

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie September/Oktober 2000 – 21. Jahrg.

Übersicht

Missbrauch von Antibiotika

„The desire to ingest medicines is one of the principal features which distinguish man from animals“ Sir William Osler (kanadischer Internist, 1849 – 1919)

Die Verordnung von Antibiotika wird nicht nur durch mikrobiologische diagnostische Fakten gelenkt, sondern sie unterliegt auch in erheblichem Maße sozio-ökonomischen Einflüssen. Diese nicht-pharmakologischen Motive für eine Antibiotikatherapie sind bedeutsam, da sie mit mehreren Nachteilen verbunden sind. Dazu gehören die unerwünschten Wirkungen der Arzneitherapie, die Förderung der Resistenzentwicklung und die Kosten, die durch diese Folgen einer unsachgerechten Behandlung verursacht werden.¹

Angesichts des häufigen Gebrauchs von Antibiotika in den Kliniken sind die **ökonomischen Konsequenzen**, die durch unerwünschte Wirkungen verursacht werden, erheblich – dies gilt auch für den Fall, dass es sich meist um relativ leichte Symptome, wie Exantheme, Diarrhöen oder Candidiasis handelt. Nicht selten ist eine Verlängerung der stationären Behandlung die Folge. Die Kosten für eine Resistenzentwicklung sind sehr viel schwieriger abzuschätzen, doch dürften auch sie beträchtlich sein. In diesem Zusammenhang ist bedeutsam, dass ein restriktiver Gebrauch von Antibiotika die Häufigkeit von Infektionen durch resistente Erreger reduziert, wie immer wieder gezeigt werden konnte.²

Im Gegensatz zu jeder anderen Form der Arzneitherapie beeinflussen Antibiotika nicht nur die Erkrankung der Behandelten, sondern sie haben auch erheblichen Einfluß auf das **Ökosystem**, in dem wir Menschen leben. Im Unterschied zu anderen Arzneimitteln ist daher praktisch eine zweifache Nutzen-Risiko Abwägung notwendig: sowohl hinsichtlich des Individuums als auch hinsichtlich der Beeinflussung des Ökosystems. Dies ist einer der Gründe, weshalb die Entscheidung zur Verordnung von Antibiotika im Vergleich zur Therapie mit anderen Arzneimitteln als schwieriger anzusehen ist.

Gründe für den Missbrauch

Der zunehmende ökonomische Druck in allen Bereichen des Gesundheitswesens muß als eine wichtige Ursache für den irrationalen Antibiotikaeinsatz angesehen werden. Für den praktisch tätigen Arzt bedeutet dies nicht selten, dass versucht werden muß, eine größere Zahl von Patienten in einem bestimmten Zeitraum zu behandeln. Die Ausstellung eines Rezepts wird vom Patienten in der Regel als Signal dafür angesehen, dass der Arzt eine klare Diagnose gestellt und dass die Erkrankung behandelbar ist. Beides ist für den Patienten zufriedenstellend und ist mit einem kürzeren Zeitaufwand verbunden als etwa die Erklärung, dass es sich bei der vorhandenen Symptomatik um eine virale Infektion handelt, die nicht spezifisch behandelbar ist.

In ähnlicher Weise herrscht im Alltag des Kliniklers ein zunehmender, vorwiegend ökonomisch begründeter Druck, eine Verkürzung des stationären Aufenthaltes anzustreben. Auch in diesem Szenario ist die rasche Behandlung mit einem möglichst breit wirksamen Antibiotikum auf den ersten Blick eine geeignete therapeutische Strategie – dies gilt insbesondere für jüngere, wenig erfahrene Kollegen.

Solche Tendenzen werden durch die Werbung für Antibiotika und ein zunehmend aggressiveres Marketing der Hersteller verstärkt. Es kann angesichts der vielfältigen Aktivitäten zur Absatzförderung kaum verwundern, dass die warnenden Hinweise auf den Zusammenhang zwischen der nicht-indizierten Antibiotikatherapie und der

Inhalt

5/2000

Übersicht – Missbrauch von Antibiotika	Seite 33–35
Neueinführung – Malarone zur Malariaerapie	Seite 35–36
Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (35) – Enteritis durch <i>C. jejuni</i>	Seite 35
Konjunktivitis – Bakterielle Konjunktivitis – Resistenzzunahme der Erreger	Seite 36
Infektionen in der Neurochirurgie – Penetrierende cerebrale Verletzungen – Postoperative Infektionen	Seite 36–37
Peritonitis – Monotherapie ausreichend? – Empfindlichkeitstestung sinnvoll	Seite 37–38
Resistenz – Chinolon-Resistenz in Indien beachten – CMV-Resistenz nach Organtransplantationen	Seite 38–39
Interaktionen von Antiinfektiva (4) – Proteaseinhibitoren	Seite 39
Mittel der Wahl – Harnwegsinfektionen: Cipro- oder Ofloxacin?	Seite 39–40
Prophylaxe – Postoperative Antibiotika in der Herzchirurgie	Seite 40

kontinuierlich zunehmenden Resistenzentwicklung nicht das notwendige Gehör finden. In den USA hat sich in den vergangenen Jahren die an Patienten gerichtete Werbung für verschreibungspflichtige Arzneimittel – also auch Antibiotika – durchgesetzt. Angesichts des bereits bestehenden übermäßigen Gebrauchs von Antibiotika gibt es keine gesundheitspolitischen Argumente für derartige Strategien. Ziel dieser Bemühungen ist es, den Absatz für teure Präparate zu fördern, obwohl in vielen Fällen generische Arzneimittel ebenso wirksam wären oder sogar unspezifische, symptomlindernde Maßnahmen ausreichend wären. Durch die Werbung wird auf alle Fälle der „Hunger auf Arzneimittel“ bei vielen Patienten forciert. Dieses Phänomen ist so alt wie die Medizin und in dem eingangs erwähnten Zitat des berühmten Internisten Sir William Osler auf den Punkt gebracht.

Evidenzen für den Missbrauch

Es ist allgemein bekannt, dass die überwiegende Zahl der respiratorischen Infektionen viral verursacht wird und eine antibakterielle Antibiotikatherapie nicht indiziert ist. Trotzdem wurde in manchen Untersuchungen ermittelt, dass mindestens die Hälfte aller Arztkonsultationen wegen Atemwegsinfektionen mit der Verordnung eines Antibiotikums enden. Seit Jahrzehnten hat es kaum Fortschritte auf diagnostischem Gebiet gegeben, und so muss die diagnostische Unsicherheit als ein wesentlicher Grund für die übermäßige Verordnung von Antibiotika angesehen werden. Eine Studie an Patienten mit „Halsschmerzen“ ergab, dass zwei Drittel der Antibiotika an Patienten verschrieben worden waren, deren Abstriche später als „negativ“ erkannt wurden.³ In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen zeigte das Resultat einer anderen Studie, dass bei Atemwegsinfektionen im Kindesalter die Verordnung von Antibiotika weitgehend losgelöst von empfohlenen diagnostischen Strategien und Therapierichtlinien erfolgte.⁴

Solche Zusammenhänge wurden nicht nur im ambulanten Bereich erkannt, sondern treffen auch für die Klinik zu: Zum Beispiel wurde in einer Untersuchung gezeigt, dass nur 40 % der Verordnungen für Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u. a.) nach den Richtlinien der CDC (Centers for Disease Control and Prevention) erfolgt waren.⁵

