

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

März/April 2000 – 21. Jahrg.

Übersicht

Infektionen bei alten Patienten

Infektionen spielen bei alten Menschen hinsichtlich der Morbidität und Mortalität eine bedeutsame Rolle. Nach Tumoren und Myokardinfarkt stehen septische Erkrankungen und Pneumonien bei alten Menschen an erster Stelle der Todesursachenstatistik. Daraus resultiert, dass sowohl Diagnose und Therapie als auch die Prävention von Infektionen im höheren Lebensalter wichtige ärztliche Aufgaben darstellen.

Die Disposition des alten Menschen zu vermehrten Infektionen beruht im wesentlichen auf folgenden Faktoren:¹

- Vorliegen chronischer Grunderkrankungen
- Schwächung immunologischer Abwehrmechanismen
- Reduktion der physiologischen Reservekapazitäten der Organe
- Exposition gegenüber virulenten Erregern durch häufige Krankenhausaufenthalte und Antibiotikatherapie.

Aus dieser besonderen Disposition resultiert eine erhöhte Mortalität, dies gilt insbesondere für akute bakterielle Pneumonien, Sepsis, gramnegative Bakteriämie, bakterielle Meningitis, infektiöse Endokarditis und Tuberkulose. Eine rasche und exakte Diagnosestellung auf der Basis mikrobiologischer Befunde ist besonders bei älteren Patienten essentiell, doch sind bekanntlich auch die diagnostischen Maßnahmen erschwert, etwa wenn die Kooperation des Patienten erforderlich ist. Darüber hinaus kann die Symptomatik der Infektion im höheren Lebensalter untypisch sein: in vielen Fällen fehlt das Leitsymptom Fieber, dagegen ist der Patient oftmals verwirrt und eine generelle Schwäche mit Appetitlosigkeit und Harninkontinenz können in der Symptomatik vorherrschen.

Impfungen im höheren Lebensalter

Angesichts der speziellen Schwierigkeiten bei der Therapie von Infektionen im höheren Lebensalter kommt prophylaktischen Maßnahmen eine erhebliche Bedeutung zu. Leider ist bei uns – etwa im Vergleich zu den Vereinigten Staaten – die Impfsituation sehr unbefriedigend.

In der Altersgruppe der über 65jährigen bestehen lediglich noch Restimmunitäten gegenüber schwerwiegenden Infektionskrankheiten wie Tetanus, Diphtherie, Polio und anderen Virusinfektionen. Es wird geschätzt, dass in Deutschland lediglich 10% der Erwachsenen die erforderlichen Auffrischungsimpfungen hinsichtlich der oben genannten Infektionen erhalten.

Die Impfungen von älteren Personen dienen jedoch nicht nur der Auffrischung einer in der Kindheit erworbenen Immunität. Auch die Etablierung einer individuellen Immunität (Mumps, Masern, Röteln), die Immunisierung von Risikopatienten gegenüber häufig vorkommenden Infektionen (Influenza, Pneumokokken) und die Induktion von Immunität bei Exposition durch Reisen in Endemiegebiete (Hepatitis A, Hepatitis B, Poliomyelitis) sind im höheren Lebensalter von Bedeutung.

Therapie bakterieller Infektionen

Bei der Auswahl und Dosierung von Antibiotika zur antibakteriellen Therapie müssen beim älteren Patienten einige Besonderheiten berücksichtigt werden. Am wichtigsten ist die Anpassung der Dosierung an die altersbedingte, eingeschränkte Nierenfunktion, die mit der reduzierten Clearance zahlreicher Antiinfektiva einhergeht. Nicht selten sind damit auch häufigere unerwünschte Arzneimittelwirkungen verbunden. Bei der Dosisanpassung muß von der Kreatinin-Clearance ausgegangen werden, da die Konzentration des Kreatinins im Plasma keine ausreichend zuverlässige Abschätzung der renalen Funktion erlaubt. (Hinweis: Eine ausführliche Dosierungstabelle der üblichen Antiinfektiva bei Niereninsuffizienz ist im Internet unter www.zct-berlin.de abrufbar.)

Einige Hinweise auf geeignete Antibiotika zur Therapie der wichtigsten bakteriellen

Inhalt

2/2000

Übersicht – Infektionen bei alten Patienten	Seite 9–11
Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (32) – Helicobacter Infektionen	Seite 11
Neueinführung – Quinupristin/Dalfopristin	Seite 11–12
Resistenz – Makrolid-Resistenz nimmt zu – Sepsiserreger zunehmend resistent	Seite 12–13
Mittel der Wahl – Therapie der malignen externen Otitis – Helicobacter-Eradikation bei Dyspepsie?	Seite 13–14
Protease-Inhibitoren – Hepatotoxizität – Fettstoffwechselstörungen	Seite 14
Interaktionen mit Antiinfektiva (2) – Makrolide	Seite 15
Nebenwirkungen – Nephrotoxizität von Amphotericin B – Atemnot nach Zanamivir-Inhalation – Tendopathien nach Fluorchinolonen	Seite 15–16

Infektionen bei alten Patienten wurden in den Tabellen 1 und 2 zusammengefaßt.² Im wesentlichen unterscheiden sich die Empfehlungen nicht von denen, die zur Therapie entsprechender Infektionen bei jüngeren Patienten gegeben werden. Bei den unerwünschten Wirkungen und Risiken gelten aber einige Besonderheiten, die kurz beschrieben werden sollen.

Auswahl der Antibiotika

Penicilline und Cephalosporine stellen langbewährte und insgesamt gut verträgliche Antibiotika dar, die gerade auch zur Therapie älterer Patienten geeignet sind. Gastrointestinale Störungen (Diarrhö) oder allergische Reaktionen zählen zu den häufigsten Komplikationen der Therapie mit β -Laktam-Antibiotika. Bei Penicillinallergischen Patienten muß in etwa 5 bis 10 % der Fälle mit Kreuzallergien gerechnet werden, wenn Cephalosporine gegeben werden. Dieses Risiko ist bei Anwendung des Monobactams Aztreonam (AZAC-TAM) deutlich geringer.

Als sogenanntes Cephalosporin der 3. Generation wird oft Cefotaxim (CLAFORAN) angewandt; Ceftriaxon (ROCEPHIN) stellt eine Alternative dar, das wegen der längeren Halbwertszeit nur einmal täglich verabreicht werden muß. Wenn eine Beteiligung von *P. aeruginosa* erwartet wird, sollte Ceftazidim (FORTUM) gegeben werden; Cefepim (MAXIPIME) wirkt ähnlich gut gegen *Pseudomonas* und ist darüber hinaus gegen Staphylokokken aktiver als Ceftazidim. Aus der Gruppe der Carbapeneme stehen Imipenem/Cilastatin (ZIE-NAM) und Meropenem (MERONEM) zur Verfügung. Da Imipenem die Krampfschwelle erniedrigt, muß besonders bei älteren Patienten die Dosierung sorgfältig an die Kreatinin-Clearance angepaßt werden. Wegen des geringeren neurotoxischen Potentials kann Meropenem im Gegensatz zu Imipenem auch bei ZNS-Infektionen angewandt werden.

