

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Mai/Juni 2002 – 23. Jahrg.

Übersicht

Antibiotika-assoziierte Diarrhö

„Eine 53-jährige Patientin klagt über wässrigen Durchfall und krampfartige Bauchschmerzen. Sie wird wegen einer eitrigen Bronchitis seit sieben Tagen mit Cefixim (CEPHORAL u. a.) behandelt. Was ist in dieser Situation zu tun, wie soll die Patientin behandelt werden?“

Diese Kasuistik wurde einem aktuellen Übersichtsartikel zur Antibiotika-assoziierten Diarrhö im „New England Journal of Medicine“ vorangestellt, in dem die vielfältigen Aspekte dieser bedeutsamen Komplikation einer Antibiotikatherapie beleuchtet wurden, und in dem versucht wurde, auf die angesprochenen Fragen eine umfassende Antwort zu geben.¹

Bekannterweise können praktisch alle antibiotisch wirksamen Substanzen eine Diarrhö verursachen, doch bestehen zum Teil erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit dieser unerwünschten Wirkung. Obwohl exakte Zahlenangaben nur schwer zu ermitteln sind, belegt die klinische Erfahrung die folgenden Verhältnisse: unter oraler antibiotischer Therapie tritt die Antibiotika-assoziierte Diarrhö relativ häufig nach Gabe von Cefixim (15-20%), Coamoxiclav (AUGMENTAN; 10-25%), Ampicillin plus Sulbactam (UNACID; 10-20%) oder Ampicillin (BINOTAL u. a.; 5-10%) auf. Auch eine Therapie mit Clindamycin (SOBELIN) verursacht häufig Diarrhöen. Eher selten ist diese unerwünschte Wirkung während der Behandlung mit Chinolonen, Makroliden oder Tetrazyklinen (2 bis 5%). Bei den parenteral zu verabreichenden Antibiotika ergibt sich eine ähnliche Einteilung. Selbst die Kurzzeitprophylaxe vor operativen Eingriffen mit parenteraler Antibiotikagabe kann zu Diarrhöen und sogar schwerer Kolitis führen.

Symptomatik

Die Symptomatik einer Antibiotika-assoziierten Diarrhö ist sehr variabel und reicht von einer harmlosen, unangenehmen Begleiterscheinung bis zur schweren Kolitis. Clostridium difficile ist nur in 10 bis 20% der Diarrhöen der ätiologische Keim, wird

aber bei der Mehrzahl der Kolitiden als Ursache nachgewiesen. Die diagnostische Aufgabe besteht darin, C. difficile als Ursache eindeutig zu identifizieren, da die durch diesen Erreger verursachten Diarrhöen einerseits besonders gravierend verlaufen, andererseits aber auch behandelbar sind. Unspezifische Hinweise auf Infektionen durch C. difficile bestehen in einer Leukozytose, Hypoalbuminämie aufgrund des Proteinverlusts durch die Enteropathie sowie von Leukozyten im Stuhl. Pseudomembranen im Kolon sind praktisch beweisend für C. difficile; die optimale Diagnose besteht jedoch im Nachweis der Toxine von C. difficile durch ELISA-

Assays. Obwohl der Toxinnachweis mit Hilfe von Gewebekulturen empfindlicher ist, werden aus Gründen der Praktikabilität die ELISA-Tests vorzugsweise angewandt. Mit falsch-negativen Ergebnissen muss aber in 10 bis 20% gerechnet werden. Die kommerziell erhältlichen Tests weisen entweder nur das Toxin A oder beide Toxine (A und B) nach. Diese Tests sind von Vorteil, denn 1 bis 2% der Fälle werden durch C. difficile-Stämme verursacht, die nur das Toxin B produzieren. Durch die Untersuchung von mehr als einer Stuhlprobe erhöht sich die diagnostische Sicherheit um 5 bis 10%, dieses Vorgehen verursacht aber auch höhere Kosten.

Inhalt

3/2002

Übersicht	Seite 17-18
– Antibiotika-assoziierte Diarrhö	
Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (45)	Seite 19
– Chronische Prostatitis	
Neueinführungen	Seite 18-20
– Moxifloxacin i.v.	
– Tenofovir	
Resistenzen	Seite 20-22
– A-Streptokokken und Erythromycin	
– Rifampicin bei AIDS und Tb	
– Pneumokokken und Levofloxacin	
– Linezolid / Vancomycin und Enterokokken	
Hepatitis C	Seite 22-23
– Interferon α und Ribavirin auch bei Rezidiven?	
– Kombinationstherapie wirklich erfolgreich?	
Gramnegative Infektionserreger	Seite 23
– Risikofaktoren bei gramnegativer Bakteriämie	
– Imipenem-resistente Pseudomonas-Stämme	
Leserbrief	Seite 23
– Ofloxacin bei älteren Patienten	
Harnwegsinfektionen	Seite 23-24
– Akute Zystitis – immer Antibiotika?	
Antibiotikaprophylaxe	Seite 24
– Resistenzen in der Darmflora	

Risikofaktoren

Neben der Behandlung mit einem Antibiotikum sind sowohl ein höheres Lebensalter als auch ein Krankenhausaufenthalt wesentliche Risikofaktoren für die *C. difficile*-Infektion. Stationär behandelte Patienten sind zu 20 bis 30 % mit dem Keim kolonisiert, wobei dieser Wert deutlich über jenem liegt, der bei Patienten außerhalb des Krankenhauses ermittelt wurde. Eine in Schweden durchgeführte Studie zeigte bereits vor einigen Jahren, dass ein Test auf *C. difficile*-Toxin bei Personen über 60 Jahren 20 bis 100 mal häufiger positiv ausfiel, als bei Personen in einem Lebensalter von 10 bis 20 Jahren.²

Therapie

Als Therapie der Wahl gilt heute die orale Gabe von dreimal täglich 500 mg oder viermal täglich 250 mg Metronidazol (CLONT u. a.) für 10 Tage oder – bei mangelhafter Verträglichkeit – die orale Gabe von Vancomycin (VANCOMYCIN LILLY ENTEROCAPS u. a.). Sollte die orale Therapie nicht möglich sein, kann Metronidazol auch intravenös verabreicht werden. Dagegen ist die intravenöse Gabe von Vancomycin unwirksam, weil auf diese Weise keine ausreichenden Konzentrationen des Antibiotikums im Kolon erreicht werden. Die Erfolgsquote liegt mit allen genannten Therapieformen bei 90 bis 97 %. Die Gabe von Peristaltik-hemmenden Medikamenten, wie zum Beispiel Loperamid (IMODIUM u. a.), ist kontraindiziert.

Ökonomische Aspekte

Auch unter ökonomischen Gesichtspunkten scheint es erforderlich, dieser iatrogenen Erkrankung mehr Aufmerksamkeit zu widmen. Berechnungen aus den USA zeigen, dass die Therapiekomplication bei einer Prävalenz von 0,7 % aller hospitalisierten Patienten dort jährlich mehr als eine Milliarde US-Dollar zusätzliche Kosten verursacht. Die finanziellen Aufwendungen wurden pro Fall einer Antibiotika-assoziierten Diarrhö mit etwa 4500 US \$ berechnet, was zu einer 50-prozentigen Steigerung der fallbezogenen Krankenhauskosten führte. Zu den wichtigsten Maßnahmen, die zu einer Senkung der Häufigkeit dieser Infektion führen könnten, gehören eine rational begründete Antibiotikatherapie, was vor allem bedeutet, Antibiotika nicht unnötigerweise einzusetzen.³

Maßnahmen zur Vermeidung

Die „Society for Hospital Epidemiology of America (SHEA)“ hat die folgenden Richtlinien zur Vermeidung von *C. difficile*-Infektionen in Krankenhäusern und Pflegeheimen erarbeitet und publiziert. Die Maßnahmen beziehen sich auf das medizinische und pflegerische Personal ebenso wie auf die Patienten und den Krankenhausbetrieb:

- Alle Mitarbeiter:
Häufiges Händewaschen mit Seife.
- Ärzte:
Gebrauch von Untersuchungshandschuhen bei jedem Patientenkontakt.
- Symptomatische Patienten:
Unterbringung in Einzelzimmern, insbesondere bei Stuhlinkontinenz.
- Sonstiges:
Fieberthermometer nicht rektal verwenden.
Restriktiver Umgang mit Antibiotika bei einer Häufung von Fällen.
Gründliche Reinigungsmaßnahmen aller Oberflächen mit sporizid wirkenden Desinfektionsmitteln.