Verbesserungsmöglichkeiten

Seit Jahrzehnten hat es vor allem in den USA immer wieder Bemühungen gegeben, durch spezielle Programme die Antibiotikatherapie zu verbessern. So wurden Formulare und Informationsbroschüren verteilt, Computerprogramme oder Strategien zur aktiven Unterrichtung der Ärzte entworfen. Insgesamt zeigte sich, dass jedes aktive Vorgehen den größeren Einfluss hatte als eine reine Verteilung von Informationsma-

terial. Dieses gilt sowohl für computergestützte Programme als auch für eine direkte persönliche Information der Ärzte durch Kollegen oder zum Beispiel speziell ausgebildete Pharmazeuten. Diese Personen werden nicht nur nach ihrem detaillierten Wissen auf einem bestimmten Gebiet, sondern auch nach ihren persönlichen Fähigkeiten zur Kommunikation gesucht. Im persönlichen Gespräch wird dann ein präziser, praxisrelevanter und klinikorientierter Rat erteilt. Es konnte bereits in den 80er Jahren gezeigt werden, dass derartige Initiativen zu einer erheblichen Reduzierung des Antibiotikaverbrauchs führen und dass der finanzielle Aufwand für solch ein Programm deutlich geringer ist als die Summe, die letztlich eingespart werden kann.⁶

Wie bereits oben erwähnt wurde, liegen die Gründe für einen übermäßigen Antibiotikagebrauch nicht nur bei den Verordnern, sondern auch bei den Patienten. Konsequenterweise wurden daher in den vergangenen Jahren auch kombinierte Ansätze zur Verbesserung der Situation gewählt – es wurde also sowohl eine Patienten- als auch eine Arzt-orientierte Aufklärung angeboten. In einer Studie aus Denver, USA, wurden zwischen 1996 und 1998 mehr als 2000 Patienten mit akuter Bronchitis erfasst. Die Häufigkeit der Antibiotika-Verordnungen ging bei intensiver, aktiver Aufklärung und Information von Patient und Arzt von insgesamt 74 % auf 48 % signifikant zurück.⁷

Ausblick

In den vergangenen Jahren haben sich neue Informationswege über das Internet etabliert. Unter dem Aspekt des Antibiotikagebrauchs liegen umfangreiche Informationsangebote sowohl für den Laien als auch für den Arzt vor. Während in den USA große Hoffnungen darauf gesetzt werden, dass durch die vermehrte Information des Patienten in absehbarer Zeit eine Besserung der Situation eintritt, sind europäische Ärzte in dieser Hinsicht skeptischer.

Patienten-orientierte Informationen über das Internet mögen manch einen Patienten dazu bewegen, auf Antibiotika zu verzichten, aber diese Gruppe ist ja auch bereits heute bekannt. Leider sind dies oft gerade jene Patienten, bei denen ärztlicherseits eine klare Indikation für eine antibakterielle Therapie besteht, die aber aus irrationalen Gründen eine Antibiotikatherapie generell ablehnen. So wird es im Wesentlichen auch in Zukunft darauf ankommen, Ärzte besser aus- und fortzubilden und der Infektiologie in der Medizin generell einen höheren Stellenwert einzuräumen. Internetaktivitäten, wie zum Beispiel die Internet-Ausgabe dieser Zeitschrift (www.zct-berlin.de) oder andere (siehe Verweise auf unserer Internetseite) können hoffentlich dazu beitragen, soweit sie an den Bedürfnissen von Fachgruppen ausgerichtet sind.

ZUSAMMENFASSUNG: Die Entscheidung für eine Antibiotikatherapie setzt eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung voraus. Neben den Risiken für unerwünschte Wirkungen muss auch eine mögliche Förderung der Resistenzentwicklung berücksichtigt werden. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Antibiotika häufig ohne eindeutige Indikation verordnet werden, dass dadurch die Resistenzentwicklung gefördert wird und dass aktive Maßnahmen zur Reduktion des Gebrauchs positive Auswirkungen haben. Zu den wichtigsten Maßnahmen gehören eine bessere Ausbildung auf infektiologischem Gebiet und die gezielte Information der behandelnden Ärzte. Bei Patienten bestehen nicht selten irrationale Wünsche nach einer Therapie oder auch eine unbegründete Furcht vor einer Antibiotikabehandlung. Auch hier sind Aufklärung und Information zwingend notwendig.

1. AVORN, J., SOLOMON, D.H.
Ann. Intern. Med. 2000; 133:128-135

2. MC ISAAC, W.J., BUTLER, C.C.
Med. Decis. Making 2000; 20:33-38

3. WATSON, R.L. et al.
Pediatrics 1999; 104:1251-1257

4. SHOJANIA, K.G. et al.
J. Am. Med. Inform. Assoc. 1998; 5:554-562

5. AUSTIN, D.J. et al.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999; 96:1152-1156

6. SOUMERAI, S.B., AVORN, J.
Med. Care 1986; 24:313-331

7. GONZALES, R. et al.
JAMA 1999; 281:1512-1519

Antibiotika zur Wachstumsförderung bei Schlachttieren

Enorme Mengen von Antibiotika werden nach wie vor dem Futter von Schlachttieren als Wachstumsförderer beigemischt. Dieser Missbrauch stellt sicherlich die irrationalste und überflüssigste Form des Antibiotikagebrauchs dar. Auf einer EU-Konferenz im Jahre 1998 wurde betont, dass diese Anwendung nicht gerechtfertigt sei und umgehend verboten werden sollte, zumindest wenn es Wirkstoffe betrifft, die mit der humanmedizinischen Therapie in Verbindung stehen (vgl. ZCT 1999; 20:17-18).

Die Notwendigkeit dieses Vorgehens wird zum Beispiel dadurch deutlich, dass Enterokokken mit Resistenz gegen das neu entwickelte Antibiotikum Quinupristin-Dalfopristin (SYNERCID, vgl. ZCT 2000; 21:11-12) bei Truthahnherden bereits zu einem Zeitpunkt isoliert worden waren, als das Medikament noch nicht im Handel war. Die Tiere hatten Virginiamycin erhalten – ein verwandtes Streptogramin, das nur für diesen Zweck gebraucht wird. Da es zur gleichen Antibiotikagruppe gehört, wie

die Wirkstoffe des Reserve-Antibiotikums SYNERCID, bestand eine Kreuzresistenz.¹

Erfreulicherweise gehen einige europäische Staaten, wie Dänemark, mit gutem Beispiel voran und verbieten den Einsatz von Antibiotika zur Tieraufzucht. Anlass für die politischen Aktivitäten waren die in den neunziger Jahren publizierten Befunde über die Kreuzresistenzen zwischen Avoparcin und Vancomycin bei Enterokokken. Es ist bemerkenswert, dass bereits 1965 britische Bakteriologen in der Zeitschrift „Nature“ schrieben, „eine grundsätzliche, kritische Untersuchung der Frage des Antibiotikagebrauchs in der Tierzucht sei erforderlich“, denn bereits damals wurden Penicilline und Tetrazykline in großem Umfang für diesen Zweck missbraucht.²

Jüngste Erfahrungen aus Dänemark zeigen, dass sich die Antibiotikabeimischungen im Tierfutter ohne Nachteile vermeiden lassen, wenn die Haltungsbedingungen optimiert werden. Die ökonomische Situation in landwirtschaftlichen Betrieben und in der Lebensmittelbranche ist bekannterweise sehr angespannt. Daher stellen selbstverständlich die finanziellen Seiten des Problems einen wichtigen Aspekt dar. Es hat sich nun in Dänemark gezeigt, dass durch die Umstellung auf antibiotikafreies Futter Mehrkosten in Höhe von weniger als ein Euro pro Schwein zu veranschlagen sind. Diese Zahlen sprechen wohl für sich und bedürfen keines Kommentars.³

ZUSAMMENFASSUNG: Die Verwendung von Antibiotika zur Tiermast stellt seit vielen Jahrzehnten einen erheblichen Missbrauch von Antibiotika dar. Neue Erfahrungen aus Dänemark haben gezeigt, dass die Mehrkosten durch den Verzicht von Antibiotika zur Schweinaufzucht weniger als 1 Euro pro Schwein betragen.