Die Fluorchinolone stellen eine rasch wachsende Gruppe von Antiinfektiva dar, die sich hinsichtlich antibakterieller Wir-

kung, pharmakokinetischer Eigenschaften und unerwünschter Wirkungen zum Teil deutlich unterscheiden. Vor allem bei den renal eliminierten Fluorchinolonen Ofloxacin (TARIVID) und Levofloxacin (TAVANIC) muß die reduzierte Nierenfunktion älterer Patienten berücksichtigt und die Dosierung entsprechend angepaßt werden. Bei einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min sollte auch die Dosis von Ciprofloxacin (CIPROBAY) um die Hälfte reduziert werden. Moxifloxacin (AVALOX) wird bevorzugt hepatisch eliminiert, eine Dosisanpassung bei renaler Insuffizienz ist nicht erforderlich.

Wie bei anderen Antiinfektiva stellen gastrointestinale Störungen die häufigsten unerwünschten Wirkungen einer Fluorchinolonthherapie dar (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö). Bei der Behandlung alter Menschen mit Fluorchinolonen sollten darüber hinaus die zentralnervösen Nebenwirkungen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit beachtet werden.

Tabelle 1 Hinweise zur empirischen antimikrobiellen Therapie einer Pneumonie bei älteren Patienten

Art der Infektion	Wichtigste Erreger	Antibiotika (parenteral)
Ambulant erworben	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , gramnegative Bakterien	Cefuroxim, Cefotaxim (oder ähnliche Cephalosporine); Amoxicillin plus Clavulansäure; Ampicillin plus Sulbactam, Fluorchinolone*
Nosokomial erworben	gramnegative Bakterien, <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , Anaerobier	Cefotaxim (oder ähnliche Cephalosporine) plus Clindamycin; Ampicillin plus Sulbactam; Piperacillin (evtl. plus Tazobactam); Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin); Imipenem, Meropenem
Im Altersheim erworben	<i>S. pneumoniae</i> , gramnegative Bakterien, Anaerobier	Cefuroxim, Cefotaxim (oder ähnliche Cephalosporine); Ampicillin plus Sulbactam Fluorchinolone*

* Es sollten Fluorchinolone angewandt werden, die sowohl grampositive (Pneumokokken) als auch gramnegative Erreger erfassen [Levofloxacin (Gr. III) oder Moxifloxacin (Gr. IV)]

Tabelle 2 Hinweise zur empirischen antimikrobiellen Therapie einer Harnwegsinfektion bei älteren Patienten

Art der Infektion	Wichtigste Erreger	Antibiotika
unkompliziert	<i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp.	Cefazolin, Cefuroxim (oder ähnliche Cephalosporine); Cotrimoxazol
kompliziert	wie oben, plus <i>Enterobacter</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> , <i>Serratia marcescens</i>	Cefotaxim (oder ähnliche Cephalosporine); Fluorchinolone*; Ticarcillin plus Clavulansäure, Piperacillin plus Tazobactam, Gentamicin (oder ein anderes Aminoglykosid)
bei Dauerkatheter	wie bei komplizierten Harnwegsinfektionen plus <i>Enterococcus</i> spp.	wie oben, aber zusätzlich Ampicillin (oder Vancomycin bei Penicillin-allergischen Patienten)

* Es sollten Fluorchinolone angewandt werden, die bevorzugt gramnegative Erreger erfassen [Ciprofloxacin (Gr. II), Levofloxacin (Gr. III)]

In seltenen Fällen verursachen Chinolone Entzündungen der Achillessehne (Tendinitis); es kann zur Ruptur kommen. Da ältere Patienten wahrscheinlich aufgrund einer veränderten Feinstruktur der Sehnen besonders häufig mit Rupturen reagieren, sollte dieser Aspekt bei der Indikationsstellung bedacht werden.³

Alle Fluorchinolone bilden Chelatkomplexe mit mehrwertigen Kationen (Magnesium, Calcium, Aluminium, Eisen, Zink, etc.). Wenn sie zusammen mit entsprechenden Arzneimitteln gegeben werden, ist eine ausgeprägte Einschränkung der Resorption möglich, die zu einem Versagen der Therapie beitragen kann. Ciprofloxacin kann hepatische Monooxygenasen hemmen (CYP1A2) und dadurch zu einem Anstieg der Theophyllinspiegel führen, wenn die Medikamente gleichzeitig gegeben werden. Dieser Effekt ist bei Enoxacin (ENOXOR) noch stärker ausgeprägt. Aufgrund der ungünstigen Nutzen/Risiko-Relation sollte Enoxacin nicht verwendet werden.

ZUSAMMENFASSUNG: Aufgrund physiologischer Veränderungen stellen Infektionserkrankungen bei alten Patienten eine besondere medizinische Herausforderung dar. Grundsätzlich sollten zunächst prophylaktische Maßnahmen weitestgehend ausgeschöpft werden. Bei der Auswahl der Medikamente zur antiinfektiven Therapie müssen vor allem Einschränkungen der Nierenfunktion beachtet werden. Unbeabsichtigt hohe Plasmaspiegel können sonst zu relativ häufigen unerwünschten Wirkungen führen. Ein wesentliches Problem stellen auch die zahlreichen möglichen Arzneimittelinteraktionen bei den oftmals multimorbiden Patienten dar.

1. STAHLMANN, R., SCHABERG, T., LODE, H. 1999. In: Pharmakotherapie im Alter (Platt, D. und Mutschler, E., Hrsg.), WVG Stuttgart, S. 205-224

2. RAJAGOPALAN, S., YOSHIKAWA, T.T., AFC 1999; 51-56

3. BALL, P. et al. Drug Safety 1999; 21:407-421

Hinweis: Detaillierte Angaben über die in diesem Artikel erwähnten Antiinfektiva können über unsere Internetseite abgerufen werden (www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen).

