pseudomonas aeruginosa-Pneumonie war insbesondere Piperacillin-Tazobactam als Monotherapeutikum außerordentlich erfolg-

reich (nur 10 % Versager). Die Verträglichkeit beider Substanzen war zufriedenstellend, unter Piperacillin-Tazo-bactam traten deutlich vermehrt Diarrhöen auf.

C. JACCARD et al.
Antimicrob. Agents. Chemother. 1998; 42: 2966-72

Anti-Endotoxin-Strategien zur Prävention und Behandlung des septischen Schocks

Trotz der Fortschritte im pathophysiologischen Verständnis der Sepsis und des septischen Schocks ist die Prognose dieser Erkrankungen unverändert schlecht. So beträgt die Letalität des gramnegativen septischen Schocks annähernd 45 %.

Im Zentrum des pathophysiologischen Geschehens der Sepsis steht das in der äußeren Membran von gramnegativen Bakterien lokalisierte Endotoxin (ein Lipopolysaccharid-LPS). Es wird beim Abtöten der Bakterien in die Zirkulation freigesetzt und initiiert eine Kaskade parallel und hintereinandergeschalteter humoraler und zellulärer immunologischer Reaktionen. Die systemische Aktivierung von wirtseigenen Abwehrprozessen umfaßt (a) die Bildung und Freisetzung vieler proinflammatorischer Zytokine, (b) die Aktivierung von Monozyten, Granulozyten und Endothelzellen, (c) die Aktivierung des Komplements, Gerinnungs- und des Fibrinolyse-systems sowie die Produktion und Freisetzung von Kininen, Prostanoiden, reaktiven Sauerstoffintermediaten, Stickoxiden und weiteren Mediatoren bzw. Wachstumsfaktoren. Die Progression zum septischen Schock mit Multiorganversagen ist die Resultante eines sehr komplexen Prozesses, der auf Interaktion dieser Mediatoren und Zellen beruht. Das Endotoxin stellt einen wesentlichen Angriffspunkt für therapeutische Interventionen dar, trotz der enttäuschenden Ergebnisse der bisherigen Studien mit Antiendotoxinen.

Spezifische Antiendotoxin-Strategien

1. Hemmung der Lipid-A-Biosynthese

Aus in vitro-Untersuchungen ist bekannt, daß durch Hemmung der Lipid A-Biosynthese Bakterien eine geringere Vitalität, ein vermindertes Wachstum und reduzierte Endotoxinfreisetzung aufweisen. Chemische Substanzen, die den Oxazolininen zuzuordnen sind, vermögen direkt diese Enzyme zu hemmen. So hemmt L-573655 die Lipid A-Biosynthese von gramnegativen Keimen. Eine Erklärung für die beobachtete Bakterizidie ist eine erhöhte Vulnerabilität der Keime gegenüber Komplement.

2. Antiendotoxin-Antikörper und Impfungen

Klinische Studien zeigten, daß präexistente endogene Antikörper gegen hochkonservierte zentrale Strukturen von Endotoxinen

(Lipid A) den klinischen Verlauf einer gramnegativen Sepsis günstig beeinflussen können. Prospektive Studien mit mono-klonalen Antiendotoxin-Antikörpern (zum Beispiel Edobacomab oder Nebacumab) bei Patienten mit Sepsis haben jedoch enttäuscht und nur wenige Patienten profitierten von dieser Therapie. Ursachen für diesen Mißerfolg sind vielfältig, unter anderem die nicht ausreichende Patientenselektion, aber auch die zu geringe Bindungsaffinität der verwendeten Antikörper an Endotoxin bzw. unspezifische Bindungen an andere körpereigene Strukturen. Vielversprechender sind Neuentwicklungen, wie SDZ 219-800, die als IgG1- monoklonale Antikörper eine vergleichsweise hohe Affinität an LPS von gramnegativen Erregern aufweisen.

Eine andere Strategie verfolgt das Ziel, Antikörper gegen Lipid A im Patienten selbst zu induzieren. Erste Versuche wurden mit einem entgifteten LPS-Impfstoff durchgeführt, in dem das LPS an ein äußeres Membranprotein von B-Meningokokken gekoppelt wurde, und sich in Tierversuchen bei guter Verträglichkeit als hochimmunogen erwies. Eine aktive Impfung hat verschiedene Vorteile, unter anderem die niedrigen Kosten und die Induktion hochtitriger endogener Antikörper. Zudem könnte der Impfstoff in Risikogruppen möglicherweise prophylaktisch (schon vor oder bei Entwicklung einer gramnegativen Sepsis) zum Einsatz kommen.