1. WELTON, L.A. et al.
Antimicrob. Agents Chemother.
1998; 42:705-708

2. ANDERSON, E.S. und LEWIS, M.J.
Nature 1965;206:579

3. DIXON, B.
ASM News 2000;66:264-265

Neueinführung

Malarone, ein Kombinationspräparat zur Malariatherapie

Die Behandlung der Malaria wird durch eine Vielzahl von Resistenzen kompliziert. Daher sind neue Chemotherapeutika zur Prophylaxe und Therapie dieser häufigen Tropenkrankheit erforderlich.

Atovaquon (WELLVONE) ist ein Hydroxychinonderivat mit Aktivität gegen ver-

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (35)

-Enteritis durch *Campylobacter jejuni*

Kasuistik: Eine 36 Jahre alte Lehrerin kommt mit ihrem zehnjährigen Sohn in die Praxis und klagt über seit drei Tagen bestehende Durchfälle, die von wässriger, aber auch schleimiger Konsistenz sind. Die Symptomatik besteht bei Mutter und Sohn. Beide Patienten haben Temperaturen bis 39°C sowie diffuse abdominelle Schmerzen. Gleichzeitig berichten sie über Erbrechen am ersten Tage und erhebliche Kopf-, Glieder- und Gelenkschmerzen. Die Mutter berichtet, dass sie beide von einem Schulausflug auf einem Bauernhof zurückgekehrt seien und sie dort als besonderes Ereignis unabgekochte Rohmilch „frisch von der Kuh“ verkostet und getrunken hätten. Auch andere Teilnehmer dieses Schulausfluges hätten über ähnliche Symptome geklagt.

Die körperliche Untersuchung von Mutter und Sohn ergibt mit Ausnahme eines gering druckempfindlichen Abdomens ohne eindeutige lokalisierte Druckschmerzen keine Besonderheiten. Leber und Milz sind nicht vergrößert palpabel, der Blutdruck liegt beim Sohn bei 100/70 mmHg, bei der Mutter bei 125/80 mmHg und die Herzfrequenz ist noch im oberen Normbereich.

Diagnose: Die Anamnese und die geschilderten Symptome deuten auf eine bakterielle Enteritis hin, möglicherweise bedingt durch kontaminierte Kuhmilch. Es wird daher eine Stuhlprobe von beiden Patienten in das mikrobiologische Institut gesandt und eine Untersuchung auf Enteritis-Erreger wie Salmonellen, *Campylobacter* und Shigellen angefordert. Zwei Tage später ist der Befund positiv auf *Campylobacter jejuni*; wegen des Verdachtes von kontaminierter Milch mit einer nachfolgenden Gruppeninfektion erfolgt eine Meldung an das zuständige Gesundheitsamt.

Pathogenese: *Campylobacter jejuni* Bakterien stellen gemeinsam mit den verschiedenen Salmonellen-Spezies die häufigsten bakteriellen Erreger einer akuten infektiösen Enteritis dar; nach neueren Mitteilungen des Robert-Koch-Institutes werden in einigen Bundesländern bis zu 50 % der Enteritiden auf *Campylobacter*-Infektionen zurückgeführt. *Campylobacter* sind gramnegative, bi- oder monopolarbegeißelte und Beta-Laktamase bildende Spirillen. Sie sind invasiv und produzieren ein in seiner Bedeutung noch nicht geklärtes Toxin. In sehr seltenen Fällen kann es zu Komplikationen wie Meningitis, Sepsis, Abszessbildung, Pneumonie, Guillain-Barré- oder Reiter-Syndrome sowie postinfektiös zur Arthritis kommen.

Therapie: Beide Patienten befinden sich noch in einem recht guten Allgemeinzustand, so dass auf eine antibiotische Therapie zunächst verzichtet wird. Statt dessen wird zu Bettruhe und zu intensivem Flüssigkeitserersatz geraten. Eine antibiotische Therapie mit Makrolid-Antibiotika [z. B. Azithromycin (ZITHROMAX)] oder Fluorchinolonen [Ciprofloxacin (CIPROBAY) oder Levofloxacin (TAVANIC)] sollte nur bei schwerem Infektionsverlauf oder bei bestehenden schweren Grunderkrankungen, wie z. B. Antikörpermangel-Syndrom erfolgen.

schiedene Parasiten wie Toxoplasmen, Pneumocysten und auch Plasmodien (vgl. ZCT 1996;17:5-6 oder www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen). Es hemmt die Atmungskette in den Mitochondrien der Parasiten. Unter einer Monotherapie entwickeln sich jedoch rasch Resistenzen, die bei vielen Patienten zum Rezidiv führen. Proguanil (PALUDRINE) wird zu Cycloguanil metabolisiert und wirkt vor allem in dieser Form als Inhibitor der Dihydrofolsäure-Reduktase (vgl. ZCT 1993;14:26-27 oder www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen).

Proguanil allein hat nur eine geringe Aktivität gegen Plasmodien und ist kaum in der Lage, eine Malaria zur Ausheilung zu bringen. Die Kombination beider Substanzen in einer Dosierung von 1000 mg Atovaquon und 200 mg Proguanil über drei Tage führte jedoch zu einer erfolgreichen Behandlung bei 90 % von 140 erwachsenen Patienten, ohne dass ein Rückfall beobachtet worden wäre. Die Aktivität dieser Kombi-

nation gegen *Plasmodium vivax*, dem Erreger der Malaria tertiana, ist jedoch nicht ausreichend.¹

Auch zur **Prophylaxe** der Malaria kann dieses Kombinationspräparat eingesetzt werden; für diese Indikation ist es jedoch in Deutschland bisher nicht zugelassen. Zur Prophylaxe wird die tägliche Einnahme einer Tablette mit 250 mg Atovaquon und 100 mg Proguanil empfohlen. Die Prophylaxe sollte eine Woche nach Verlassen der Malariagebiete fortgesetzt werden.²

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen dieser Kombination sind Übelkeit und Erbrechen, die bei rund 30 % der Patienten auftreten, weiterhin Kopf- und abdominelle Schmerzen sowie Inappetenz, Diarrhö und Husten. Daneben können reversible Veränderungen der Leberfunktionswerte auftreten.³

Die Pharmakokinetik von Atovaquon ist durch die hohe Lipophilie charakterisiert.

Die Bioverfügbarkeit ist mit rund 20 % recht gering und zudem sehr variabel, lässt sich jedoch durch die Einnahme mit Milch oder einer Mahlzeit erheblich verbessern. Atovaquon bindet zu 99 % an Plasmaproteine, jedoch wurde bisher keine Verdrängung anderer Medikamente aus der Plasmaproteinbindung beobachtet. Atovaquon wird kaum metabolisiert und überwiegend unverändert mit den Fäzes eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt zwei bis drei, bei Kindern ein bis zwei Tage.⁴

Proguanil wird rasch und vollständig enteral resorbiert. Es bindet zu 75 % an Plasmaproteine und wird zu 60 % metabolisiert, überwiegend zum pharmakologisch aktiveren Cycloguanil. Die Metaboliten werden ebenso wie die Muttersubstanz renal mit einer Halbwertszeit von 12-15 Stunden eliminiert. Pharmakokinetische Interaktionen, die zu einer Verminderung der Plasmaspiegel von Atovaquon führen, treten unter gleichzeitiger Therapie mit Metoclopramid (PASPERTIN u. a.), Tetrazyklin (SUPRAMYCIN u. a.) und vor allem mit Rifampicin (EREMFAT u. a.) auf.⁴

ZUSAMMENFASSUNG: Die Kombination von Atovaquon mit Proguanil (MALARONE) stellt eine Alternative zur Behandlung der unkomplizierten resistenten Malaria bei Kindern und Erwachsenen dar. Zur Chemoprophylaxe ist diese Kombination prinzipiell geeignet, in Deutschland jedoch nicht zugelassen.