Neueinführung

Quinupristin-Dalfopristin: eine neue Option gegen grampositive Erreger

Pristinamycine wurden bereits 1962 als Stoffwechselprodukt von *Streptomyces pristinae spiralis* isoliert. Die Pristinamycine werden mit weiteren, ähnlich strukturierten Antibiotika als Streptogramine zusammengefaßt. Man hat sie früher auch als „synergi-

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (32)

Helicobacter-Infektion

Kasuistik: Ein 45 Jahre alter männlicher Patient erscheint in der Praxis und beklagt erhebliche Oberbauchschmerzen mit zunehmender Tendenz seit acht Tagen. Diese Schmerzen treten insbesondere in den Morgenstunden im nüchternen Zustand auf und würden sich durch Nahrungsaufnahme etwas verbessern. Zusätzlich sei auch Sodbrennen aufgetreten, verbunden mit Übelkeit und Brechreiz. Alkoholgenuß sei mit vermehrten Oberbauchschmerzen verbunden und auch der sonst reichliche Kaffeegenuß sei nicht mehr möglich. Die körperliche Untersuchung ergibt einen deutlichen Druckschmerz im Epigastrium, ohne Ausstrahlungen in den sonstigen Bauchraum oder in die Thoraxpartien.

Diagnose: Die Anamnese, die Symptomatik und der umschriebene epigastrische Druckschmerz deuten auf eine Magen- bzw. Duodenalerkrankung hin. Der Patient wird gastroskopiert und im Duodenum wird ein 7 mm im Durchmesser betragendes Ulkus nachgewiesen. Der Ureasetest am Biopsiematerial fällt positiv aus und die histologische Untersuchung der drei Biopsien bestätigt die Diagnose einer *Helicobacter pylori*-Infektion. Die Laboruntersuchungen ergeben keinen Hinweis für eine Anämie oder andere pathologische Befunde.

Pathogenese: *Helicobacter pylori* ist ein mikroaerophiler, gramnegativer und ureaseproduzierender Keim, der den Magen des Menschen kolonisiert und zu einer Mukosaentzündung sowie zu einer lokalen und systemischen Immunreaktion führen kann. Virulenzfaktoren von *H. pylori* sind offensichtlich Urease und Zytotoxine wie VacA und CagA. Diese Zytotoxine sind nur in maximal der Hälfte der *H. pylori*-Isolate nachweisbar, diese werden vermehrt bei peptischen Ulzera, atrophischer Gastritis und auch bei Magenkarzinomen isoliert. Die Adhäsion von *H. pylori* erfolgt vorwiegend an epithelialen Zellen und wird durch einen niedrigen pH erhöht. Ein besonderer Wirtsfaktor mit Förderung der Adhäsion ist offensichtlich das Blutgruppen-0-Antigen, welches die vermehrte Disposition von Menschen mit dieser Blutgruppe erklärt.

Therapie: Das Ziel jeder Behandlung sollte eine Eradikationsrate von über 80 % sein. In Europa wird heute ein Dreifachregime empfohlen, welches aus einem Protonenpumpenhemmer [Omeprazol, Pantoprazol u. a.] in Kombination mit zwei Antibiotika besteht. Üblicherweise werden Clarithromycin (KLACID, BIACIN) in einer Dosis von zweimal 500 mg oral, Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) ebenfalls zweimal 500 mg täglich oder Metronidazol (CLONT) zweimal 500 mg bzw. Tinidazol (SIMPLATAN) in einer Dosis von zweimal 400 mg täglich verabreicht. Die Therapiedauer sollte mindestens eine Woche betragen. Zu beachten ist bei der Auswahl der Antibiotika die lokale Resistenzsituation, die insbesondere gegenüber Nitroimidazolen in Europa bis 30 % betragen kann. Bei einem therapeutischen Mißerfolg oder einem frühzeitigen Rezidiv sollte eine Resistenzbestimmung erwogen werden. Alternativ kann auch eine Vierfachtherapie bestehend aus Wismutzitrat (TELEN), Metronidazol, einem Tetracyclin und einem Protonenpumpenhemmer verordnet werden.

VANDENPLAS, Y. Inf. Dis. Clin. Pract. 1999; 23: 97-103

stische Antibiotika“ bezeichnet, da sie aus den beiden Fraktionen A und B bestehen, die sich in ihrer Wirkung synergistisch ergänzen. Die Naturstoffe sind für die antibakterielle Therapie ungeeignet, da sie meist schwer wasserlöslich sind. Aus den Pristinamycinen IA und IIA konnten jedoch halbsynthetisch die Derivate Quinupristin und Dalfopristin hergestellt werden. In einer 30:70-Mischung stehen sie nun unter dem Handelsnamen SYNERCID für eine parenterale Therapie zur Verfügung.¹

Antibakterielle Wirkung

Quinupristin und Dalfopristin binden an bakterielle Ribosomen und hemmen bei der Proteinbiosynthese die Elongation. Sie hemmen die Bildung der Peptidbindung, wodurch unvollständige Peptidketten entstehen. Aufgrund der synergistischen Ak-

tivität ist die antibakterielle Wirkung in Kombination etwa 10fach höher als die der Einzelkomponenten.

Es werden vor allem grampositive Erreger erfaßt. Von besonderer Bedeutung ist die hohe Aktivität des Kombinationspräparates gegen

- *S. aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken, einschließlich Methicillin-resistenter Stämme (MRSA) und Glykopeptid-intermediärer Stämme (GISA),
- *Enterococcus faecium*, einschließlich Ampicillin- und Glykopeptid-resistenter sowie Aminoglykosid-hochresistenter Stämme (*E. faecalis* ist resistent!),
- sowie *S. pneumoniae*, einschließlich Penicillin- und/oder Makrolid-resistenter Stämme.

Die minimalen Hemmkonzentrationen dieser Erreger liegen bei 1 mg/l oder darunter.

Im gramnegativen Bereich des Spektrums erweisen sich *M. catarrhalis* und *H. influenzae* als empfindlich. Auch Neisserien, Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen sind sensibel, Enterobakterien und Pseudomonaden sind jedoch resistent.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Die empfohlene Dosis beträgt 7,5 mg/kg Körpergewicht, die zwei- bis dreimal täglich verabreicht werden soll. Nach einstündiger Infusion dieser Dosis liegen die Konzentrationen im Plasma bei 2,8 mg/l (Quinupristin) und bei 7,2 mg/l (Dalfopristin). Dalfopristin bindet mit 10 bis 36 % nur in geringem Maße an Plasmaproteine, während die Bindung von Quinupristin höher ist (55 bis 94 %).

Die Eliminationshalbwertszeit wurde bei gesunden Probanden mit etwa einer Stunde bestimmt. Die antibakterielle Wirkung hält jedoch länger an als aufgrund der kurzen Halbwertszeit vermutet werden kann. Ein Grund dafür ist wahrscheinlich die Anreicherung in Makrophagen: in Leukozyten konnten bis zu 70fach höhere Konzentrationen nachgewiesen werden als im Plasma.