ZUSAMMENFASSUNG: Die Antibiotika-assoziierten Diarrhöen stellen eine wichtige, potentielle Komplikation einer antibakteriellen Therapie dar. Sie werden häufiger durch β -Laktamantibiotika, als durch Makrolide oder Chinolone verursacht. Falls sich Toxine von *C. difficile* in Stuhlproben nachweisen lassen, ist eine Therapie mit Metronidazol (CLONT u. a.) angezeigt. Eine Reihe von hygienischen Maßnahmen werden empfohlen, um in Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen die Ausbreitung der *C. difficile*-assoziierten Diarrhöen zu reduzieren. Zu den wichtigsten vorbeugenden Maßnahmen gehört ein generell gut begründeter und wohl durchdachter Einsatz der Antibiotika im Sinne einer rationalen Therapie.

1. BARTLETT, J. G.
N. Engl. J. Med. 2002; 346:334-339
2. KARLSTROM, O. et al.
Clin. Infect. Dis. 1998; 26:141-145
3. KYNE, L. et al.
Clin. Inf. Dis. 2002; 34:346-353
4. GERDING, D.N. et al.
Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1995;16:459-477

Neueinführungen

Moxifloxacin – nun auch zur intravenösen Infusion

Vor etwa drei Jahren wurde in dieser Zeitschrift das neu eingeführte Moxifloxacin (AVALOX) zur oralen Therapie bakterieller Infektionen ausführlich beschrieben (vgl. ZCT 1999; 20:35-36 oder www.zct-berlin.de/Neueinführungen). Mittlerweile hat sich das Chinolon als gut verträgliches und wirksames Arzneimittel bewährt. Angesichts einer Zahl von mehr als 10 Millionen Patienten, die mit AVALOX in Tablettenform bis heute behandelt wurden, lässt sich auch feststellen, dass mit dem Medikament kein Risiko für sehr seltene unerwünschte Wirkungen verbunden ist, wie es bei einigen anderen Chinolonen nach der Markteinführung bekannt geworden ist.

Obwohl die Substanz praktisch vollständig aus dem Magen-Darmtrakt resorbiert wird, erschien die Entwicklung einer Zubereitung zur intravenösen Applikation wünschenswert. Diese Lücke wird durch die Einführung einer Infusionslösung (AVALOX 400 INFUSIONSLÖSUNG) geschlossen. Ohne Zweifel besteht ein Bedarf für die Infusionslösung, denn schwerstkranke Patienten weisen gelegentlich veränderte Resorptionsverhältnisse auf, neigen zum Erbrechen oder können aus anderen Gründen nicht oral behandelt werden.

Antibakterielle Aktivität

Da die antibakterielle Aktivität, die pharmakokinetischen Daten und die klinischen Erfahrungen mit Moxifloxacin bereits ausführlich dargestellt worden sind, soll hier nur kurz an die wesentlichen Eigenschaften erinnert werden. Moxifloxacin besitzt von allen verfügbaren Chinolonen die höchste Aktivität gegenüber Pneumokokken: sowohl Penicillin-sensible als auch Penicillin-resistente Stämme von *S. pneumoniae* werden durch Konzentrationen von 0,125 mg/l gehemmt. Darüberhinaus erfasst Moxifloxacin auch andere klinisch bedeutsame Erreger von Atemwegsinfektionen, einschließlich der sogenannten atypischen Erreger.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Am Ende einer einmaligen intravenösen Infusion über 60 Minuten wurden Spitzenkonzentrationen von 4,1 mg/l erreicht (zum Vergleich: 3,1 mg/l nach oraler Gabe). Die AUC-Werte, die nach oraler (35 mg/l x h) und intravenöser (39 mg/l x h) Gabe ermittelt wurden, unterscheiden sich aufgrund der guten Bioverfügbarkeit nur minimal. Zu den Vorteilen der Chinolone gehört ein relativ hohes scheinbares Verteilungsvolumen, es wurde für Moxifloxacin mit etwa 2 l/kg Körpergewicht berechnet.

Die Substanz wird nicht durch Monoxygenasen metabolisiert, sondern in Form von zwei Phase-II-Metaboliten ausgeschieden (als N-Sulfo-Metabolit und Glucuronid). Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 11 bis 12 Stunden, bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Kinetik nicht verändert und die Dosierung muss nicht reduziert werden; für Dialysepatienten liegen allerdings bisher keine Erfahrungen vor.

Indikationen, klinische Studien

Die Infusionslösung mit 400 mg Wirkstoff ist zur Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie zugelassen. Die empfohlene Infusionsdauer von 60 Minuten sollte nicht unterschritten werden. Bei entsprechender klinischer Situation kann die Behandlung mit der Tablettenzubereitung fortgeführt werden. In zwei umfangreichen klinischen Studien, von denen eine doppelblind durchgeführt wurde, ist die Wirksamkeit der Sequentialtherapie mit einer einmal

täglichen Gabe belegt worden. Die klinischen Erfolgsraten lagen in beiden Studien bei 85 % der behandelten Patienten; die Beurteilung erfolgte bis zu vier Wochen nach der Behandlung. Als Vergleichssubstanzen dienten andere Chinolone [Levofloxacin (TAVANIC) bzw. Trovafloxacin (nicht mehr im Handel) oder Coamoxiclav (AUGMENTAN), das je nach klinischer Situation mit oder ohne zusätzliches Makrolid gegeben wurde. Während die Rate des klinischen Erfolgs bei den mit anderen Chinolonen behandelten Patienten keinen Unterschied zum Erfolg bei den Moxifloxacin-behandelten Patienten aufwies, war die Behandlung mit Coamoxiclav statistisch signifikant weniger wirksam (74 % Erfolg).

Verträglichkeit, Kontraindikationen

Die Sequentialtherapie mit AVALOX war ähnlich gut verträglich, wie die ausschließlich orale Behandlung mit dem Präparat. Am häufigsten traten leichte gastrointestinale Störungen auf. Moxifloxacin und andere Chinolone können – ähnlich wie zahlreiche andere Medikamente aus anderen Wirkstoffgruppen – Dosis- bzw. konzentrationsabhängig zu einer QT-Verlängerung führen. Unter therapeutischen Bedingungen ist dieser Effekt minimal und stellt kein Risiko dar. Eine gleichzeitige Anwendung mit anderen Medikamenten, die ein Potential zur QT-Intervall-Verlängerung aufweisen, sollte nicht erfolgen. Desweiteren ist es sinnvoll Moxifloxacin nicht bei Patienten mit angeborenen Störungen der kardialen Reizleitung, bei Patienten mit Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie), bei Bradykardie oder anderen schweren kardialen Erkrankungen anzuwenden. Ähnliche Einschränkungen gelten auch für andere Chinolone.

ZUSAMMENFASSUNG: Die Einführung von Moxifloxacin zur Infusion (AVALOX 400 INFUSIONSLÖSUNG) stellt eine sinnvolle Bereicherung der Möglichkeiten zur Therapie schwerkranker Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie dar, da es im Vergleich zu allen anderen Chinolonen die höchste Aktivität gegen Pneumokokken aufweist. Die Verträglichkeit entspricht der der oralen Zubereitungsform, die in den vergangenen Jahren bereits bei mehr als 10 Millionen Patienten angewandt worden ist.