3. Bakterizides/permeabilitätssteigerndes Protein (BPI)

BPI ist ein endogenes Protein, das aus Granulozyten isoliert wurde und mit hoher Affinität an Lipid A bindet. Rekombinante Bruchstücke von BPI führten bei Freiwilligen und bei Tieren zu einer erfolgreichen Endotoxin-Neutralisierung. Erste Studien bei Patienten mit Meningokokkensepsis werden zur Zeit durchgeführt.

4. Rekonstituierte Lipoproteine

Eine andere Möglichkeit, Endotoxin zu eliminieren (HDL) versucht: diese binden normalerweise Lipid A und werden über die Leber aus der Zirkulation entfernt. Die Gabe von HDL von Blutspendern an freiwillige Versuchspersonen nach LPS-Stimulation führte zu einer Blockade der Synthese proinflammatorischer Zytokine. Einen ähnlichen Effekt hatte die direkte Hämofiltration mit fixiertem Polymyxin B, womit bei Patienten sowohl die Serumspiegel von Endotoxin und Tumor-Nekrose-Faktor, als auch die klinischen Zeichen einer Sepsis reduziert werden konnten.

5. LPS-Antagonisten

Die Bindung von LPS an seinen Zellrezeptor mit nachfolgender Zellaktivierung kann durch nichttoxische LPS-Varianten, die

eine höhere Rezeptoraffinität aufweisen gehemmt werden. Dieser Ansatz wurde bisher noch nicht am Menschen untersucht.

6. Anti-CD14-Antikörper

Von entscheidender Bedeutung für die Zellaktivierung nach Endotoxinfreisetzung ist die Bindung an den CD14-Rezeptor von Monozyten und Makrophagen. CD14-defiziente transgene Mäuse sind gegenüber den sonst letalen Wirkungen von Endotoxinen resistent. Zur Zeit werden erste präklinische Studien mit monoklonalen Antikörpern gegen CD14-Epitope durchgeführt.

7. Hemmung der LPS-Signalweitergabe

Die intrazelluläre Signaltransduktion nach LPS-Bindung stellt eine äußerst komplexe Abfolge biochemischer Prozesse dar. Tyrosin-Kinasen und Mitogen-aktivierte Protein-Kinasen sind wesentlich in die Signalweitergabe eingebunden. Hemmstoffe dieser Kinasen waren in tierexperimentellen Studien bei gramnegativer Sepsis protektiv.

ZUSAMMENFASSUNG: Endotoxine induzieren über die Aktivierung von Immunzellen die proinflammatorische Zytokinkaskade, die für die deletären Effekte beim septischen Schock verantwortlich gemacht werden. Da Endotoxin kein physiologischer Stoff ist, kann er theoretisch ohne Nachteil für den Wirt eliminiert werden. Anti-Endotoxin-Strategien, die in den letzten Jahren experimentell untersucht wurden, greifen auf verschiedenen Ebenen des Aktivierungsweges an. Am vielversprechendsten scheint die Elimination von Endotoxin durch körpereigenes bakterizides/permeabilitätssteigerndes Protein (BPI), rekonstituierte high-density-Lipoproteine bzw. synthetische LPS-Antagonisten zu sein. Ein therapeutischer Weg, der möglicherweise erfolgreicher ist als die partielle Antagonisierung oder Hemmung von physiologischen Komponenten körpereigener Abwehrmechanismen (wie TNF oder Interleukine).

OPAL, S. M. et al.
Drugs 1998; 55: 497-508

ASTIZ, M.E. et al.
The Lancet 1998; 351: 1501-1505

AIDS

Antiretrovirale Therapie: wann soll sie beginnen?

Die Entwicklung der Protease-Inhibitoren [z.B. Indinavir (CRIXIVAN)] hat in der Therapie von HIV-infizierten Patienten neue Möglichkeiten aufgezeigt. Bei kombinierter Gabe zusammen mit zwei Nucleosid-Ana-

loga [z.B. Lamivudin (EPI-VIR) und Zidovudin (RETROVIR)] konnten mit diesen neuen antiviralen Therapeutika deutliche Fortschritte erreicht werden. Dennoch sind einige wesentliche Fragen nicht geklärt: Vor allem gibt es Differenzen darüber, wann mit einer Dreifachtherapie begonnen werden soll.