1. LOOAREESUWAN, G. et al.
Am. J. Trop. Med. Hyg.
1999; 60: 533-541

2. LELL, B. et al.
Lancet 1998; 351: 709-713

3. Glaxo Wellcome
Fachinformation Malarone Stand Sept. 1998

4. BEERAHEE, M.
J. Travel Med. 1999; 6 Suppl 1: S13-S17

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 von uns zitierten Originalarbeiten herstellen.

Konjunktivitis

Bakterielle Konjunktivitis

Ein weites Spektrum von grampositiven und gramnegativen Bakterien kommt als Verursacher einer bakteriellen Konjunktivitis in Frage. Die Infektion beginnt meist plötzlich in einem Auge und breitet sich auf das andere innerhalb von 48 Stunden aus. Neben eitrigem Sekret steht vor allem eine Hyperämie der Konjunktiven im Vordergrund der Symptomatik. Differentialdiagnostisch müssen Viren und Chla-

mydien sowie die allergische Konjunktivitis berücksichtigt werden.¹

Die Diagnose wird meist klinisch gestellt und nicht mikrobiologisch gesichert. Therapeutisch können verschiedene Antibiotika lokal verabreicht werden. Üblich ist zum Beispiel die 7- bis 10-tägige lokale Gabe von Gentamicin (REFOBACIN u. a.) oder Tobramycin (TOBRAMAXIN u. a.). Die Anwendung von Chloramphenicol (AQUAMYCETIN u. a.) ist umstritten, obwohl es bei dieser Indikation ebenfalls sehr wirksam ist. Grund für die Zurückhaltung ist das nicht auszuschließende, seltene Risiko einer aplastischen Anämie, dass möglicherweise auch bei topischer Anwendung vorhanden ist. Alternativ stehen diverse Fluorchinolone in Form von ophthalmologischen Zubereitungen zur Verfügung, die allerdings schweren Verlaufsformen vorbehalten sein sollten (vgl. ZCT 2000; 21:27).

Eine hyperakut verlaufende bakterielle Konjunktivitis mit reichlich eitrigem Sekret deutet auf eine Gonokokken-Infektion hin. Charakteristisch sind schmerzhafte, erhebliche Schwellungen der Lider, sowie eine präaurikuläre Lymphadenopathie. In diesen Fällen ist eine kombinierte lokale und systemische Therapie erforderlich, um Komplikationen wie zum Beispiel eine Korneabeteiligung zu vermeiden. Ciprofloxacin (CILOXAN u. a.) oder ein anderes Fluorchinolon kann zur lokalen Behandlung verordnet werden. Zur systemischen Therapie der Gonorrhö wird häufig Ceftriaxon (ROCEPHIN u. a.) als Einmalinjektion (2,0 g) angewandt.

ZUSAMMENFASSUNG: Zur Therapie einer bakteriellen Konjunktivitis stehen eine Reihe von topischen Antibiotikazubereitungen zur Verfügung. Da die Verordnung von Chloramphenicolhaltigen Präparaten (AQUAMYCETIN u. a.) wahrscheinlich mit dem, wenn auch sehr seltenen Risiko einer aplastischen Anämie verbunden ist, sollte es heute nicht mehr primär angewandt werden. Zahlreiche Alternativen stehen zur Verfügung.

1. LEIBOWITZ, H.M.
N. Engl. J. Med. 2000; 343:345-351

2. RAYNER, S. A., BUCKLEY, R.J.
Drug Saf. 1996;14:273-276

Resistenzzunahme bei Erregern der Konjunktivitis im Kindesalter

Die akute Konjunktivitis ist die häufigste Augeninfektion bei Kindern im Lebensalter unter sechs Jahren und ist besonders verbreitet bei Kleinkindern zwischen dem 12. und 36. Lebensmonat. Die Diagnose wird üblicherweise anhand der Symptome mit eitrigem Augensekretion und/oder Hyperämie der Konjunktiven gestellt. Zwischen Januar 1997 und März 1998 wurde in Kentucky/USA bei 250 ambulanten pädiatrischen Patienten mit einem mittleren

Lebensalter von 24 Monaten das konjunktivale Sekret bei akuter Konjunktivitis untersucht. *H. influenzae* wurde bei 106 Kindern (42 %) und Pneumokokken bei 75 Erkrankten (30 %) nachgewiesen. Bei 79 Kindern (32 %) wurde kein Erreger gesichert. 69 % der *H. influenzae*-Stämme produzierten Beta-Laktamase. 65 Pneumokokken-Stämme wurden bezüglich ihrer Penicillin-Empfindlichkeit weiter untersucht; 44 (68 %) waren voll sensibel gegenüber Penicillin, 4 (6 %) wiesen eine intermediäre und 17 (26 %) eine komplette Resistenz auf. Gegenüber *Haemophilus influenzae* waren bei der in-vitro-Untersuchung Ciprofloxacin (CIPROBAY), Ofloxacin (TARIVID) und Tetrazykline [z. B. Doxycyclin (VIBRAMYCIN)] die aktivsten Substanzen. Gentamicin (REFOBACIN u. a.), Tobramycin (GERNEBCIN), die Kombination aus Polymyxin mit Neomycin (POLYSPECTRAN u. a.) zeigten eine mittlere Aktivität. Sulfamethoxazol wies keine Wirksamkeit mehr gegen die führenden Erreger auf.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser nordamerikanischen Studie erwiesen sich unter den nachgewiesenen Konjunktivitis-Erregern ein Viertel der Pneumokokken als resistent gegenüber Penicillin. Mehr als zwei Drittel der kultivierten *H. influenzae*-Stämme produzierten Beta-Laktamasen und bedürfen deshalb einer besonderen Behandlung. Für die lokale initiale Antibiotikatherapie bei Kindern mit einer akuten Konjunktivitis empfehlen sich die Polymyxin-Kombinationen (POLYSPECTRAN u. a.) bzw. andere topisch wirksame Antibiotika mit guter Aktivität gegenüber Beta-Laktamaseproduzierenden *H. influenzae*-Stämme. Sulfonamide sollten nicht mehr gegeben werden.