1. www.aveloxusa.com
AVELOX US Full prescribing Information, 2001

Diesen und andere „Neueinführungsartikel“ der ZCT können Sie auch über unsere Seite im Internet unter www.zct-berlin.de abrufen.

Sie können dort auch direkte Verbindungen zu den meisten der von uns zitierten Originalarbeiten herstellen.

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (45)

Chronische Prostatitis

Kasuistik: Ein 60 Jahre alter Patient erscheint in der Praxis und klagt über seit mehreren Tagen bestehende Schmerzen beim Wasserlassen, Rückenschmerzen, Druck im Dammbereich, gelegentlichen Harnverhalt und postejakulatorische Schmerzen. Diese Symptomatik sei in den letzten zwei Jahren häufiger aufgetreten und es seien wiederholt Bakterien im Urin nachgewiesen worden.

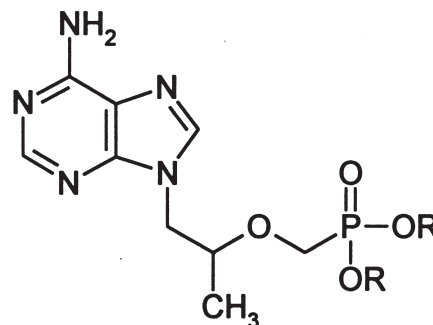
Diagnostik: Bei der körperlichen Untersuchung wird kein pathologischer Befund erhoben. Herzfrequenz und Körpertemperatur sind normal, und auch die Nierenlager sind nicht klopf- oder druckempfindlich. Bei der rektalen Untersuchung ist die Prostata mäßig vergrößert und druckdolent. Wegen des Verdachtes auf eine Prostatitis werden bei voller Blase zunächst die ersten 10 ml Urin, danach 10 ml eines Mittelstrahlurins sowie das Prostataexprimat gewonnen. In der mikroskopischen Untersuchung der ersten Urinprobe und auch des Prostatasekretes werden vermehrt Granulozyten und Bakterien nachgewiesen. Bakteriologisch wachsen in diesen beiden Urin- bzw. Sekretproben E. coli in einer Keimzahl von 10^7 /ml. Die Resistenzbestimmung ergibt Unempfindlichkeit dieses Keimes gegenüber Cotrimoxazol (diverse Handelsnamen) sowie Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.).

Pathogenese: Eine chronische bakterielle Infektion der Prostata ist eine relativ seltene Urogenitalinfektion. Nicht selten bestehen weitere chronische anatomische oder funktionelle Störungen in den ableitenden Harnwegen. Bei Männern mit häufig rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollte allerdings ätiologisch unbedingt an das Vorliegen einer chronischen Prostatitis gedacht werden.

Therapie: Die häufig isolierten Erreger bei der chronischen Prostatitis sind Enterobakterien, Pseudomonas aeruginosa und Enterokokken. Die Bedeutung von Staphylococcus saprophyticus ist umstritten. In der Resistenzlage des bei diesem Patienten nachgewiesenen E. coli wird eine antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) in einer täglichen Dosis von 2 x 500 mg eingeleitet. Die Dauer der Therapie einer chronischen Prostatitis sollte mindestens vier Wochen betragen, bei ausgeprägtem Krankheitsbild und häufigen Rezidiven muss bis zu 16 Wochen behandelt werden. Neigen die Patienten auch nach längerer antibiotischer Behandlung zu häufigen Rezidiven, sollte eine Suppressionsbehandlung, z. B. mit Cotrimoxazol (diverse Handelsnamen) in einer Dosis von 1 Forte Tablette täglich oder Nitrofurantoin (FURADANTIN u. a.) 100 mg 1-2 Tabletten täglich vorgenommen werden.

Tenofovir – das erste Nukleotid-Analogon zur antiretroviralen Therapie

Mehr als ein Dutzend verschiedener Wirkstoffe stehen zur Therapie der HIV-Infektion zur Verfügung; sie können in drei Gruppen eingeteilt werden (siehe Übersichtstabellen www.zct-berlin.de). Da die Erreger rasch Resistenz gegen die eingesetzten Chemotherapeutika entwickeln, besteht trotz des großen Angebots durchaus ein Bedarf für weitere antiretroviral wirksame Medikamente.



R = $(\text{CH}_3)_2\text{CH-O-CO-O-CH}_2$
Isopropoxycarbonyloxymethyl

Tenofovir

Mit Tenofovir (VIREAD) wird erstmals ein Präparat aus einer neuen Wirkstoffgruppe eingeführt, die als Nukleotid-Analoga bezeichnet werden. Im Gegensatz zu den Nukleosid-Analoga besitzen die Nukleotide bereits eine Phosphatgruppe im Molekül, und die bei Nukleosiden notwendige Umwandlung in ein Monophosphat entfällt. Es ist bemerkenswert, dass Tenofovir sich nur minimal von einer Vorläufersubstanz unterscheidet (Adefovir), die wegen nephrotoxischer Wirkungen von der FDA nicht zugelassen worden ist.¹

Antivirale Wirkung, Resistenz

Nach Umwandlung in ein Triphosphat wirkt Tenofovir als Hemmstoff der reversen Transkriptase aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit mit dem physiologischen Substrat Deoxyadenosin-Triphosphat; nach Einbau in die DNS verursacht es einen Kettenabbruch. Da die Umwandlung der Nukleoside in die entsprechenden Monophosphate durch Kinasen mit relativ geringer Aktivität erfolgt, kann es als Vorteil angesehen werden, dass Tenofovir bereits eine Phosphatgruppe aufweist. Unter den Nukleosiden besteht eine partielle Kreuzresistenz, diese schließt bei den meisten

Isolaten Tenofovir zwar nicht ein, doch wurden auch Viren nachgewiesen, die gegen diese Substanz resistent waren (sog. K65R-Mutanten).^{1,2}

Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Wirkstoff liegt in den Tabletten als Fumarat des Disoproxilesters vor, aus dem bei der Resorption aus dem Magen-Darmtrakt der eigentliche Wirkstoff freigesetzt wird. Die Bioverfügbarkeit beträgt bei nüchternen Einnahme einer Tablette mit 300 mg Wirkstoff nur etwa 25 %, ist jedoch deutlich erhöht, wenn das Arzneimittel zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen wird. Unter diesen Bedingungen liegt die maximale Plasmakonzentration bei 326 ng/ml und die AUC-Werte wurden mit etwa 3300 ng/ml x h bestimmt. Die Bindung an Plasmaeiweiß ist sehr gering, das Verteilungsvolumen wurde mit 1,2 l/kg berechnet. Die Halbwertszeit der Elimination aus dem intrazellulären Kompartiment liegt bei über 30 Stunden und ermöglicht die einmal tägliche Gabe. Die Substanz wird ganz überwiegend unverändert renal eliminiert. Informationen über die Ausscheidung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion lagen bei der Markteinführung noch nicht vor.