Beide Wirkstoffe werden zu etwa 80 % mit den Fäces ausgeschieden. Da die renale Elimination unbedeutend ist, muß die Dosierung bei Niereninsuffizienz nicht reduziert werden. Dagegen wird bei Patienten mit chronischer Leberinsuffizienz oder Zirrhose die Reduktion der Einzeldosis auf 5 mg/kg empfohlen.

Therapeutische Anwendung

Dem antibakteriellen Wirkspektrum entsprechend wurde Quinupristin-Dalfopristin bei Patienten mit Infektionen durch grampositive Erreger angewandt.^{1,2} Bei Patienten mit komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen zeigte das neue Antibiotikum eine etwa gleich gute klinische Wirksamkeit wie die Vergleichssubstanzen [z. B. Vancomycin (VANCOMYCIN CP) oder Oxacillin (STAPENOR)]. Auch bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie durch grampositive Erreger erwies sich Quinupristin-Dalfopristin als gleich gut wirksam wie Vancomycin. In einer multizentrischen Studie bei schwerstkranken Patienten, die entweder durch Vancomycin-resistente Enterokokken infiziert waren oder bei denen andere Präparate versagt hatten, sprachen in der bakteriologisch auswertbaren Patientengruppe zwei von drei Patienten auf die Therapie an.³

Unerwünschte Wirkungen, Interaktionen

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, wurden nach Quinupristin-Dalfopristin etwa gleich häufig beobachtet wie in den Vergleichsgruppen. Myalgien und Arthralgien treten nach Quinupristin-Dalfopristin-Gabe offen-

bar dosisabhängig auf. Der Mechanismus dieser Wirkung ist unklar. Bei Infusion in eine periphere Vene kommt es häufig zu lokalen Irritationen, die sich als Entzündung, Schmerzen, Ödem, seltener als Thrombose und Phlebitis äußern. Die lokalen Reizwirkungen können durch eine zentral-venöse Verabreichung verhindert werden. Weiterhin war eine Erhöhung des konjugierten Bilirubins nach Behandlung mit Quinupristin-Dalfopristin auffällig; dies scheint nach den bisherigen Erkenntnissen jedoch nicht mit einer allgemeinen hepatischen Störung zu korrelieren. Alle beobachteten Nebenwirkungen waren nach Absetzen des Antibiotikums reversibel.⁴

Quinupristin-Dalfopristin ist ein Hemmstoff der hepatischen Monooxygenase CYP3A4. Dadurch ergeben sich potentielle Interaktionen mit anderen Arzneistoffen, die über dieses wichtige Fremdstoff-metabolisierende Enzym verstoffwechselt werden [z.B. Ciclosporin (SANDIMMUN), Indinavir (CRIXIVAN) und andere Protease-Inhibitoren]. Andere Cytochrome werden offenbar nicht gehemmt.

ZUSAMMENFASSUNG: Das Antibiotikum SYNERCID stellt eine Mischung aus Quinupristin und Dalfopristin im Verhältnis 30:70 dar. Dabei handelt es sich um Derivate von Pristinamycin, das zu den Streptograminen gehört. Quinupristin/Dalfopristin wird parenteral bei Infektionen durch grampositive Erreger angewandt. Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, dass es auch bei den meisten multiresistenten, grampositiven Erregern nosokomialer Infektionen wirksam ist. Als unerwünschte Wirkung muß vor allem die lokale Irritation bei Infusion in periphere Venen genannt werden; darüber hinaus kommt es dosisabhängig zu Myalgien, Arthropathien und zu einer Hyperbilirubinämie. Angesichts der zu erwartenden weiteren Zunahme resistenter grampositiver Bakterien als Erreger nosokomialer Infektionen wird die Bedeutung des neuen Antibiotikums – trotz der nicht optimalen Verträglichkeit – weiter zunehmen.

1. LAMB, H.M. et al.
Drugs 1999; 58:1061-1079

2. JOHNSON, A.P., LIVERMORE, D.M.
Lancet 1999; 354:2012-2013

3. MOELLERLING, R.C.
J. Antimicrob. Chemother. 1999; 44 (Suppl. A) 25-30

4. RUBINSTEIN, E. et al.
J. Antimicrob. Chemother. 1999; 44 (Suppl. A) 37-46

Resistenz

Makrolid-Resistenz in den USA nimmt zu

In einer multizentrischen nordamerikanischen Studie wurde bei 152 von 1527 isolierten Pneumokokken in den Jahren

1994 bis 1995 eine Erythromycin-Resistenz nachgewiesen. Diese Erreger stammten aus den tiefen Atemwegen oder von sonst normalerweise sterilen Körperregionen. Mittels PCR wurden die beiden führenden Makrolid-Resistenzgene, *mefE* in 61 % und in 32 % *ermAM*, nachgewiesen. Das *ermAM*-Gen vermindert die Makrolid-Bindung an das bakterielle Ribosom und führt so zur Resistenz; das *mefE*-Gen bewirkt auch einen vermehrten Efflux des Antibiotikums aus der bakteriellen Zelle. Dieses Gen produziert einen mittelgradigen Anstieg der Erythromycin-Resistenz (MHK < 16 mg/l) und steht nicht in Beziehung zur Penicillin-Empfindlichkeit oder zu einer Clindamycin-Resistenz. Das *ermAM*-Gen induziert eine höhergradige Erythromycin-Resistenz und wurde ausschließlich bei gegenüber Penicillin intermediären oder hochgradig resistenten Pneumokokken nachgewiesen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Studie bestätigt wiederum, dass der häufigste Resistenzmechanismus gegenüber Erythromycin der gesteigerte Efflux des Antibiotikums aus der bakteriellen Zelle darstellt. Neuere Makrolide wie Clarithromycin (KLACID) oder Azithromycin (ZITHROMAX) mit sehr hohen Gewebekonzentrationen können möglicherweise diesen *mefE*-vermittelten Resistenzmechanismus überwinden. Diesbezüglich müßten prospektive Studien die klinische Bedeutung der unterschiedlichen Resistenzmechanismen analysieren.

SHORTTRIDGE, V.D. et al.
Clin. Infect. Dis. 1999; 29: 1186-88

Chinolon-resistente Stämme von *Salmonella typhimurium*

Über Lebensmittel verbreitete Infektionen durch *S. typhimurium* stellen in den industrialisierten Ländern ein zunehmendes Problem dar, da einige dieser Stämme (z.B. der Stamm DT 104) gegen zahlreiche Antibiotika resistent sind. Fluorchinolone, wie zum Beispiel Ciprofloxacin (CIPROBAY), sind die Mittel der Wahl bei behandlungsbedürftigen Infektionen des Gastrointestinaltraktes durch Salmonellen.