Während vielfach die Meinung vertreten wird, daß bei einer Viruslast von mehr als 5.000 Kopien/ml und bei CD4-Zellzahlen von weniger als 500/ μ l begonnen werden soll, sprechen sich renommierte Experten auch für andere Optionen aus. So plädiert Jay Levy (San Francisco, USA) dafür, erst dann mit der antiviralen Chemotherapie zu beginnen, wenn die Anzahl der Helferzellen im Blut unter 400/ μ l gefallen ist und mindestens bei zwei Untersuchungen virale RNA-Kopien in einer Anzahl von > 30.000 /ml im Blut bestimmt wurden.

Als Hauptargument für diesen relativ späten Behandlungsbeginn wird vor allem folgendes angeführt: Durch die medikamentöse Unterdrückung der Virusinfektion fehlt dem Immunsystem die Stimulation für eine immunologische Auseinandersetzung mit der Infektion. Selbst nach jahrelanger Dreifachtherapie ist es bisher nicht gelungen, HIV völlig aus dem Organismus zu eliminieren. Wenn nach solch langer Behandlung die Therapie abgesetzt wird, kommt es zur massiven Replikation der Viren, die oftmals ausgeprägter ist als vor Beginn der Therapie. Daher scheint ein späterer Behandlungsbeginn sinnvoll zu sein – die Therapie sollte erst einsetzen, wenn das Immunsystem die Infektion nicht mehr kontrolliert. Hinzu kommt, daß zunehmend unerwünschte Wirkungen der antiretroviralen Therapie erkannt werden, die bei einer Nutzen/Risiko-Abwägung mit in Betracht gezogen werden müssen.

Zusätzlich zur Chemotherapie sollte intensiv nach Strategien gesucht werden, mit denen die Immunabwehr gestärkt werden kann (zum Beispiel durch die Gabe von Interleukin-2). Die Erfahrung mit Langzeitüberlebenden und mit Personen aus Hochrisikogruppen, die sich trotz mehrfacher Virusexposition nicht infiziert haben, zeigen, daß das menschliche Immunsystem prinzipiell offenbar in der Lage ist, die HIV-Infektion zu kontrollieren.

Wahrscheinlich ist es sinnvoll, die akute Infektion mit HIV – innerhalb weniger Tage nach der Exposition und vor der Serokonversion – konsequent zu behandeln. So kann eventuell die zelluläre Abwehr (CD8 Zellen) geschützt werden. Wenn dieser Zeitpunkt verpaßt wurde, scheint Vieles dafür zu sprechen, eher etwas später mit der Dreifachtherapie zu beginnen.

FOLGERUNG DES AUTORS: Aufgrund theoretischer Überlegungen wird geraten, bei HIV-infizierten Patienten nicht zu frühzeitig mit einer Dreifachkombination zur antiretroviralen Therapie zu beginnen. Als geeignet zum Beginn der Chemotherapie wird ein Zeitpunkt angesehen, bei dem die Zahl der CD4-Zellen bei < 400/ μ l liegt und die Zahl der Viruskopien im Blut > 30.000/ml ist. Diese Empfehlungen sind allerdings nicht durch klinische Studien belegt.

LEVY, J.
Lancet 1998; 352: 982-983

Antiretrovirale Erhaltungstherapie bei HIV-infizierten Personen mit nicht nachweisbarer Viruslast

Eine antiretrovirale Kombinationstherapie aus reverse-Transkriptase-Hemmern und Protease-Inhibitoren führt bei HIV-infizierten Personen durch Besserung des zellulären Immunstatus und Reduktion der Viruslast zu einer geringeren Morbidität und Mortalität. Aufgrund eines langlebenden Reservoirs von HIV in latent infizierten Zellen ist eine lebenslängliche Behandlung unumgänglich. Dies beinhaltet Probleme wie hohe Kosten, Verträglichkeit der Kombinationstherapie sowie Arzneimittelinteraktionen. Ein Ausweg aus diesem Dilemma besteht möglicherweise darin, nach erfolgreicher Einleitungstherapie eine weniger intensive Erhaltungstherapie zu etablieren. Nachteilig könnte sein, daß damit einer erneuten Virusreplikation mit Entwicklung resistenter Virusmutanten Vorschub geleistet werden könnte.