Wirksamkeit

Die Ergebnisse der bisher veröffentlichten klinischen Studien sind vielversprechend. In einer doppelblind durchgeführten sogenannten Intensivierungsstudie wurde entweder Tenofovir oder Placebo zusätzlich zur konventionellen Kombinationstherapie (HAART) gegeben. Die Patienten waren im Durchschnitt bereits mehr als fünf Jahre behandelt worden, und 94 % der Virusisolate wiesen zu Beginn der Studie Mutationen in Assoziation mit nukleosidischen Hemmstoffen der reversen Transkriptase auf. Auch gegen andere antiretrovirale wirksame Therapeutika bestanden in einem hohen Prozentsatz Resistenzmutationen. In dieser Studie konnte die Zahl der Viren um 0,6 log Kopien/ml unter Tenofovir, jedoch nur um 0,03 log Kopien/ml in der Placebo-Gruppe gesenkt werden.²

Unerwünschte Wirkungen, Interaktionen

Nebenwirkungsbedingte Studienabbrüche waren unter Tenofovir nicht häufiger als unter Placebo. Am häufigsten trat Übelkeit auf. Tierexperimentell wurde bei Dosierungen, die über den therapeutischen Dosen lagen, bei mehreren Spezies eine reduzierte Mineralisierung der Knochen beobachtet. Auch Hinweise auf ein nephrotoxisches Potential stammten aus Tierversuchen. Aus der klinischen Anwendung ergab sich bisher kein Anhalt für Osteomalazie oder andere wesentliche toxische Wirkungen bei therapeutischer Dosierung, doch ist eine erhöhte Wachsamkeit angezeigt.

Tenofovir ist kein Substrat für die Monooxygenase CYP3A4, trotzdem kommt es

zu Interaktionen mit anderen antiretrovirale wirksamen Substanzen. So führte z. B. die gleichzeitige Gabe von Lopinavir/Ritonavir (KALETRA) zu einem Anstieg der Tenofovir-Konzentrationen um 12 bis 53 % bei einer Gruppe von 29 Probanden. Andererseits wird die Plasmakonzentration von Didanosin (VIDEX) bei gleichzeitiger Gabe um 11 bis 48 % erhöht, der Mechanismus dieser Interaktion ist nicht bekannt. Die Vielfalt und die erhebliche individuelle Variabilität der möglichen Interaktionen muss angesichts der vorliegenden klinischen Daten auch bei der antiretroviralen Therapie mit Tenofovir beachtet werden.²

ZUSAMMENFASSUNG: Tenofovir (VI-READ) erweitert die Optionen der antiretroviralen Kombinationstherapie. Aufgrund eines etwas anderen Wirkmechanismus ist die Substanz überwiegend auch gegen Viren mit Resistenz gegen Nukleosid-Analoga aktiv. Die ersten klinischen Erfahrungen sind positiv, weitere Studienergebnisse müssen jedoch abgewartet werden, um den Stellenwert des neuen Arzneimittels im Rahmen des breiten antiretroviralen Angebots genauer definieren zu können.

1. VIREAD, Full prescribing Information. Gilead 2001

2. HARRIGAN, P. R. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46: 1067-1072

Resistenzen

Erythromycin-Resistenz von A-Streptokokken bei nordamerikanischen Schulkindern

Streptokokken der Gruppe A sind die häufigsten und bedeutsamsten Erreger der bakteriellen Pharyngotonsillitis bei Kindern und Erwachsenen. Penicillin V (diverse Präparate) ist unverändert das Mittel der Wahl für diese Infektion. Erythromycin (ERYTHROCIN u. a.) und seine Derivate werden prinzipiell nur bei Patienten mit einer Penicillin-Allergie empfohlen. Allerdings ist es durch die Möglichkeit der einmal täglichen Dosierung und der kurzzeitigen Therapie über drei bis fünf Tage mit Azithromycin (ZITHROMAX) zu einer deutlichen Zunahme der Makrolid-Therapie bei der Tonsillopharyngitis gekommen. In einer Longitudinalstudie bei insgesamt 285 Schulkindern im Lebensalter zwischen fünf und 13 Jahren wurde seit 1998 die Resistenz-Entwicklung von A-Streptokokken in den USA überwacht. Von Oktober 2000 bis zum Mai 2001 wurden bei 100 Kindern insgesamt 1794 Rachenabstriche gewonnen, von denen 318 Kulturen (18%) von 60 Kindern A-Streptokokken positiv waren. 153 (48 %) dieser 318 Isolate wiesen eine Resistenz gegenüber Erythromycin auf (MHK 90: 32 mg/l). Sämtliche Isolate waren sensibel gegenüber Clindamycin (SOBELIN u. a.). Mindestens ein Erythromycin-resistenter Stamm wurde von 46

der untersuchten 60 Kinder (77 %) isoliert. Die ersten Erythromycin-resistenten Isolate wurden im Januar 2001 angezüchtet, bis zu diesem Zeitpunkt waren bei den Überwachungskulturen seit Oktober 1998 keine resistenten Keime isoliert worden. Die klinischen Verläufe und Symptome von Infektionen mit Erythromycin-resistenten Keimen waren nicht unterschiedlich zu Infektionen mit sensiblen Erregern. Weiterführende biochemische und mikrobiologische Untersuchungen ergaben, dass es sich bei den resistenten Stämmen um einen einzigen Klon handelte; in PCR-Untersuchungen wurde das Resistenzgen *mefA* nachgewiesen. Eine zusätzliche Analyse von 100 unausgewählten A-Streptokokken von April bis Juni 2001 aus den Eingängen des gleichen mikrobiologischen Labors erbrachte ebenfalls eine hohe Resistenzrate von 38 % gegenüber Erythromycin.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer Longitudinalstudie bei Schulkindern in Pittsburgh, USA, wurden erstmals im Januar 2001 resistente A-Streptokokken gegenüber Erythromycin (diverse Handelsnamen) nachgewiesen. Es handelte sich offensichtlich um einen klonalen Ausbruch mit schneller und umfangreicher Ausbreitung innerhalb der Schülerschaft. Die Autoren fordern auf der Basis ihrer Befunde, dass Makrolid-Antibiotika nicht routinemäßig zur Behandlung von Tonsillopharyngitiden ausgelöst durch A-Streptokokken eingesetzt werden sollten.

MARTIN, J. M. et al. N. Engl. J. Med. 2002; 346: 1200-1206

Rifampicin: Resistenzentwicklung bei Patienten mit AIDS und Tuberkulose

Antituberkulotika aus der Gruppe der Rifamycine [Rifampicin (RIFA u. a.), Rifabutin (MYCOBUTIN), Rifapentin (in Deutschland nicht im Handel)] sind Hauptbestandteil bei der Behandlung der aktiven Tuberkulose. Interaktionen zwischen Rifamycinen und Proteaseinhibitoren bei Patienten mit AIDS und Tuberkulose komplizieren die Therapie.

Das amerikanische CDC (Centers for Disease Control and Prevention) empfiehlt bei der intermittierenden zweimal wöchentlichen Therapie die Gabe von Rifabutin anstelle von Rifampicin, da die Verträglichkeit unter der gleichzeitigen Behandlung mit Proteaseinhibitoren besser ist. Diese Therapieoption wurde bis jetzt noch nicht im Rahmen von Studien untersucht, so dass das CDC eine klinische Studie initiierte. Diese Studie wurde jedoch gestoppt, nachdem fünf Patienten unter der Therapie eine Rifamycinresistenz entwickelten. Auffällig war, dass diese Patienten bei Diagnosestellung der Tuberkulose sehr niedrige CD4-Zellen (< 60/mm³) aufwiesen. Bei vier Patienten trat die Resistenzentwicklung während der Initialphase der antituberku-

lösen Therapie auf (innerhalb der ersten zwei Monate).

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass bei der einmal wöchentlichen Gabe von Rifapentin und Isoniazid bzw. der zweimal wöchentlichen Gabe von Rifampicin plus Isoniazid häufiger eine Rifamycin-resistenz auftrat. Unklar ist dabei, ob das Risiko, eine Rifamycinresistenz zu entwickeln, größer ist unter Rifabutin oder Rifampicin. Allen diesen Studien ist jedoch gemeinsam, dass die Patienten, die eine Resistenz entwickelten, sehr niedrige CD4-Zellzahlen bei Diagnosestellung hatten.