Aus Dänemark wird über 25 Fälle von kulturell bestätigten Infektionen durch den Stamm DT 104 berichtet. Elf der Patienten mußten stationär behandelt werden, zwei Todesfälle waren zu beklagen. Ausgangs-herd der Erkrankungen war offenbar Schweinefleisch. Die Bakterien waren resistent gegen Ampicillin (BINOTAL u. a.), Chloramphenicol (PARAXIN u. a.) und Streptomycin (div. Warenzeichen) sowie gegen Tetrazykline und Sulfonamide. Darüber hinaus bestand eine Resistenz gegen Nalidixinsäure (NOGRAM u. a.) und eine reduzierte Empfindlichkeit gegen Ciprofloxacin (CIPROBAY). Die Therapie mit Fluorchinolonen zeigte nicht die erwartete

klinische Wirksamkeit, obwohl Ciprofloxacin aufgrund der in vitro Testung als „empfindlich“ eingestuft wurde (MHK-Wert: 0,06–0,12 mg/l).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Obwohl sich in den beschriebenen Fällen kein direkter Zusammenhang mit einem veterinärmedizinischen Einsatz von Fluorchinolonen herstellen ließ, wird dringend empfohlen, den Gebrauch dieser Medikamente bei Schlachttieren einzuschränken, da sonst mit einer weiterhin zunehmenden Resistenzentwicklung von Salmonellen und anderen Erregern gerechnet werden muß.

MØLBACK K. et al.
N. Engl. J. Med. 1999; 341: 1420-1425

Bakteriämie-Erreger und deren Resistenzentwicklung in Großbritannien 1990-1998

Sowohl zur Erkennung von Trends in der Verbreitung von Resistenzen als auch zur adäquaten empirischen Infektionstherapie kann die Analyse mikrobiologischer Untersuchungen wertvolle Informationen erbringen.

Eine Arbeitsgruppe aus London sammelte seit 1990 die Ergebnisse von positiven Blutkulturen aus 229 mikrobiologischen Laboren in England und Wales. Ausgewertet wurden die Häufigkeit der nachgewiesenen Spezies und deren Antibiotogramme.

Die Zahl der jährlich von diesen Laboren gemeldeten positiven Blutkulturen nahm von 30000 (1990) auf 50000 (1998) zu. Die häufigsten Erreger, die in 60 % der Kulturen nachgewiesen wurden, waren *E. coli*, *S. aureus*, Koagulase-negative Staphylokokken, Pneumokokken, Enterokokken und Klebsiellen. Nicht-hämolyisierende Streptokokken, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* und *Pseudomonaden* machten weitere 20 % der nachgewiesenen Erreger aus.

Über den Untersuchungszeitraum nahm die Zahl der *Hämophilus influenzae*-Isolate ab. Gleichzeitig wurde eine deutliche Zunahme von *Corynebakterien*, *Acinetobacter spp.*, *Serratia spp.* und *Enterobacter spp.* beobachtet.

Die Resistenz von *S. aureus* gegen penicillinasefeste Penicilline nahm ausgehend von 1,7 % 1990 in der zweiten Hälfte der Dekade stark zu auf 34 % im Jahr 1998. Auch der Anteil an *Vacomycin*-resistenten *Enterococcus faecium*-Stämmen stieg in der zweiten Hälfte der neunziger Jahre von 6 % auf 24 % deutlich an. Pneumokokken waren 1998 zu 4 % penicillinresistent und zu 11 % resistent gegen *Erythromycin*. Erfreulich war demgegenüber die mit 2-3 % konstant niedrige *Gentamicin*-Resistenz von *E. coli*.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Der Anstieg der Isolate von *Acinetobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.* und

Enterobacter spp. könnte mit deren Fähigkeit zusammenhängen, durch Mutation rasch eine Cephalosporin-Resistenz zu erwerben. Die Verminderung der *H. influenzae*-Isolate trat nach der Einführung der Hib-Impfung 1992 auf. Die beobachtete Resistenzentwicklung ist besorgniserregend. Sie verdeutlicht einerseits die Notwendigkeit eines rationalen Antibiotikaeinsatzes und andererseits die Notwendigkeit von hygienischen Maßnahmen zur Vermeidung der Übertragung von schwer behandelbaren Erregern.

REACHER, M.H. et al.
BMJ 2000; 320: 213-16

Penicillin-Resistenz von Pneumokokken und Letalität der HIV-assoziierten Pneumokokken-Bakteriämie

Weltweit wird über eine zunehmende Inzidenz von Infektionen durch penicillinresistente Pneumokokken berichtet. Jedoch zeigten alle bisherigen Studien, dass die Letalität dieser Infektionen, selbst bei Patienten, die mit Penicillin behandelt wurden, nicht höher ist. Eine neue Studie berichtete, dass die Situation bei HIV-infizierten Patienten jedoch ungünstiger ist.

Die Autoren führten eine retrospektive Analyse von 460 Pneumokokken-Bakteriämien bei 430 Patienten über fünf Jahre durch. Die Hälfte dieser Patienten war HIV-positiv. 17 % der Isolate waren intermediär oder hochgradig Penicillin-resistent, wobei HIV-positive Patienten häufiger mit Penicillin-resistenten Keimen infiziert waren.

Die weitere statistische Analyse der HIV-infizierten Patienten ergab, dass die hochgradige Penicillin-Resistenz einen unabhängigen Risikofaktor für einen tödlichen Ausgang darstellte; die Behandlung dieser Patienten mit Penicillin jedoch nicht mit einem zusätzlichen Risiko behaftet war.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Hochgradige Penicillin-Resistenz war in einer Kohorte von HIV-positiven Patienten mit einer erhöhten Letalität behaftet. Die Ursachen hierfür konnten jedoch nicht identifiziert werden. Pneumokokken-Infektionen sind häufig bei HIV-infizierten Patienten. Daher sollte dieses Problem in prospektiven Studien weiter untersucht werden.