BLOCK, S. L. et al.
Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44: 1650-54

Infektionen in der Neurochirurgie

Antibiotika bei penetrierenden cerebralen Verletzungen

Eine Arbeitsgruppe von Experten der britischen Gesellschaft für antimikrobielle Chemotherapie erarbeitete die rationalen Grundlagen für die prophylaktische und therapeutische Antibiotikagabe bei penetrierenden cranio-cerebralen Verletzungen. Bei einer systematischen Analyse der letzten 25 bis 50 Jahre konnten keine Publikationen identifiziert werden, die auf der Basis von kontrollierten Untersuchungen „Evidence-based“-Empfehlungen erlaubten. Sämtliche Studien waren retrospektiv oder anekdotisch. Die Empfehlungen dieser Arbeitsgruppe beruhen daher auf der

begrenzten verfügbaren Datenbasis, der professionellen Erfahrung und der Sachkenntnis der Gruppenmitglieder. Grundsätzlich wird bei cerebralen penetrierenden Verletzungen die chirurgische Entfernung von Knochen- oder Metallfragmenten empfohlen. Da die mögliche mikrobiologische Ätiologie von grampositiven Erregern, insbesondere Staphylokokken, über gramnegative Bakterien bis hin zu Anaerobiern reicht, muss die prophylaktische Gabe von Antibiotika dieses breite Spektrum berücksichtigen. Es wird empfohlen, unmittelbar nach der Verletzung – häufig handelt es sich um Schussverletzungen – mit der Antibiotikagabe zu beginnen. Als Substanzen werden Co-Amoxiclav (AUGMENTAN) in einer Dosis von 1,2 g oder Cefuroxim (ZINACEF) 1,5 g bzw. 0,75 g alle acht Stunden und beide Substanzen kombiniert mit 500 mg Metronidazol (CLONT u. a.) intravenös alle acht Stunden empfohlen. Die Dauer dieser Prophylaxe ist mit fünf Tagen relativ lang. Ein Anti-Tetanus-Immunglobulin sollte ebenfalls verabreicht werden und der aktuelle Tetanus-Vakzinationsstatus entsprechend den gegenwärtigen Empfehlungen ebenfalls optimiert werden. Bezüglich der Behandlung einer Meningitis, Wundinfektion, Osteomyelitis oder eines Hirnabszesses muss prinzipiell mit dem gleichen bakteriologischen Spektrum gerechnet werden und deshalb sollten die gleichen Substanzen wie in der Prophylaxe primär zur Anwendung kommen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die wissenschaftliche Datenlage zum Einsatz von Antibiotika bei penetrierenden cerebralen Verletzungen ist unzureichend. Aufgrund des breiten bakteriellen Spektrums bei derartigen Infektionen wird empfohlen, Co-Amoxiclav (AUGMENTAN) oder Cefuroxim (ZINACEF u. a.) zusammen mit Metronidazol (CLONT u. a.) zu verabreichen. Dieses gilt sowohl für die Prophylaxe als auch für die Therapie derartigen Infektionen.

BAYSTON, R. et al.
Lancet 2000; 355: 1813-17

Behandlung von neurochirurgischen Patienten mit postoperativen Infektionen

Eine Arbeitsgruppe der britischen Gesellschaft für antimikrobielle Chemotherapie erarbeitete Empfehlungen für die Behandlung von neurochirurgischen Patienten mit postoperativer Meningitis oder Drainagebedingter Ventrikulitis. Die Datenlage zu diesen Empfehlungen erwies sich als nicht sehr umfangreich, so dass die letztlich erarbeiteten Therapieempfehlungen weniger auf prospektiven kontrollierten klinischen Studien beruhten, als mehr auf der Erfahrung der Arbeitsgruppenmitglieder und der verfügbaren mikrobiologischen Daten.

In einer Studie bei 151 erwachsenen Patienten mit einer nosokomialen Meningitis wiesen 68 (45 %) zuvor einen neurochirurgischen Eingriff auf. Eine Craniotomie wegen eines Schädel-Hirn-Traumas oder zur Resektion eines Tumors ist der chirurgische Eingriff mit der häufigsten Manifestation einer postoperativen Meningitis. Die führenden Erreger bei derartigen Infektionen waren *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* und *Akinetobacter* Spezies in etwa 60 bis 70 % der Patienten gefolgt von *Staphylococcus aureus*. Bei Patienten mit Duradefekten und Liquoristeln (Rhinorrhö oder Otorrhö) sind Bakterien der oberen Atemwege, wie *Streptococcus pneumoniae*, die häufigsten Erreger. Eine antibiotische Therapie beginnt zumeist empirisch und ohne Kenntnis der mikrobiologischen Ätiologie. Diese sollte aus viermal täglich 2 bis 3 g Cefotaxim (CLAFORAN u. a.) oder Ceftriaxon (ROCEPHIN) in einer Dosis von 3 bis 4 g einmal täglich, oder 2 g zweimal täglich bestehen. Bei Patienten mit einer vorangegangenen antibiotischen Breitspektrum-Therapie oder auch dem Verdacht bzw. Nachweis einer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion sollte Ceftazidim (FORTUM) dreimal täglich 2 g verabreicht werden. Bei vermuteten oder gesicherten ESBL-produzierenden Enterobakterien oder auch *Akinetobacter* Spezies wird Meropenem (MERONEM) in einer Dosis von dreimal 2 g täglich empfohlen. Infektionen durch Methicillin/Oxacillinempfindliche *Staphylococcus aureus*-Stämme sollten mit Flucloxacillin (STAPHYLEX) in einer Dosierung von 2 bis 3 g viermal täglich behandelt werden; MRSA-Infektionen bedürfen der Therapie mit Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY) zweimal 1 g täglich oder Teicoplanin (TARGOCID) in einer Dosis von 12 mg/kg Körpergewicht einmal täglich plus 600 mg Rifampicin (RIFA u. a.) zweimal täglich.

Patienten mit einer Ventrikulitis, die meistens durch einen nach extern führenden Ventrikelkatheter bedingt ist, leiden überwiegend an einer Infektion durch koagulase-negative Staphylokokken. Da die klinische Symptomatik zumeist wenig ausgeprägt ist, wird der Nachweis von Infektionserregern durch mindestens zwei getrennt gewonnenen bakteriologischen Kulturen gefordert. Bei zweimal positiver bakteriologischer Kultur mit Nachweis von koagulase-negativen Staphylokokken sollte eine intraventrikuläre Instillation von Vancomycin in einer Menge von fünf bis 20 mg in Abhängigkeit von dem Ventrikelvolumen erfolgen. Nach der Instillation sollte die Drainage für 15 Minuten abgeklemmt werden. Diese Instillation sollte bei höheren täglichen Drainagemengen von über 100 ml täglich wiederholt werden, bei niedrigeren Drainagemengen reicht eine Applikation alle drei Tage. Eine Behandlungsdauer über fünf bis sieben Tage reicht üblicherweise aus; die Ventrikeldrainage sollte allerdings dann so früh wie möglich entfernt werden.

Bei Nachweis anderer Erreger sollte die Therapie auf der Basis der Sensibilitätsbestimmungen vorgenommen werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine postoperative cerebrale Infektion zumeist als Meningitis oder Ventrikulitis nach geplanten neurochirurgischen Eingriffen ist sehr selten. Bei der nosokomialen postoperativen Meningitis stehen als Erreger Enterobakterien im Vordergrund, zusammen mit *Staphylococcus aureus*. Die empirische Therapie beginnt bis zum Eintreffen des mikrobiologischen Befundes mit Cefotaxim (CLAFORAN) oder Ceftriaxon (ROCEPHIN). Die postoperative Ventrikulitis meist bei Anlage einer externen Ventrikeldrainage ist vorwiegend durch koagulase-negative Staphylokokken ausgelöst und kann mit einer lokalen Vancomycin (VANCOMYCIN CP Lilly)-Gabe in den meisten Fällen erfolgreich behandelt werden.

BROWN, E. et al.
Brit. J. Neurosurg. 2000; 14: 7-12

Peritonitis

Ist eine antibiotische Monotherapie ausreichend bei der schweren Peritonitis?