Auf Grund dieser Ergebnisse empfiehlt das CDC bei Patienten mit AIDS und Tuberkulose bei einer CD4-Zellzahl von unter $100/\text{mm}^3$ keine intermittierende Medikamentengabe (d. h. ein- oder zweimal wöchentlich). Diese Patienten sollen während der Initialphase täglich die antituberkulotische Medikation erhalten und während der Stabilisierungsphase mindestens dreimal wöchentlich, besser täglich und zwar unter Aufsicht (direct observed therapy, DOT).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Patienten mit AIDS und Tuberkulose mit einer CD4-Zellzahl von unter $100/\text{mm}^3$ sollten eine antituberkulotische Therapie mit Rifampicin (RIFA u. a.) oder Rifabutin (MYCOBUTIN) mindestens dreimal wöchentlich, besser täglich erhalten, um einer Resistenzentwicklung vorzubeugen.

CDC
MMWR 2002; 51: 214-215

Levofloxacin-resistente Pneumokokken

Das zunehmende Auftreten von β -Laktam- und Makrolid-resistenten Streptococcus pneumoniae-Stämmen hat hinsichtlich der empirischen antibiotischen Therapie bei der ambulant erworbenen Pneumonie zu einer veränderten Verschreibungspraxis geführt. Aus diesem Grund kommen vermehrt Fluorchinolone mit verbesserter Aktivität gegen Pneumokokken wie Levofloxacin (TAVANIC), Moxifloxacin (AVALOX) oder Gatifloxacin (BONOQ) zum Einsatz. Für diese Substanzen liegen jedoch bei der Monotherapie verglichen mit den schon lange eingesetzten Makroliden oder β -Laktam-Antibiotika deutlich weniger Erfahrungen vor.

Jetzt sind vier Fälle beschrieben worden, bei denen Patienten mit einer Pneumokokken-Pneumonie unter Therapie eine Levofloxacin-Resistenz entwickelten. Die vier Frauen waren zwischen 37 und 80 Jahre alt. Zwei von ihnen wurden noch nie mit Fluorchinolonen vorbehandelt, zu Beginn der Therapie waren die Pneumokokken Levofloxacin-sensibel, die orale Dosis von Levofloxacin betrug 500 mg einmal täglich. In diesen beiden Fällen muss von einer

primären Resistenzentwicklung ausgegangen werden. Die anderen beiden Patientinnen waren sechs bzw. acht Tage mit Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) 500 mg zweimal täglich vorbehandelt worden. Es erfolgte dann die Umstellung auf die einmal tägliche orale Gabe von 500 mg Levofloxacin. Bei diesen beiden Fällen scheint die Vorbehandlung mit Ciprofloxacin die Resistenzentwicklung gefördert zu haben.

Die für die Resistenzentwicklung verantwortliche Mutation lag in den parC und gyrA Genen, die die Topoisomerase-Enzyme kodieren. Diese Mutationen treten mit einer Häufigkeit von $1:10^6$ bis $1:10^9$ auf. Fast alle Levofloxacin-resistenten Isolate zeigten eine Kreuzresistenz bzw. nur eine intermediäre Empfindlichkeit für Moxifloxacin und Gatifloxacin.

Bei allen vier Patienten war auffällig, dass die AUC: MIC Ratio als Indikator für eine erfolgreiche bakterielle Eradikation deutlich unter dem Richtwert von >30 lag (nämlich <6 bzw. <3), so dass in den vorliegenden Fällen von einer zu niedrigen Dosierung ($1 \times 500\text{mg}$) ausgegangen werden muss.

Da die Fluorchinolon-Resistenz bei Pneumokokken in vielen Ländern noch sehr niedrig ist, werden routinemäßig keine Resistenztestungen durchgeführt. Auf Grund der vorliegenden Daten sollte in diesem Punkt ein Umdenken erfolgen. Wegen der häufig bestehenden Kreuzresistenzen sollte die Umstellung auf ein anderes Fluorchinolon nur nach Resistenztestung erfolgen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine routinemäßige Testung von S. pneumoniae hinsichtlich der Empfindlichkeit auf Fluorchinolone sollte gefordert werden. Nur so kann man Patienten mit resistenten Erregern rechtzeitig erkennen bzw. eine Resistenzentwicklung unter der Therapie dokumentieren.

DAVIDSON, R. et al.
N. Engl. J. Med. 2002; 346: 747-750

β -Laktamantibiotika und das Auftreten von resistenten Pneumokokken im Kindesalter

Die weltweite Zunahme von resistenten Pneumokokken ist ein großes Problem. Ein wichtiger Faktor hinsichtlich der zunehmenden Resistenzentwicklung ist die häufige Verschreibung von Antibiotika im Kindesalter. Im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie über zwei Jahre mit insgesamt 461 Kindern unter vier Jahren sollte der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von resistenten Pneumokokken und dem Antibiotikaverbrauch untersucht werden. Dazu wurden alle sechs Monate Nasenabstriche durchgeführt sowie antibiotische Behandlungen dokumentiert. Insgesamt zeigten sich während des Unter-

suchungszeitraumes 631 positive Pneumokokkenisolate. 52,9% (334) dieser Isolate waren resistent gegen zumindest eins der sechs getesteten Antibiotika (Penicillin, Erythromycin, Co-trimoxazol, Tetrazyklin, Chloramphenicol, Cefotaxim); 18,9% (119) der Isolate waren gegen zwei oder mehr der getesteten Antibiotika resistent, fünf Isolate sogar gegen alle sechs Testsubstanzen.

14,9% der Isolate wiesen eine Resistenz gegen Penicillin auf. Das Auftreten penicillin-resistenter Pneumokokken war signifikant assoziiert mit dem Gebrauch von β -Laktamantibiotika (Penicillin oder Cephalosporin) innerhalb der letzten zwei Monate vor Durchführung des Nasenabstriches (Odds Ratio 2,03). Die Ratio stieg sogar auf 4,67 bei Kindern, die sowohl Penicillin als auch Cephalosporine erhielten.

Der Prozentsatz von penicillinresistenten Pneumokokken war zahlenmäßig ähnlich bei Kindern ohne antibiotische Therapie und bei Kindern, die maximal sieben Tage mit β -Laktamantibiotika behandelt wurden (12% versus 11%). Dieser Prozentsatz stieg jedoch signifikant auf 26% an, wenn die Kinder länger als 14 Tage β -Laktamantibiotika erhalten hatten. Mit Hilfe eines Regressionsmodells konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von penicillinresistenten Pneumokokken mit jedem zusätzlichen Tag antibiotischer Therapie innerhalb der sechs Monate vor dem Nasenabstrich täglich um 4% anstieg.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Reduktion der β -Laktamantibiotikatherapie im frühen Kindesalter würde rasch zu einer Abnahme von penicillinresistenten Pneumokokken führen.

NASRIN, D. et al
Brit. Med. J. 2002; 324: 28-30

Linezolid- und Vancomycin-resistente Stämme von Enterococcus faecium

Vancomycin (VANCOMYCIN CP u. a.)-resistente Enterokokken haben sich in den letzten Jahren in den USA zu einem der bedeutsamsten nosokomialen Erreger entwickelt.

Um das Auftreten von Vancomycin-resistenten Enterokokken zu dokumentieren, wurden seit Oktober 1995 zweimal wöchentlich rektale Abstriche bei erwachsenen Patienten nach Leber-, Nieren- oder Pankreastretransplantation in der Mayo Klinik in Rochester durchgeführt. Bis jetzt wurden bei sieben Patienten Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY)- und Linezolid (ZYV-OXID)-resistente Enterococcus faecium isoliert. Alle Isolate hatten eine G2576T-Mutation in der 23 S-ribosomalen DNA. Auf Quinupristin-Dalfopristin (SYNERCID) und die in Prüfung befindlichen Substanzen Oritavancin und Tigecyclin waren die Isolate sensibel.