TURRETT, G.S. et al.
Clin. Inf. Dis. 1999; 29: 321-27

Mittel der Wahl

Therapie der malignen externen Otitis

Die maligne externe Otitis (MEO) ist eine schwere, zunächst lokalisierte Infektion des äußeren Gehörganges und des Ohres, die sich auf die anliegenden Knochenpartien

ausbreitet. Insbesondere bei älteren Diabetikern und immungestörten Patienten kann diese Infektion einen tödlichen Verlauf nehmen. Üblicherweise beginnt die MEO als eine Dermatitis im externen Gehörgang, anschließend entwickelt sich über eine Cellulitis eine Chondritis mit nachfolgender Otitis bzw. Osteomyelitis des Temporalknöchens und auch des angrenzenden Hirnbasisbereiches. Der dominierende Erreger ist *Pseudomonas aeruginosa*. Die besondere Disposition des diabetischen Patienten für diesen Erreger wird mit der zugrundeliegenden Mikroangiopathie und einer gestörten Wirtsreaktion, insbesondere einer schlechten Granulozytenfunktion und einer defekten Phagozytose erklärt. Zumeist klagen die Patienten über die Symptome einer externen Otitis mit deutlicher eitriger Sekretion und tief sitzenden Ohrschmerzen. Radiologisch kann über ein Computertomogramm oder auch eine Galliumszintigraphie die Ausbreitung des Prozesses festgelegt werden.

Therapeutisch muß zunächst täglich ein Débridement des äußeren Gehörganges erfolgen, auch Ohrentropfen mit Anti-*Pseudomonas*-Wirkung [z. B. *Gentamicin* (REFOBACIN)-Tropfen] werden eingesetzt. Die Basis der Therapie ist allerdings eine intravenöse antibiotische Behandlung, zumeist in Kombination aus einem Betalaktam-Antibiotikum wie *Piperacillin* (PIPRIL) oder *Azlocillin* (SECUROPEN) zusammen mit *Gentamicin* oder *Tobramycin* (GERNEBCIN u. a.). Auch *Pseudomonas*-wirksame Cephalosporine wie *Ceftazidim* (FORTUM) können in Kombination eingesetzt werden, wobei es mit *Ceftazidim* auch erfolgreiche Monotherapieergebnisse gibt. Unter den Chinolonen werden gute Ergebnisse einer oralen hochdosierten Behandlung mit *Ciprofloxacin* (CIPROBAY) berichtet.

Die Dauer der Therapie bei dieser bedrohlichen Erkrankung sollte bei der intravenösen Antibiotikagabe mindestens sechs Wochen betragen, die Chinolone werden als einzige oral wirksame Substanzen über zehn bis zwölf Wochen verabreicht. Gelegentlich müssen allerdings auch lange Behandlungsperioden bis zu 18 Monaten, orientiert an dem klinischen Befund, erfolgen.

FOLGERUNG DES AUTORS: Die maligne externe Otitis beim älteren diabetischen Patienten ist eine sehr ernste und bedrohliche Infektion, die einer intensiven und wirksamen Behandlung bedarf. Der bei weitem dominierende Erreger ist *Pseudomonas aeruginosa*. Neben dem lokalen Débridement wird die intravenöse antibiotische Kombinationstherapie mit *Pseudomonas*-wirksamen Betalaktam-Antibiotika in Kombination mit *Gentamicin* (REFOBACIN) oder *Tobramycin* (GERNEBCIN) empfohlen. Eine wirksame Alternative ist die hochdosierte orale Gabe von *Ciprofloxacin* (CIPROBAY).

Die Therapiedauer sollte mindestens sechs Wochen bei intravenöser Behandlung, bei oraler Therapie jedoch zehn bis zwölf Wochen, orientiert am klinischen Verlauf, betragen.

KANAMORI, G.S.
Inf. Dis. Clin. Pract. 2000; 9: 70-74

Helicobacter pylori Eradikation bei funktioneller Dyspepsie ?

Bei peptischen Geschwüren des Magens und des Zwölffingerdarms kann der Nutzen einer Eradikation von *Helicobacter pylori* als gesichert angesehen werden. Als funktionelle Dyspepsie werden Oberbauchbeschwerden ohne Ulzera oder andere Erkrankungen bezeichnet. Diese sind zu etwa 50 % mit Nachweis von *Helicobacter* vergesellschaftet, der Nutzen einer Eradikationsbehandlung ist hier jedoch nicht hinreichend geklärt und wurde nun in einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie untersucht.

In 40 Zentren aus Australien, Neuseeland und Europa wurden 278 Patienten eingeschlossen, die seit mindestens drei Monaten Beschwerden im Epigastrium bei positivem *H. pylori* Screeningtest hatten. Das Ausmaß der Entzündung wurde histologisch nach Endoskopie beurteilt, Patienten mit Ulzerationen wurden ausgeschlossen. In einer Vorlaufzeit von sieben Tagen wurden Beschwerden mittels eines Fragebogens erhoben. Patienten mit Beschwerden an mindestens drei Tagen wurden randomisiert und erhielten entweder eine Dreifachtherapie [zweimal 20 mg Omeprazol (ANTRA u. a.), zweimal 1000 mg Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) und zweimal 500 mg Clarithromycin (BIAXIN HP u. a.) täglich] oder Plazebo über jeweils 14 Tage. Nach Beendigung der Therapie wurden die Patienten zwölf Monate beobachtet und die Beschwerden sowie der Arzneimittelgebrauch dokumentiert. Die Magenschleimhaut wurde mittels Gastroskopie histologisch zur Beurteilung der Entzündung und zum Nachweis von *H. pylori* untersucht.

Nach zwölf Monaten war die *H. pylori*-Infektion bei 86 % der behandelten Patienten gegenüber 4 % der Kontrollpatienten nicht mehr nachweisbar. Die histologische Untersuchung der Magenschleimhaut ergab eine hochgradige Entzündung bei nur 20 % der Behandelten gegenüber 87 % der Kontrollgruppe. Dieser signifikante Unterschied äußerte sich jedoch nicht klinisch: In beiden Gruppen wurde bei rund 20 % der Patienten ein Behandlungserfolg erzielt und auch der Gebrauch von Antazida war ähnlich. Der klinische Erfolg war zudem unabhängig vom *H. pylori*-Status und dem histologischen Befund.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Patienten mit funktioneller Dyspepsie profitieren

klinisch nicht von einer *Helicobacter pylori*-Eradikation.

TALLEY, N.J. et al.
BMJ 1999; 318: 833-837

Protease-Inhibitoren

Hepatotoxizität der Protease-Inhibitoren

Neben vielen anderen unerwünschten Wirkungen finden sich bei HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie häufig erhöhte Leberenzymwerte. Dies betrifft insbesondere Patienten mit einer Koinfektion mit Hepatitis B oder C Viren. Da eine derartige Koinfektion häufig ist, reichen Kasuistiken nicht aus, um das hepatotoxische Risiko der üblichen antiretroviralen Therapie von der viralen Hepatopathie zu unterscheiden.