Die schwere generalisierte Peritonitis wird in der Abdominal-Chirurgie unverändert häufig diagnostiziert und die Letalitätsraten bei dieser schweren Erkrankung bewegen sich zwischen zehn und 60 %. Eine initiale antibiotische Therapie zusammen mit dem chirurgischen Eingriff muss frühzeitig begonnen werden und sollte alle in Betracht kommenden Erreger von intra-abdominellen Infektionen, wie gramnegative Bakterien, Anaerobier und Enterokokken umfassen. Bis heute werden in der empirischen antibiotischen Anfangstherapie vorwiegend Kombinationen aus Beta-Laktam-Antibiotika mit einem Aminoglykosid eingesetzt. In einer umfangreichen prospektiven Studie in 35 französischen Krankenhäusern wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Piperacillin plus Tazobactam (TAZOBAC) alleine oder in Kombination mit Amikacin (BIKLIN) in der Behandlung der schweren generalisierten Peritonitis untersucht. 241 Patienten wurden primär randomisiert, 227 konnten mittels einer Intention-to-treat-Analyse ausgewertet werden. 95 % der Patienten wiesen eine generalisierte inflammatorische Reaktion (SIRS) auf, 88 % hatten eine nachgewiesene Sepsis. 204 Patienten hatten letztlich eine gesicherte schwere Peritonitis, 99 dieser Patienten erhielten eine Monotherapie und 105 die Kombination mit dem Aminoglykosid. 159 Patienten waren für die protokollgerechte Auswertung verfügbar. Die Misserfolgsquote war gleich verteilt in der Intention-to-treat-Analyse

(56 % versus 52 %) und auch bei den Patienten mit protokollbezogener Auswertung ergab sich ein Wert von 49 % in beiden Gruppen. Die Letalität war mit 21 % in beiden Gruppen, wie auch die Unverträglichkeitsraten mit 54 % in beiden Behandlungsarmen gleichmäßig verteilt. Sechs Patienten (drei in jeder Gruppe) entwickelten ein akutes Nierenversagen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser Hersteller-gesponsorten Studie ergaben sich bei einer umfangreichen Zahl von Patienten mit einer schweren generalisierten Peritonitis keine Unterschiede bezüglich der Erfolgsraten und der Letalität in der Behandlung mit einem Breitspektrum-Beta-Laktam-Antibiotikum [Piperacillin plus Tazobactam (TAZOBAC)] allein oder in Kombination mit Amikacin (BIKLIN). Allerdings war die Zahl der Patienten mit einer Pseudomonas aeruginosa-induzierten Infektion in dieser Studie sehr gering, so dass keine eindeutige Aussage bezüglich der Wirksamkeit der Monotherapie gegen diesen Erreger gemacht werden konnte.

DUPONT, H. et al.
Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44: 2028-2033

Antimikrobielle Empfindlichkeitstestung korreliert zum Therapieerfolg bei einer Bakteroides-Sepsis

Die meisten Ärzte werden sich bei der Auswahl eines Antibiotikums zur Behandlung von bakteriellen Infektionen weitgehend auf die in vitro Testung verlassen. Bei anaeroben Erregern liefern viele Laboratorien aus unterschiedlichen Gründen keine Routine-Testergebnisse, wobei hohe Kosten, Unsicherheit der klinischen Bedeutung dieser Testung und auch der Mangel an akzeptierten Methoden im Vordergrund stehen. In einer nordamerikanischen Studie wurden über vier Jahre Bacteroides Spezies aus Blutkulturen von Patienten isoliert und ihre Empfindlichkeit gegenüber unterschiedlichen antimikrobiellen Substanzen mittels einer evaluierten Agardilutions-Methode bestimmt. Die Ergebnisse von 92 Patienten konnten mit dem klinischen therapeutischen Erfolg oder Misserfolg korreliert werden. Elf Patienten erhielten eine Behandlung mit Antibiotika gegen Bakteroides-Stämme, die in vitro nicht empfindlich waren. Die Letalität bei diesen Patienten war mit 45 % versus 16 % zum Studienende nach 30 Tagen deutlich höher im Vergleich zu den Patienten, die eine Therapie mit einem wirksamen Antibiotikum erhalten hatten. 20 Patienten von 92 boten einen therapeutischen Misserfolg ihrer Bakteroides-Sepsis, hierbei war ebenfalls der Prozentsatz der Patienten mit einer inaktiven Substanz deutlich höher im Vergleich zu den erfolgreich behandelten Patienten. Eine nicht wirksame Therapie nach in-vitro-Kriterien war auch häufiger assoziiert mit persistierenden Bakteriämien.

Der Gebrauch einer antibiotischen Kombination führte nicht zu besseren Therapieergebnissen. In der Multivarianzanalyse der Ergebnisse stellte sich die Gabe einer nicht wirksamen Substanz auf der Basis der in-vitro-Testung als ein signifikanter Risikofaktor für einen klinischen Misserfolg heraus.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bacteroides-Spezies zeigen eine zunehmende Resistenz gegenüber den bisher verfügbaren Substanzen. Insbesondere bei dem schweren Krankheitsbild einer Bakteroides-Sepsis sollte deshalb unbedingt eine Sensibilitätsprüfung der wichtigsten Antibiotika erfolgen. Die vorliegende Studie konnte nachweisen, dass eine Nichtwirksamkeit im in-vitro-Test recht gut zu klinischen Misserfolgen korrelierte.

NGUYEN, M. H. et al.
Clin. Infect. Dis. 2000; 30: 870-6

Resistenz

Reisediarrhö – Chinolon-Resistenz in Indien beachten

Enterotoxische E. coli (ETEC) sind die führenden Erreger der Reisediarrhö von Touristen in den Entwicklungsländern. Derartige Infektionen verursachen in der Regel milde und selbstlimitierende Durchfallerkrankungen, allerdings muss bei schwereren Verläufen häufig eine Behandlung mit Loperamid (IMODIUM u. a.) und/oder einem Antibiotikum begonnen werden. Spanische Mikrobiologen untersuchten die Stuhlflora bei 520 erwachsenen Patienten im Zeitraum zwischen 1994 bis 1997, die nach einer Reise mit einer Durchfallerkrankung nach Barcelona zurückkehrten. ETEC wurden bei 82 Patienten (16 %) nachgewiesen und hinsichtlich ihrer Resistenz gegenüber sieben Antibiotika getestet. 30 dieser 82 Patienten (36 %) benötigten eine antibiotische Behandlung, 17 davon (56 %) wegen persistierender Symptomatik und 13 (44 %) wegen schwerer Symptome. Die Resistenzquoten gegenüber Ampicillin (BINOTAL u. a.), Tetracyklinen [z. B. Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.)] und Cotrimoxazol (BACTRIM u. a.) waren hoch (45 %, 58 % und 53 %). Chloramphenicol (PARAXIN u. a.) wies noch eine mittelgradige Aktivität auf (83 % Empfindlichkeit), Amoxicillin plus Clavulansäure (AUGMENTAN) war zu 100 % wirksam, Nalidixinsäure (NOGRAM) und Ciprofloxacin (CIPROBAY) mit Aktivität gegen 95 bzw. 98 % der Stämme waren ebenfalls sehr wirksam. Fünf Nalidixinsäure-resistente Stämme wurden isoliert: Vier von Patienten, die Indien bereist hatten. Die Nalidixinsäure-resistenten ETEC-Stämme wurden auf Resistenzmutationen untersucht; sämtliche Stämme hatten Veränderungen im gyrA oder im parC-Gen, welches charakteristisch für eine Chinolon-Resistenz ist.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Nalidixinsäure (NOGRAM) wurde einige Jahre zuvor als Mittel der Wahl gegen Shigellen-Infektionen in Indien eingeführt. Hierauf ist sicherlich die Entwicklung von Nalidixinsäure-resistenten ETEC-Stämmen zurückzuführen. Auch die Resistenz dieser ETEC-Stämme gegenüber den üblichen Chemotherapeutika wie Cotrimoxazol (BACTRIM u. a.), Tetracyklinen [z. B. Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.)] und Ampicillin (BINOTAL u. a.) ist beträchtlich wegen des breiten Einsatzes dieser Substanzen in tropischen und subtropischen Ländern. Um die Wirksamkeit von Fluorchinolonen zu erhalten, sollten diese Substanzen möglichst zurückhaltend und gezielt eingesetzt werden.