Zuerst wurde dieser multiresistente Keim bei einem Leber-transplantierten Patienten gefunden, der als Komplikation eine Leberarterienthrombose erlitt. Wegen einer intra-abdominellen Infektion mit Vancomycin-resistenten Enterokokken wurde er mit Linezolid behandelt. Dieser Stamm wurde dann nosokomial auf sechs weitere Patienten übertragen. Keiner dieser sechs anderen Patienten hatte eine Linezolid- oder Vancomycin-resistente Enterokokkeninfektion oder wurde anamnestisch mit Linezolid behandelt. Fünf dieser sechs Patienten wurden auf derselben Station mit den für transplantierte Patienten üblichen Isolierungsmaßnahmen (Einzelzimmer, Tragen von Handschuhen) wie der Indexpatient versorgt. Nachdem beim Indexpatienten eine Infektion mit Vancomycin-resistenten Enterokokken bekannt wurde, wurden die Hygienemaßnahmen auf das Tragen von Überkitteln ausgeweitet.

Als Ursache für die Entwicklung von Linezolid- und Vancomycin-resistenten Stämmen von *Enterococcus faecium* ist der Selektionsdruck anzusehen. Das viel größere Problem stellt jedoch die Gefahr der nosokomialen, klonalen Ausbreitung der multiresistenten Erreger dar.

Bei Nachweis von Vancomycin-resistenten Enterokokken sollte in jedem Fall die Empfindlichkeit von Linezolid getestet werden. Weiterhin ist die Entwicklung neuer Antibiotika nötig, die auch bei Vancomycin- und Linezolid-resistenten Enterokokken wirksam sind.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Vancomycin (VANCOMYCIN CP u. a.)-resistente Enterokokken sind schon seit längerem ein Problem, jetzt treten vereinzelt auch Linezolid (ZYVOXID)-resistente Stämme auf. Wichtig ist es, durch gezielte Hygienemaßnahmen eine nosokomiale Ausbreitung zu verhindern. Die Entwicklung neuerer Antibiotika, die auch bei diesen Resistenzmustern wirksam sind, ist dringend erforderlich.

HERRERO, I. A. et al.
N. Engl. J. Med. 2002, 346: 867-869

Hepatitis

Chronische Hepatitis C: Kombination von Interferon- α und Ribavirin auch bei Rückfällen oder Therapieversagern?

In den industrialisierten Ländern ist die Hepatitis C in 40 % der Fälle Ursache für eine Leberzirrhose im Endstadium, bzw. in 60 % ursächlich für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinomes anzusehen. Dabei ist bis heute der Verlauf dieser Erkrankung nicht vollständig geklärt. Eine Therapieindikation bei chronischer Hepatitis C (HCV-RNA obligat positiv) besteht

bei erhöhten Transaminasen und Hinweisen auf entzündliche Aktivität in der Histologie und insbesondere bei jüngeren (< 60 Jahren) Patienten (vgl. ZCT 2001; 22: 25-27). Therapie der Wahl ist heute bei nicht vorbehandelten Patienten die Kombination von Interferon- α -2a (ROFERON) und dem Nukleosidanalogon Ribavirin (REBETOL). Über die optimale Therapie bei Patienten mit Rückfällen oder Therapieversagern herrscht noch Unklarheit. In einer systematischen Übersicht wurden randomisierte Studien hinsichtlich des therapeutischen Nutzens sowie der Sicherheit einer Interferon- α Therapie mit und ohne Kombination mit Ribavirin ausgewertet. Die Patienten wurden in drei Gruppen unterteilt: Patienten ohne frühere Interferontherapie, Patienten mit Rückfällen nach zuerst erfolgreicher Interferontherapie oder Therapieversager. Es wurden 48 Studien mit insgesamt 6585 Patienten in dieser Übersicht einbezogen. Die Auswertung erfolgte primär hinsichtlich des virologischen Erfolges (Beseitigung von HCV-RNA) sowie der Morbidität und Mortalität. Sekundäre Auswertungskriterien waren das laborchemische Ansprechen, der histologische Aktivitätsindex, die Lebensqualität und das Auftreten von Nebenwirkungen.

Es zeigte sich, dass die Kombinationstherapie von Interferon- α mit Ribavirin in allen drei Patientengruppen der alleinigen Gabe von Interferon- α im Hinblick auf den virologischen, histologischen und laborchemischen Erfolg überlegen war. Die Kombinationstherapie wurde jedoch auch signifikant häufiger abgebrochen bzw. die Dosis reduziert. Des Weiteren profitierten Patienten mit dem Genotyp 1 deutlich mehr von der Kombinationstherapie als Patienten mit anderen Genotypen. Patienten mit einer Leberzirrhose dagegen hatten einen geringeren positiven Effekt. Ein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen dem virologischen Erfolg und der Therapiedauer, was vermuten lässt, dass der Erfolg der Kombinationstherapie mit längerer Therapiedauer weiter ansteigt. Aufgrund der zu kurzen Dauer der Studien ließen sich keine Aussagen treffen hinsichtlich der Hepatitis C bedingten Morbidität oder der Mortalität.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Kombinationsbehandlung mit Interferon- α (ROFERON) und Ribavirin (REBETOL) führt zu einem signifikant besseren Therapieeffekt hinsichtlich des virologischen, laborchemischen und histologischen Ergebnisses bei Patienten mit chronischer Hepatitis C unabhängig von vorherigen Therapien. Die Kombinationsbehandlung sollte deshalb auch bei Patienten mit Rückfällen oder Therapieversagern in Betracht gezogen werden.

KJAERGARD, L. et al.
Brit. Med. J. 2001; 323: 1151-1155

Hepatitis C-Therapie wenig erfolgreich

Die Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) hat sich als ein bedeutsames gesundheitliches Problem herausgestellt. In den USA wird von etwa vier Millionen infizierten Personen ausgegangen und etwa achttausend bis zehntausend Personen versterben an den hepatischen Folgeerkrankungen dieser Infektion jährlich. Das zentrale Gesundheitszentrum der USA (CDC) schätzt, dass die Todesrate der HCV-Infektion innerhalb der nächsten acht bis zehn Jahre die von HIV-infizierten Patienten übersteigen dürfte. Die moderne Behandlung einer HCV-Infektion besteht in der kombinierten Gabe von Interferon α (ROFERON u. a.) mit Ribavirin (REBETOL; siehe ZCT 2001; 22: 25-27), aus der sich eine Erfolgsquote zwischen 30 und 50 % normalerweise erwarten lässt. Allerdings sind diese günstigen Ergebnisse offensichtlich in Therapiestudien an sorgfältig ausgewählten Patienten erreicht worden, nach Expertenmeinungen dürfte bei unausgewählten Patienten diese Erfolgsquote nicht zu erzielen sein.