In den Vereinigten Staaten wurde daher eine prospektive Studie durchgeführt. Ziel war zu untersuchen, ob sich verschiedene antiretrovirale Kombinationen in ihrer hepatotoxischen Potenz unterscheiden und in wieweit diese durch eine bestehende virale Hepatitis verstärkt wird.

Es wurden rund 300 Patienten von 1996 bis 1997 eingeschlossen, bei denen eine antiretrovirale Therapie begonnen wurde. Etwa die Hälfte der Patienten war Hepatitis C-positiv. Von den Patienten wurden 210 mit Protease-Inhibitoren behandelt [davon 50 mit Ritonavir (NORVIR)], die übrigen mit zwei Nukleosidanaloga. Die Patienten wurden in regelmäßigen Abständen auf hepatische Nebenwirkungen untersucht. Die Beobachtungszeit betrug 170 Tage (Median). Die Transaminasen stiegen in allen Patientengruppen mit Ausnahme der Hepatitis C-negativen, die nur mit Nukleosiden behandelt wurden, signifikant an. Sie erreichten zehn bis 13 Wochen nach Therapiebeginn ein Maximum.

Bei 10 % aller Patienten zeigten sich schwere hepatische Reaktionen (erheblicher Anstieg der Transaminasen, primärer Endpunkt). Von den 50 Patienten, die mit Ritonavir behandelt wurden, entwickelten 30 % schwere hepatische Reaktionen unabhängig von ihrem Hepatitis C-Status. Bei den Patienten, die mit anderen Protease-Inhibitoren behandelt wurden, kam es nur selten (5 % von 79 Patienten) zu einem deutlichen Anstieg der Transaminasen, soweit sie Hepatitis C-negativ waren. Bei positivem Hepatitis C-Status waren 8 % von 87 Patienten dieser Gruppe betroffen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Unter der Behandlung mit Ritonavir (NORVIR) war das Risiko für einen deutlichen Anstieg der Transaminasen fünffach erhöht. Weiterhin zeigte sich ein Trend für vermehrte hepatotoxische Nebenwirkungen

bei Hepatitis C-positiven Patienten. Diese waren jedoch nicht so häufig oder schwerwiegend, dass diesen Patienten eine antiretrovirale Therapie vorenthalten werden müsste.

SULKOWSKI, M.S. et al.
JAMA 2000; 283: 74-80

Protease-Inhibitoren und Fettstoffwechsel

Im Jahre 1998 berichteten HENRY et al. über die Manifestation frühzeitiger koronarer Herzerkrankungen bei Patienten während einer Protease-Inhibitor-Therapie.¹ Weitere Berichte beschrieben vier Patienten zwischen 35-44 Jahren, die einen Myokardinfarkt entwickelten während einer 24-49 Monate tragenden Behandlung mit Protease-Inhibitoren.² Zwei dieser Infarkte verliefen tödlich. Sämtliche Autoren weisen darauf hin, dass gegenwärtig die Verbesserung der klinischen AIDS-Symptomatik, einschließlich der immunologischen Befunde, vermehrt verbunden ist mit einer Insulin-Resistenz, welche die Entwicklung eines Diabetes mellitus, einer Lipodystrophie, einer Hyperlipidämie, einer Pankreatitis sowie bedeutsamer makrovaskulärer Erkrankungen beinhaltet. Offensichtlich gibt es keine Unterschiede zwischen den Protease-Inhibitoren bezüglich der Auslösung dieser bedeutsamen Nebenwirkungen. In einer kürzlich beschriebenen Kasuistik bei einem Patienten mit einem Lipodystrophie-Syndrom wurde auf einen möglichen neuen therapeutischen Ansatz hingewiesen.³ Bei einem Patienten unter einer Protease-Inhibitor Therapie mit massiver Anreicherung von viszeralem abdominalen Fett, konnte kein therapeutisch positives Ergebnis mit Wechseln der Protease-Inhibitoren und auch nicht mit der Beendigung der Therapie erreicht werden. Die Behandlung mit einem rekombinierten menschlichen Wachstumshormon über acht Wochen erbrachte eine deutliche Verminderung der Fettdepots und auch der beklagten subjektiven Symptome.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die längere Lebenserwartung der AIDS-Patienten durch die moderne antiretrovirale Therapie ist häufig begleitet von beträchtlichen Fettstoffwechselstörungen, insbesondere unter einer Behandlung mit Protease-Inhibitoren. Erstmals konnte mit der Gabe von menschlichem Wachstumshormon, welches bekanntlich lipolytische Wirkungen aufweist, eine Verminderung der Fettstoffwechselstörungen erreicht werden.

1. HENRY, K. et al.
Lancet 1998; 351: 1328

2. FLYNN, T.E. and BRICKER, L.A.
JAMA 1999; 131: 548

3. MAUSS, S. et al.
Ann. Intern. Med. 1999; 131: 313-314

4. BARZA, M.
Inf. Dis. Clin. Pract. 2000; 9: 42

Interaktionen mit Antiinfektiva (2)

Interaktionspotential der Makrolide

Seit fast 50 Jahren wird Erythromycin (ERYTHROCIN u. a.) zur Therapie bakterieller Infektionen benutzt. Ein Nachteil dieses klassischen Makrolid-Antibiotikums ist die relativ schlechte gastrointestinale Verträglichkeit. Durch die Entwicklung der neuen Makrolide mit erhöhter Säurestabilität [Roxithromycin (RULID), Clarithromycin (KLACID u. a.) und Azithromycin (ZITHROMAX)] ist die Makrolidtherapie heute besser verträglich geworden. Ein weiterer Nachteil von Erythromycin ist das Interaktionspotential der Substanz: durch Hemmung der hepatischen Cytochrom P450-abhängigen Monoxygenasen (z. B. CYP3A4) wird die Elimination zahl-

reicher anderer, gleichzeitig gegebener Medikamente verzögert. Nicht selten steigen die Blutspiegel so deutlich an, dass es zu unerwünschten Wirkungen durch die Begleitmedikation kommt.

Das Potential für derartige Interaktionen ist bei Erythromycin und Clarithromycin am höchsten, bei Roxithromycin ist es geringer ausgeprägt und mit Azithromycin sind derartige Interaktionen bis heute nicht bekannt geworden.

Die Tatsache, dass die Anwendung von Azithromycin nicht mit Interaktionsrisiken verbunden ist, muss für die alltägliche Praxis als wichtiger Vorteil dieser Substanz im Vergleich zu anderen Makroliden angesehen werden. Die Unterschiede zu den anderen Antibiotika dieser Gruppe scheinen durch die abweichende chemische Struktur begründet zu sein: Azithromycin weist einen stickstoffhaltigen, basischen 15-gliedrigen Ring als Grundgerüst auf (sogenanntes

„Azalid“), während die anderen Derivate des Erythromycins einen „Makrolidtypischen“ 14-gliedrigen Ring besitzen.