VILA, J. et al.
Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44: 1731-33

Ganciclovir-Resistenz von Cytomegalie-Viren (CMV) nach Organtransplantation

Bei der Transplantation von Organen wie der Leber, der Nieren oder des Pankreas wird üblicherweise bei CMV-seropositiven Empfängern oder auch bei CMV-seronegativen Empfängern, die ein Organ von einem seropositiven Spender erhalten haben, eine Ganciclovir-Prophylaxe durchgeführt. Initial erhalten diese Patienten Ganciclovir (CYMEVEN) intravenös in einer Dosierung von 5 mg/kg täglich, was etwa vier bis fünf Tage nach der Transplantation auf eine orale Gabe mit dreimal 1,0 g täglich umgestellt und für eine Zeitdauer von 100 Tagen fortgesetzt wird. In der vorliegenden Studie aus Seattle in den USA wurden 250 Empfänger eines abdominalen Organs hinsichtlich der Möglichkeit einer Resistenzentwicklung von Cytomegalie-Viren gegen Ganciclovir analysiert. Ein antiviraler Sensibilitätstest von CMV-Blutisolaten wurde bei den Patienten vorgenommen, die auf eine intravenöse Ganciclovir-Behandlung bei einer symptomatischen Infektion nicht mehr erfolgreich ansprachen. Bei fünf (7 %) von 67 seronegativen Empfängern entwickelte sich eine Ganciclovir-resistente CMV-Infektion. Bei den 173 seropositiven Empfängern konnte keine derartige Infektion nachgewiesen werden. Besonders betroffen von Ganciclovir-resistenten CMV-Infektionen waren die primär CMV-negativen Empfänger mit der intensivsten Immunsuppression. Im Median wurden derartige Ganciclovir-resistente CMV-Infektionen zehn Monate nach der Transplantation registriert, also einer zeitlich sehr langen Exposition gegenüber Ganciclovir.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Entwicklung einer Ganciclovir (CYMEVEN)-resistenten CMV-Infektion ist eine bedeutsame Komplikation für die späte Morbidität von Transplantationspatienten, die primär seronegativ waren und ein

Organ von einem seropositiven Spender erhalten hatten. Die lange Dauer der Exposition gegenüber Ganciclovir und insbesondere eine intensive Immunsuppression sind die wesentlichen Risikofaktoren für eine derartige Resistenzentwicklung. Neue wirksame Strategien in der Prophylaxe der CMV-Infektionen bei Organtransplantationen sollten entwickelt werden.

LIMAYE, A. P. et al.
Lancet 2000; 356: 645-49

Interaktionen von Antiinfektiva (5)

Interaktionen mit Proteaseinhibitoren

In den vergangenen beiden Ausgaben der Zeitschrift für Chemotherapie hatten wir Tabellen über die Interaktionen zwischen verschiedenen antiretroviralen Wirkstoffen untereinander (ZCT 2000; 21:22) und über den Einfluss anderer Arzneimittel auf den

Metabolismus der Proteaseinhibitoren veröffentlicht (ZCT 2000;21:30). Schließlich zeigt die Tabelle in dieser Ausgabe einige Beispiele für die Wirkungen der Proteaseinhibitoren auf den Stoffwechsel anderer, gleichzeitig gegebener Arzneimittel.¹

Da die Beeinflussung der hepatischen, Cytochrom-P450-abhängigen Monoxygenasen durch Proteaseinhibitoren den zugrunde liegenden Mechanismus für diese Interaktionen darstellt, ist mit weiteren Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe anderer, nicht in der Tabelle aufgeführter Medikamente zu rechnen. Stets sollte berücksichtigt werden, dass die Angaben in der Tabelle einer erheblichen individuellen Variabilität unterliegen und sich präzise Voraussagen über das Ausmaß der Interaktion nicht machen lassen.

Antibiotika gehören mit zu den häufigsten Medikamenten, die gleichzeitig mit Protease-Inhibitoren verabreicht werden. Wie das Beispiel Clarithromycin (KLACID u.a.) zeigt, können die durch Cytochrom-Hemmung verursachten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zu erheblichen

Veränderungen im Verhältnis zwischen der Ausgangssubstanz und den Metaboliten führen. Die Konzentrationen von Clarithromycin steigen bei gleichzeitiger Gabe mit Indinavir um etwa 50 % an, die Konzentrationen des Hydroxy-Metaboliten, der eine relativ gute Wirkung gegen H. influenzae aufweist, sind dagegen um etwa 50 % reduziert. Umgekehrt ist die Interaktion dagegen geringer ausgeprägt: die Konzentrationen von Indinavir werden durch eine Verabreichung von Clarithromycin nur in geringem Ausmaß verändert und als klinisch nicht relevant angesehen.²

1. RANA, K. Z. and DUDLEY, M.N.
Pharmacother. 1999; 19:35-59

2. BORUCHOFF, S. E. et al.
Clin. Pharmacol. Ther. 2000; 67:351-359

HINWEIS:

Die bisher veröffentlichten Tabellen über Arzneimittelinteraktionen sowie die Kurzbeschreibungen aller Proteaseinhibitoren und andere nützliche Informationen zur antiinfektiven Chemotherapie stehen kostenlos im INTERNET unter www.zct-berlin.de zur Verfügung.

Tabelle: Pharmakokinetische Arzneimittel-Interaktionen zwischen Proteaseinhibitoren und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel (A)	Veränderung (%) der AUC anderer Arzneimittel (A) durch Proteaseinhibitoren			
	Indinavir	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir
Einfluss auf antimikrobielle Wirkstoffe				
Clarithromycin	↑53	↓32	↑77	
Hydroxy-Metabolit von Clarithromycin	↓50		nicht nachweisbar	
Ketoconazol	↑68	↑35	↑220	keine Veränderung
Rifabutin	↑200 ^a	↑207 ^a	↑400	
Desacetyl-Metabolit	↑500		↑3500	
Wirkung auf andere Arzneistoffe				
Alprazolam			keine Veränderung	
Desipramin			↑145	
Ethinylestradiol		↓47	↓40	
Methadon			↓36	
Theophyllin			↓43	

a) Reduktion der Rifabutindosis um 50%

Mittel der Wahl

Ciprofloxacin versus Ofloxacin bei komplizierten Harnwegsinfektionen der Frauen

Harnwegsinfektionen sind die häufigsten bakteriellen Infektionen bei Frauen, wobei insbesondere die komplizierten Formen häufig rezidivieren und vermehrt mit multiresistenten Erregern einhergehen. In einer multizentrischen Doppelblindstudie wurden in Israel und in Deutschland die Wirksamkeit und Verträglichkeit von zwei Fluorchinolonen bei insgesamt 465 Frauen mit einer komplizierten, unteren Harnwegsinfektion verglichen. Die Patientinnen erhielten entweder 250 mg Ciprofloxacin