Diese Auffassung wird durch die vorliegende Studie aus einem Zentrum für Lebererkrankungen in Cleveland, Ohio, weitgehend bestätigt. In einem Zeitraum von Januar 1998 bis zum November 1999 wurden dort insgesamt 327 Patienten mit einem positiven Antikörpernachweis gegenüber HCV untersucht. Nur 83 Patienten (28 %) dieser umfangreichen Gruppe wurden letztlich behandelt. Ausgeschlossen wurden 34 Patienten (10 %) mit nicht nachweisbarer HCV RNA. Mehr als 70 % der Patienten wurden aus folgenden Gründen nicht behandelt: in 37 % der Patienten bestand keine ausreichende Mitarbeit bezüglich der Untersuchung und der notwendigen therapeutischen Unterweisung, in weiteren 34 % existierten medizinische Kontraindikationen gegen eine Interferon-Therapie, zumeist psychiatrische Erkrankungen, in 13 % bestand ein kontinuierlicher Drogen- oder Alkoholmißbrauch, in 11 % lehnten die Patienten wegen der befürchteten Unverträglichkeitsreaktionen oder anderer sozialer Probleme die Behandlung ab und 5 % der Patienten hatten normale Leberenzyme, so dass hier nach den Therapierichtlinien keine Behandlung indiziert war. Von den 83 Patienten (28 %), die eine Behandlung mit Interferon bzw. Interferon plus Ribavirin erhielten, wiesen nur 11 (13 %) einen kompletten virologischen Erfolg auf (definiert als nicht nachweisbare HCV RNA sechs Monate nach Therapie-Abschluss). Bezogen auf die Gesamtgruppe von 293 Patienten mit einem positiven HCV RNA-Test betrug die abschließende virale Erfolgsquote nur vier Prozent. Die Autoren betonen, dass trotz der hohen Patientenzahl (72 %) ohne ausreichende Krankenversicherung nur in einem Fall finanzielle Probleme die Behandlung nicht ermöglicht hätte.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine erstaunlich geringe Zahl von Patienten mit HCV-Infektionen kann letztlich einer wirksamen antiviralen Therapie mit Interferon (ROFERON) und Ribavirin (REBETOL) zugeführt werden. Offensichtlich ist die Entwicklung besser verträglicher Medikamente, aber auch von sozio-ökonomischen Programmen sowie einer Interventionsstrategie notwendig, um die betroffene Patienten-Population effektiver zu versorgen.

FALCK-YTTER, Y. et al.
Ann. Intern. Med. 2002; 136: 288-292

Infektionen durch gramnegative Erreger

Risikofaktoren bei gramnegativer Bakteriämie

Die gramnegative Bakteriämie geht mit einer hohen Mortalität von 15 bis zu 50 % einher. Diese wird entscheidend beeinflusst von den Begleiterkrankungen und der Wirksamkeit der antibiotischen Therapie.

In einer retrospektiven Studie wurden in den Jahren 1996 und 1997 insgesamt 326 Patienten mit einer gramnegativen Bakteriämie an zwei großen amerikanischen Krankenhäusern (Standford: n = 195; San Francisco: n = 131) hinsichtlich der antibiotischen Vortherapie und des Erfolgs untersucht. In Stanford wurden mehr Patienten mit Zustand nach Knochenmarktransplantation, Leberversagen und schlechtem Ernährungsstatus eingeschlossen, in San Francisco hingegen mehr Patienten mit Zustand nach solider Organtransplantation, Diabetes mellitus, Lungenerkrankungen oder Hypotension.

In beiden Krankenhäusern dominierte *E. coli* als ursächlicher Keim (43 %), gefolgt von *Pseudomonas aeruginosa*, Klebsiellen und Enterobacter. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um ambulante erworbene Infektionen (67 %), nur in 17 % der Fälle trat die Infektion auf der Intensivstation auf.

Patienten in Stanford wurden signifikant häufiger empirisch mit Aminoglykosiden (28 % versus 7 %, $p < 0,001$) und Piperacillin – Tazobactam (TAZOBAC) [31 % vs. 11 %, $p < 0,001$] vorbehandelt, während die Patienten in San Francisco häufiger Ceftriaxon (ROCEPHIN u. a.) [29 % vs. 62 %, $p < 0,001$] oder Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) [11 % vs. 21 %, $p < 0,02$] erhielten. 83 % der Patienten wurden resistenzgerecht antibiotisch behandelt, von 48 Patienten (17 %), die inadäquat therapiert wurden, erhielten 13 Patienten ein Antibiotikum ohne Wirkung gegen gram-

negative Erreger, bei 10 Patienten lag eine Resistenz vor. Die Dauer der antibiotischen Therapie während des stationären Aufenthaltes war in beiden Zentren ähnlich (im Mittel 9 Tage) ebenso wie die Dauer des Krankenhausaufenthaltes (im Mittel 14 Tage). Die Mortalität betrug insgesamt 19 % (n = 60), 45 Patienten starben innerhalb der ersten 14 Tage.

Unabhängige Risikofaktoren hinsichtlich der 14-Tage-Mortalität waren neben der Schwere der Erkrankung, eine Neutropenie, Diabetes mellitus, der Einsatz von Vasopressoren sowie die antibiotische Vorbehandlung mit Piperacillin-Tazobactam. Als Ursache dafür wird eine möglicherweise unzureichende Dosierung von Tazobactam diskutiert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die empirische antibiotische Therapie der gramnegativen Bakteriämie unterschied sich hinsichtlich der Antibiotikawahl signifikant in zwei großen amerikanischen Krankenhäusern. Als unabhängige Risikofaktoren bezüglich der 14-Tage Mortalität fanden sich neben bekannten Faktoren, wie der Schwere der Begleiterkrankungen, die Vortherapie mit Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC).

GRAFF, L.R. et al.
Am. J. Med. 2002; 112: 204-211

Risikofaktoren bei Imipenem-resistenten *Pseudomonas aeruginosa*-Stämmen

Pseudomonas aeruginosa ist einer der führenden Erreger bei nosokomialen Infektionen. Die antibiotische Therapie derartiger Infektionen stellt aufgrund der oft multi-resistenten *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme eine therapeutische Herausforderung dar.

Die Inzidenz von Imipenem (ZIENAM)-resistenten *Pseudomonas aeruginosa*-Infektionen hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen (um 32 % in den USA im Zeitraum von 1994 bis 1999). In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie sollten die Risikofaktoren hinsichtlich einer nosokomialen Infektion mit derartigen Stämmen untersucht werden. Es wurden insgesamt drei Gruppen gebildet: 1. Patienten mit einer nosokomialen Infektion mit resistenten Stämmen (n = 120), 2. Patienten mit einer nosokomialen Infektion mit Imipenem-sensiblen *Pseudomonas aeruginosa* (n = 662), und 3. eine Kontrollgruppe ohne Infektion (n = 770). Resistente *Pseudomonas*-Stämme wurden am häufigsten im Bronchialsekret gefunden (50 %), gefolgt von Urinproben (15 %), Wundabstrichen (11 %) und Blutkulturen (7 %); sensible *Pseudomonaden* traten ähnlich häufig im Bronchialsekret (37 %) und Urinproben (32 %) auf, sowie in Wundabstrichen (12 %) und Blutkulturen (5 %).

Risikofaktoren für das Auftreten von Infektionen mit resistenten *Pseudomonas*-

Stämmen waren ein Diabetes mellitus, der Aufenthalt auf der Intensivstation, ein langer stationärer Aufenthalt (pro zusätzlichen Tag erhöhte sich das Risiko um 2 %), frühere stationäre Behandlungen sowie eine antibiotische Vortherapie mit Imipenem, Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC), Aminoglykosiden, Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY), Fluorchinolonen sowie Cephalosporinen. Infektionen mit sensiblen Stämmen traten häufiger auf mit zunehmendem Alter, bei ZNS-Erkrankungen, Operationen, Aufenthalt auf der Intensivstation, bei längeren stationären Aufenthalten sowie bei der antibiotischen Vortherapie mit Ampicillin-Sulbactam (UNACID), Vancomycin und Piperacillin-Tazobactam. Schon in früheren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Vorbehandlung mit Imipenem, die intensivmedizinische Versorgung sowie die Länge des Krankenhausaufenthaltes Risikofaktoren für Infektionen mit resistenten *Pseudomonas*-Stämmen darstellen. Überraschend in dieser Studie ist jedoch, dass auch eine antibiotische Vortherapie mit Vancomycin und Piperacillin-Tazobactam die Gefahr einer Imipenem-Resistenzentwicklung erhöht.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Neben der antibiotischen Vorbehandlung mit Imipenem (ZIENAM) müssen auch die Therapie mit Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC), Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY) und Aminoglykosiden als weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Infektion mit resistenten Stämmen von *Pseudomonas aeruginosa* angesehen werden.