In zwei randomisierten Studien bei HIV-infizierten Personen wurde dieser Frage nachgegangen. In der ersten Studie erhielten 509 Personen mit CD4-Zellen über 200/ μ l eine Kombination aus Indinavir (CRIXIVAN), Lamivudin (EPIVIR) und Zidovudin (RETROVIR) über 24 Wochen als offene Einleitungstherapie. Im zweiten Teil der Studie wurden die Patienten, bei denen eine Viruslast von weniger als 200 HIV RNA Kopien/ml vorlag, drei Erhaltungsregimen randomisiert, doppelblind zugeführt: Gruppe 1 Indinavir als Monotherapie, Gruppe 2 Zidovudin oder Stavudin (ZERIT) plus Lamivudin und Gruppe 3 die initiale Dreifachtherapie. Der primäre Endpunkt der Studie war virologisches Versagen, definiert als Anstieg der Viruslast über 200 Kopien/ml: Von den 316 randomisierten Patienten wurden 103 der Gruppe 1, 107 der Gruppe 2 und 106 der Gruppe 3 zugeordnet. Eine Interims-Analyse erfolgte drei Monate später. Es wurden 37 Ereignisse (wie Erkrankungsprogression oder opportunistische Infektionen) registriert. Aufgrund eines

signifikanten Unterschiedes mußte diese Studie vorzeitig abgebrochen werden. Bei jeweils 23% der Patienten der Gruppe 1 und 2, jedoch nur bei 4% der Gruppe 3 kam es zu einem virologischen Versagen, dieser Unterschied war für beide Gruppen signifikant. Hiervon waren besonders diejenigen Patienten betroffen, die bei Einleitung der Therapie eine höhere Viruslast bzw. eine langsamere Viruseliminierung aufwiesen. Auch der Nachweis von Resistenzmutationen gegen Zidovudin hatte einen hohen prädiktiven Aussagewert für den späteren Verlust der Virussuppression.

In einer zweiten randomisierten Studie aus Frankreich wurde der gleichen Fragestellung nachgegangen. 378 HIV-infizierte Personen, die keine antiretrovirale Therapie in den letzten drei Monaten erhalten hatten, wurden mit einer Kombinationstherapie aus Zidovudin, Lamivudin und Indinavir über drei Monate behandelt. 279 Patienten, bei denen nach zwei Monaten Einleitungstherapie die HIV-RNA Titer unter 500 Kopien/ml abgefallen waren, wurden in drei Gruppen randomisiert: Gruppe 1 erhielt Zidovudin und Lamivudin, Gruppe 2 Zidovudin und Indinavir sowie Gruppe 3 die ursprüngliche Dreifachtherapie. Primärer Endpunkt war der Anstieg der Viruslast über 500 Kopien/ml.

Signifikant mehr Patienten der Gruppen 1 und 2 erreichten den Endpunkt der Studie im Vergleich zur Gruppe 3 (Gruppe 1: 29/93, Gruppe 2: 21/94 versus 8/92). Die höhere Versagerate in den beiden Gruppen 1 und 2 mit der Zweifachtherapie zeigte sich auch in der Subgruppe an Patienten mit maximal reduzierter Viruslast (< 50 Kopien/ml) zum Zeitpunkt der Randomisierung.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In zwei randomisierten Studien an HIV-infizierten Personen wurde die virologische Effektivität einer weniger intensiven Erhaltungstherapie im Vergleich zu einer hochaktiven antiretroviralen Dreifachtherapie bestehend aus Zidovudin (RETROVIR), Lamivudin (EPIVIR) und Indinavir (CRIXIVAN) untersucht. Einschlusskriterium war jeweils ein initialer virologischer Therapieerfolg mit Reduktion der Viruslast unter die Nachweisgrenze. Es zeigte sich nicht nur eine signifikant höhere Rate an virologischem Versagen in den Gruppen mit weniger intensiver Erhaltungstherapie, sondern auch eine höhere Zahl von klinischem Therapieversagen im Vergleich zu der hochaktiven Dreifachkombination.

HAVLIR, D.V. et al.
N. Engl. J. Med. 1998; 339: 1261-1268

PIALOUX, G. et al.
N. Engl. J. Med. 1998; 339: 1269-1276

Opportunistische Infektionen während einer hochaktiven, anti-retroviralen Behandlung

Mit Einführung der hochaktiven anti-retroviralen Therapie hat sich die Prognose der HIV-infizierten Patienten deutlich gebessert. Im Einklang mit steigenden CD4-Lymphozytenwerten im Blut und einem Abfall der Viruslast konnten die Überlebenszeit verlängert, die Hospitalisierungsrate reduziert sowie die Inzidenz von opportunistischen Infektionen gesenkt werden. Die Bedeutung dieser Therapie für das Auftreten bzw. die Entwicklung von Infektionen durch opportunistische Erreger ist allerdings noch nicht geklärt. So konnte gezeigt werden, daß es trotz Besserung des Immunstatus unter einer solchen Kombinationstherapie zu reaktivierten Zytomegalievirusinfektionen kam.