(CIPROBAY) oder 200 mg Ofloxacin (TARIVID) zweimal täglich verabreicht. Mehr als 400 Patientinnen konnten in die Intention-to-treat Analyse am Ende der Studie eingebracht werden. 214 erhielten Ciprofloxacin und 213 Ofloxacin über eine mittlere Dauer von sieben Tagen. Der primäre Endpunkt der Studie war die mikrobiologische Untersuchung des Urins fünf bis neun Tage nach Abschluß der antibiotischen Therapie. Sekundäre Wirksamkeitsparameter waren Urinkultur-Ergebnisse 28 bis 42 Tage nach Therapieende und klinische Ergebnisse fünf bis neun Tage bzw. 28 bis 42 Tage nach Abschluß der Behandlung. Die Ergebnisse zeigten keine Unterschiede zwischen den beiden eingesetzten Fluorchinolonen. 90 % der Ciprofloxacin-Gruppe und 87 % in der Ofloxacin-Gruppe hatten einen

sterilen Urin fünf bis neun Tage nach Therapieende. Günstige klinische Ergebnisse wurden in 97 % in beiden Behandlungsgruppen fünf bis neun Tage nach Therapieende beobachtet und einen Monat später betrug diese Ergebnisse in beiden Gruppen 87 %. Weitaus führende Erreger waren E. coli mit 69 % in beiden Therapiegruppen, gefolgt von Proteus, Klebsiella, Citrobacter und Enterobacter Spezies.

Die Verträglichkeit der Chinolone wurde als insgesamt günstig beurteilt, im Vordergrund standen gastrointestinale Beschwerden (12 Reaktionen unter Ciprofloxacin, 16 Reaktionen unter Ofloxacin) sowie ZNS-Symptome (vier unter Ciprofloxacin, neun unter Ofloxacin). Fünf Prozent der Patientinnen beendeten die Antibiotikabehandlung in beiden Gruppen vorzeitig.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser Studie bei vorwiegend älteren Frauen mit komplizierten Infektionen der unteren Harnwege konnte eine therapeutische Gleichwertigkeit zwischen zweimal 200 mg Ofloxacin (TARIVID) und zweimal 250 mg Ciprofloxacin (CIPROBAY) täglich bei einer 8-tägigen Behandlungsdauer nachgewiesen werden. Die klinisch und mikrobiologisch beurteilten Behandlungserfolge, fünf bis neun Tage nach Abschluß der Behandlung waren ausgezeichnet; gleichfalls war auch die Verträglichkeit in beiden Gruppen gleich und insgesamt als günstig zu bezeichnen.

RAZ, R. et al.
Eur. Journal Clin. Microbiol. Infect Dis. 2000; 19: 927-31

Prophylaxe

Postoperative Antibiotikagabe in der Herzchirurgie begrenzen

Nach einem kardiovaskulären operativen Eingriff werden Antibiotika häufig über mehrere Tage verabreicht trotz der klaren Ergebnisse aus randomisierten Studien, dass eine Antibiotikaphylaxe nicht länger als 48 Stunden maximal erfolgen sollte. In einer prospektiven Studie wurden in Boston 2641 Patienten mit einem koronaren arteriellen Bypass analysiert. Mehr als 1100 Patienten (43 %) erhielten eine postoperative Antibiotikaphylaxe von länger als 48 Stunden. Die Gesamtrate an Wundinfektionen in der postoperativen Phase lag bei 8,7 %. Die häufigste Infektionslokalisation war die Wunde an den Beinen (5,2 %). Die Häufigkeit einer postoperativen Wundinfektion unterschied sich zwischen der kurzdauernden (< 48 Stunden) und längerdauernden Antibiotikaphylaxe nicht. Allerdings wurden bei Patienten mit einer längerdauernden Prophylaxe um 60 % häufiger Antibiotika-resistente Erreger nachgewiesen. Die Multivarianz-Analyse zeigte deutlich den Zusammenhang zwischen der Dauer der Prophylaxe und der Entwicklung einer antibiotischen Resistenz.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Daten dieser Analyse deuten eindeutig auf den Zusammenhang einer zu langen postoperativen Antibiotikaphylaxe und der Entwicklung von resistenten Erregern hin. Auch in der kardiovaskulären Chirurgie sollte eine Prophylaxe keinesfalls länger als 48 Stunden vorgenommen werden.

HARBARTH, S. et al.
Circulation 2000; 101: 2916-2921

Behandlung der Gonorrhö während der Schwangerschaft

Neben den bekannten Komplikationen kann eine Gonorrhö in der Schwangerschaft

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36 a, 14050 Berlin

zu schwerwiegenden Konsequenzen führen: das Frühgeburtsrisiko ist um das Vierfache erhöht. Bei entsprechender Resistenzlage wäre die Behandlung mit einem Depotpenicillin prinzipiell möglich, doch muss heute in den meisten Regionen mit einem zu hohen Anteil an Penicillinasebildenden Neisserien gerechnet werden. Diese Penicillin-resistenten Stämme können durch parenterale oder orale Gabe von Cephalosporinen behandelt werden. Die intramuskuläre Einmal-Injektion von 125 mg Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) wird in den CDC-Richtlinien bei Gonorrhö empfohlen, doch sollte angesichts des erhöhten Verteilungsvolumens der Substanz während der Schwangerschaft besser eine Dosierung von 250 mg gewählt werden. Wenn die Erkrankung bereits zu Beginn der Schwangerschaft auftritt, wird ein Kontrollabstrich im dritten Trimenon empfohlen.

Unter den oral wirksamen Cephalosporinen kommt vor allem Cefixim (CEPHORAL) therapeutisch in Frage. Es ist ebenso wirksam wie die parenterale Behandlung mit Ceftriaxon. Eine Dosis von 400 mg ist ausreichend, bei höheren Dosierungen kommt es vermehrt zu gastrointestinalen Beschwerden. Das Cephalosporin wird als sicher während der Schwangerschaft angesehen, Berichte über embryo-/fetotoxische Wirkungen liegen nicht vor.

Auch die Fluorchinolone, wie Ciprofloxacin (CIPROBAY) und Ofloxacin (TARIVID) sind sehr wirksam bei der Gonorrhö.

Aufgrund der chondrotoxischen Wirkungen der Substanzen auf den juvenilen, wachsenden Organismus gelten sie jedoch nicht nur im Kindesalter sondern auch während der Schwangerschaft als kontraindiziert. Aufgrund der bisherigen, begrenzten Erfahrungen bei Schwangeren gibt es jedoch keinen Hinweis auf ein erhöhtes teratogenes Risiko.

Angesichts der häufigen Koinfektion mit Chlamydia trachomatis kann auch eine Behandlung mit Azithromycin (ZITHROMAX) als interessante Alternative angesehen werden. Die Einmaltherapie mit 1,0 g Azithromycin führte bei über 93 % der Patienten zur Heilung. Während der Schwangerschaft sollten höhere Dosierungen (2,0 g) erwogen werden, die allerdings mit einer höheren Rate an unerwünschten gastrointestinalen Störungen einhergehen. Auch mit diesem Antibiotikum liegen keine ausreichenden Erfahrungen bei Schwangeren vor, die eine Aussage zu möglichen embryo-/fetotoxischen Risiken gestatten würden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Zur Therapie der Gonorrhö in der Schwangerschaft werden primär Cephalosporine empfohlen. Die umfangreichsten Erfahrungen liegen mit Ceftriaxon (ROCEPHIN u. a.) zur parenteralen und Cefixim (CEPHORAL u. a.) zur oralen Behandlung vor.

DONDERS, G.G.
Drugs 2000; 59:477-485

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

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

Redaktion: Prof. Dr. med. G. Höffken, Dresden, Prof.
Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med.
R. Stahlmann, 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 DM 60,- für Studenten und Pensionäre DM 45,- (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern DM 120,-;

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.