HARRIS, A. D. et al.
Clin. Infect. Dis. 2002; 34: 340-345

Leserbrief

Zur Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (43)

„Harnwegsinfektion bei Dauerkatheterismus“ ZCT 2002; 23: 3

Zu den Therapieempfehlungen erlaube ich mir anzumerken, dass Ofloxacin (TARIVID u. a.) bei älteren Patienten mit leichten Hirndurchblutungsstörungen in hohem Prozentsatz zu nächtlichen Verwirrheitszuständen mit zum Teil dramatischen Folgen führt, die jedoch am Folgetag reversibel sind.

gez. Dr. A. Schreiber, Urologe, 35576 Wetzlar

Harnwegsinfektionen

Akute Zystitis – immer antibiotisch behandeln?

Zahlreiche internationale und nationale Richtlinien empfehlen, dass eine empirische antibiotische Therapie ohne Anlage von

Kulturen für die Behandlung der unkomplizierten Harnwegsinfektion sinnvoll ist. Diese Empfehlungen wurden in einer prospektiven Studie aus Toronto, Kanada, überprüft. Eine Gruppe von 231 Frauen (mittleres Lebensalter 43,9 Jahre) mit typischen Symptomen einer unkomplizierten Harnwegsinfektion wurde prospektiv vom Januar 1999 bis zum Januar 2000 in vier ambulanten akademischen Behandlungszentren untersucht. Die am häufigsten angegebenen Symptome waren Polakisurie (85,7%), Dysurie (48,4%) und Harndrang (77,5%). Urinkulturen wurden bei allen Patientinnen vorgenommen und waren bei 123 Patientinnen (53,3%) positiv. 186 dieser Frauen (80,9%) erhielten eine antibiotische Therapie, obwohl bei 74 Frauen (39,8%) die Kulturen negativ ausgefallen waren. Faktoren, die mit einer positiven Kultur häufiger assoziiert waren, waren kurzzeitige Symptome von nur einem Tag, Dysurie, ein positiver Leukozyten-Streifentest und auch ein positiver Nitrit-Test. Unter den Frauen mit weniger als zwei dieser Befunde war die Anzahl der positiven Kulturen mit 15,8% bis 27,9% relativ niedrig. Bei den Frauen mit zwei oder mehr der beschriebenen Befunde lag die Frequenz der positiven Kulturen zwischen 62,9 bis 100%. Die Autoren dieser Studie entwickelten einen Behandlungsalgorithmus, der einfach zu befolgen ist. Urinkulturen sollten nur angelegt werden bei Patientinnen mit weniger als zwei der zuvor geschilderten Befunde, Patientinnen mit zwei oder mehr Befunden sollten eine antibiotische Therapie ohne eine vorherige bakteriologische Kultur erhalten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Entwicklung von resistenten Keimen ist auch bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen ein zunehmendes Problem. Sicherlich ist hierbei der zu häufige Einsatz von Antibiotika eine Ursache. Die in der vorliegenden Studie entwickelten und vorgeschlagenen Behandlungsalgorithmen verhindern die unnötige Anlage von Kulturen und auch die nicht gerechtfertigte Verschreibung von Antibiotika. Allerdings müssen diese Behandlungs- und Untersuchungsvorschläge noch in prospektiven Studien validiert werden.

Mc ISAAC, W. J. et al.
Arch. Intern. Med. 2002; 162: 600-605

Antibiotika- prophylaxe

Einfluß einer perioperativen Antibiotika- prophylaxe auf die Resistenzentwicklung von Darmbakterien

Die zunehmende bakterielle Resistenzentwicklung wesentlicher Infektionserreger in Krankenhäusern, insbesondere in denen der Maximalversorgung, wird zu einem nicht unerheblichen Problem. Bisher wurde davon ausgegangen, dass die kurzzeitige perioper-

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
Steinplatz 1, 10623 Berlin
Tel. 030/312 50 59

ative Antibiotikaprophylaxe wenig Resistenzprobleme stimuliert. In einer prospektiven Untersuchung aus einer holländischen Universitätsklinik in Maastrich wurde diese Fragestellung bei herzchirurgischen Patienten analysiert. 180 Stuhlproben wurden von Patienten unmittelbar nach der Einweisung in eine kardiochirurgische Abteilung untersucht und diese Ergebnisse mit 108 Proben von Patienten unmittelbar nach der Entlassung verglichen. Beide Untersuchungsgruppen unterschieden sich nicht bezüglich des Alters und der Geschlechtsverteilung; zumeist wurden koronare Bypass-Operationen durchgeführt sowie in 13% auch Klappenersatz-Operationen. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine perioperative antibiotische Prophylaxe mit 2 g Cefazolin (GRAMAXIN u. a.) vor der Operation und nachfolgend dreimal 1g i.v. alle sechs Stunden erhalten hatten. Patienten mit einem therapeutischen Einsatz von Antibiotika während ihres Krankenhausaufenthaltes wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer betrug zehn plus/minus fünf Tage. Die untersuchten Keimspezies waren *E. coli* und *Enterococcus faecalis* sowie *Enterococcus faecium*.

E. coli wies zum Zeitpunkt der Einweisung gegenüber Amoxicillin eine Resistenz in 28% der Keime auf, bei der Entlassung war diese signifikant auf 41% angestiegen. Gegen Cefazolin betragen die vergleichbaren Zahlen 2% und 12% sowie für Oxytetracyclin 27% versus 35%. Bezüglich der Enterokokken ergab sich für Erythromycin und Oxytetracyclin mit 38% und 37% bei

der Einweisung nur ein geringfügiger nicht signifikanter Resistenzanstieg bis zum Zeitpunkt der Entlassung. Vier Prozent der Enterokokken zum Zeitpunkt der Einweisung waren Vancomycin-resistent, bei der Entlassung betrug die Resistenz neun Prozent. Interessanterweise fanden sich bei der Aufnahmeuntersuchung keine Amoxicillin-resistenten Enterokokken, jedoch zwei resistente Stämme zum Zeitpunkt der Entlassung, die sich als *Enterococcus faecium*-Isolate mit MHK-Werten von 16 mg/l herausstellten. Von Bedeutung war auch, dass Patienten mit einem kurzzeitigen Aufenthalt in der Klinik von weniger als sieben Tagen einen höheren Resistenzanstieg aufwiesen als Patienten mit längerem Krankenhausaufenthalt (> 7 Tage).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Auch die nur kurzzeitig durchgeführte perioperative Prophylaxe mit Cefazolin (GRAMAXIN u.a.) bewirkte eine Resistenzentwicklung bei zwei wichtigen Bakterienpezies des Darmes. Bei *E. coli* kam es zu einem signifikanten Resistenzanstieg gegenüber mehreren Antibiotika, während bei Enterokokken auch eine steigende Tendenz zu erkennen war, die jedoch nicht signifikant war. Offensichtlich bestehen diese Resistenz-induzierenden Effekte in der Darmflora jedoch nur relativ kurzzeitig, da bei Patienten mit länger dauerndem Krankenhausaufenthalt die Resistenzraten wieder abnahmen.

JONKERS, D. et al.
J. Antimicrob. Chemoth. 2002; 49: 567-71

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Steinplatz 1, 10623 Berlin

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

Redaktion: Prof. Dr. med. G. Höffken, Dresden, Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Frau Dr. A. Lubasch, Dr. med. K. Riecke, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Frau A. Zimmermann (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen 33,- Euro für Studenten und Pensionäre 23,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 62,- Euro;

Kündigung der Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

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

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

Alle Rechte weltweit vorbehalten. Diese Publikation darf auch nicht auszugsweise ohne schriftliche Einwilligung des Copyright-Eigentümers auf irgendeine Weise und in 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.