In einer retrospektiven Analyse aus Frankreich an 486 HIV-infizierten Patienten wurde die Häufigkeit von opportunistischen Infektionen während einer Therapie untersucht, die aus einer Kombination aus zwei reverse-Transkriptase-Hemmern und einem Protease-Inhibitor bestand. 334 Patienten erhielten Indinavir (CRIXIVAN), 152 Ritonavir (NORVIR). Diese Therapie wurde bei CD4-Zellzahlen unter 100/ μ l, ab Juni 1996 unter 200/ μ l eingeleitet. Hauptpunkt der Studie war die Entwicklung einer AIDS-definierenden Infektion.

Insgesamt wurden 50 klinische Ereignisse bei 46 Patienten innerhalb eines mittleren Beobachtungszeitraumes von sechs Monaten registriert, 34 davon innerhalb der ersten zwei Monate nach Beginn der Therapie. 18 dieser Infektionen entwickelten sich trotz einer nachgewiesenen Reduktion der Viruslast von mindestens 1,5 log und einer Verdoppelung der CD4-Zellzahl. Es handelte sich um 11 CMV-Infektionen, 5 mykobakterielle Infektionen und jeweils eine Kryptokokkose bzw. Varizella-Zoster-Infektion.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei HIV-infizierten Patienten mit einem hohen Risiko, opportunistische Infektionen zu entwickeln, bewirkt die Einleitung einer hochaktiven antiretroviralen Therapie zumindest in den ersten zwei Monaten der Behandlung keine relevante Risikominimierung. Trotz einer eventuellen Besserung des Immunstatus bzw. der Viruslast sollte zumindest in den ersten zwei Monaten die empfohlene Prophylaxe gegen Infektionen durch *P. carinii*, Zytomegalieviren bzw. atypische Mykobakterien nicht verändert werden.

MICHELET, C. et al.
AIDS 1998; 12: 1815-1822

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

Bestellschein

Wenn Sie Abonnement unserer Zeitschrift werden möchten, so senden Sie bitte den anhängenden Bestellschein, den Sie innerhalb eines Monats schriftlich widerrufen können (Poststempel), an den Verlag „ZCT“, Eichenallee 36a, 14050 Berlin.
Liefere Sie mir vom

die „ZCT“ zum jährlichen Bezugspreis von DM 54,-, Studenten DM 40,-, Firmen, Behörden, Mehrfachleser DM 108,-

Vor- und Zuname

Straße, Haus-Nr., Wohnort

Unterschrift

Bitte schneiden Sie den Bestellschein aus und senden Sie ihn an die Redaktion der „ZCT“.

Kann die P.c.P.-Prophylaxe bei HIV-Patienten unter einer hochwirksamen antiretroviralen Therapie abgesetzt werden?

Die Pneumocystis carinii-Pneumonie (P.c.P.) ist unverändert die häufigste opportunistische Infektion bei AIDS-Patienten. Eine primäre P.c.P.-Prophylaxe wird empfohlen bei CD4-Zellen unter 200/ μ l, bei einer abgelaufenen oralen Candidiasis und bei ungeklärtem Fieber über mehr als zwei Wochen. In der vorliegenden Studie aus Utrecht wurde der wichtigen Frage nachgegangen, wie weit bei einem Anstieg der CD4-Zellzahl über einen Wert von 200 Zellen/ μ l unter einer hochwirksamen antiretroviralen Therapie (HAART) eine zuvor durchgeführte P.c.P.-Prophylaxe ohne das Risiko eines Rezidivs abgesetzt werden kann. 78 Patienten wurden in diese prospektive Studie eingeschlossen. 62 Patienten erhielten eine primäre P.c.P.-Prophylaxe und 16 Patienten eine

sekundäre Prävention. Im Mittel betrug die CD4-Zellen zum Zeitpunkt der Beendigung der P.c.P.-Prophylaxe 347 CD4-Zellen/ μ l und die HIV1-RNA war bei 61 Patienten nicht mehr nachweisbar. Der mittlere Zeitpunkt vom Beginn der hochwirksamen antiretroviralen Therapie und dem Absetzen der P.c.P.-Prophylaxe betrug etwa zehn Monate. Die 78 Patienten konnten ohne Prophylaxe im Mittel über etwa ein Jahr beobachtet werden. Keiner der Patienten entwickelte eine P.c.P.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Ergebnisse müssen noch durch kontrollierte prospektive Studien abgesichert werden. Dennoch kann offensichtlich eine P.c.P.-Prophylaxe ohne wesentliches Risiko eines Rezidivs bei Patienten unter einer HAART-Behandlung bei \bullet 200 CD4-Zellen/ μ l abgesetzt werden.

SCHNEIDER, M.M.E. et al.
Lancet 1999; 353: 201-203

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.