Einen Überblick über die möglichen Interaktionen der Makrolide mit anderen Arzneimitteln gibt die nachfolgende Tabelle, die auch über unsere Seite im Internet unter www.zct-berlin.de abrufbar ist. Es sollte beachtet werden, dass die Daten ganz überwiegend nicht aus direkt vergleichenden Studien stammen und derartige Tabellen nur zur raschen Orientierung dienen können.

VON ROSENSTIEL, N.A., ADAM, D.
Drug Safety 1995;13:105-122

AMSDEN, G. W.
Ann. Pharmacother. 1995; 29:906-917

NAHATA, M.
J. Antimicrob. Chemother. 1996; 37 (Suppl. C): 133-142

The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (1999)
28th ed. Gilbert, D. N. et al., Antimicrobial Therapy Inc., Vienna, VA, USA

Makrolide (A)#				Andere Arzneimittel (B)	Wirkung	Klinische Bedeutung
Ery	Roxi	Azi	Clari			
+	?	?	?	Alfentanil	↑ Wirkung von B	±
+	-	-	+	Carbamazepin	↑ Serumspiegel von B, Nystagmus Übelkeit, Erbrechen, Ataxie	++ *
+	-	-	+	Cimetidin	↑ Spiegel von B	+
+	?	?	+	Cisaprid	↑ Q-T Intervall; ↑ Arrhythmie-Risiko	++
+	?	?	?	Clozapin	↑ Serumspiegel von B, CNS-Toxizität	+
+	?	-	?	Corticosteroide	↑ Wirkungen von B	+
+	+	-	+	Cyclosporin	↑ Serumspiegel von B mit Toxizität	+
+	+	+	+	Digoxin	↑ Serumspiegel von B (10 % der Fälle)	+
+	?	?	+	Ergot-Alkaloide	↑ Spiegel von B	++
+	?	?	?	Felodipin	↑ Spiegel von B	±
+	?	?	+	Lovastatin	Fälle von Rhabdomyolysis	±
+	+	-	+	Midazolam	↑ Spiegel von B, ↑ sedative Wirkungen	+
+	?	-	+	Phenytoin	↑ Spiegel von B	+
+	?	?	+	Pimozid	↑ Q-T Intervall	++
+	?	?	+	Rifampicin, Rifabutin	↓ Spiegel von A	+
+	?	?	+	Tacrolimus	↑ Spiegel von B	++
+	-	-	+	Terfenadin, Astemizol	↑ Q-T Intervall; ↑ Arrhythmie-Risiko	++
+	-	-	+	Theophyllin	↑ Serumspiegel von B mit Übelkeit, Erbrechen, Anfällen, Apnoe	++
+	?	-	+	Triazolam	↑ Spiegel von B	+
+	?	-	+	Valproinsäure	↑ Spiegel von B	+
+	-	-	+	Warfarin	kann Prothrombinzeit ↑	+
?	?	-	+	Zidovudin	↓ Spiegel von B	+

Ery = Erythromycin; Azi = Azithromycin; Clari = Clarithromycin; Roxi = Roxithromycin;

+ = Interaktion möglich; - = keine Interaktion; ? = keine ausreichenden Daten verfügbar

* = nicht gleichzeitig mit Erythromycin oder Clarithromycin anwenden.

Modifiziert nach „The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy“ (1998), 28th Ed., Gilbert et al., eds., Antimicrobial Therapy, Inc., Vienna, VA, USA

Nebenwirkungen

Nephrotoxizität von Amphotericin B in der Aspergillose-Therapie

Invasive Pilzinfektionen nehmen in den westlichen Industriestaaten deutlich zu. Ursächlich hierfür sind der vermehrte Einsatz von Antibiotika und die Zunahme von Risikopatienten, die eine Chemotherapie wegen neoplastischer Erkrankungen erhal-

ten oder Patienten mit Organtransplantationen. Amphotericin B (AMPHOTERICIN) bleibt trotz der Konkurrenz durch die Azol-Antimykotika das Basistherapeutikum für invasive Pilzinfektionen. Gefürchtet ist die Nephrotoxizität unter Amphotericin B, die in der vorliegenden Studie aus den USA umfangreich untersucht wurde. 239 immunsupprimierte Patienten mit dem Nachweis bzw. der dringenden Verdachtsdiagnose einer invasiven Aspergillose erhielten Amphotericin B in der herkömmlichen galenischen Form. 37 % der Patienten

waren knochenmarkstransplantiert, 26 % organtransplantiert. Im Mittel wurde Amphotericin B über 20 Tage verabreicht (Median: 15 Tage). Der Kreatinin-Serumspiegel verdoppelte sich bei 53 % der Patienten und überstieg 2,5 mg/dl bei etwa jedem dritten Patienten. 14,5 % der Patienten mußten dialysiert werden und 60 % verstarben. Als gesicherte Risikofaktoren für die Notwendigkeit einer Hämodialyse stellten sich in einer Multivarianzberechnung ein hoher Kreatininspiegel über 2,5 mg/dl sowie eine allogene oder autologe Knochen-

marktransplantation heraus. Risikofaktoren für einen tödlichen Verlauf waren die Notwendigkeit zur Dialyse, die Dauer der Amphotericin B-Gabe und der zusätzliche Gebrauch von nephrotoxischen Substanzen. Patienten mit einer Organtransplantation hatten das niedrigste Risiko zu versterben.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Immunologisch geschwächte Patienten mit einer invasiven Aspergillose und einer notwendigen Amphotericin B-Therapie (AMPHOTERICIN) entwickeln relativ häufig nephrotoxische Reaktionen. Die Dauer der Behandlung und der Ausgangskreatininwert sind für die Entwicklung einer nephrotoxischen Reaktion von prognostischer Bedeutung. Schwere nephrotoxische Reaktionen mit der Notwendigkeit zur Hämodialyse entwickeln sich besonders häufig bei Patienten mit Knochenmarktransplantationen.

WINGARD, J.R. et al.
Clin. Infect. Dis. 1999; 29: 1402-7

Atemnot nach Zanamivir-Inhalation

Mit Zanamivir (RELENZA) steht erstmals ein Neuraminidase-Inhibitor zur Therapie der Influenza zur Verfügung (vgl. ZCT 1999; 20: 43-44 oder www.zct-berlin.de). Da der Wirkstoff nach oraler Gabe nicht ausreichend aus dem Magen-Darmtrakt resorbiert wird, muß das Medikament in Pulverform inhaliert werden. Die zu diesem Zweck entwickelte spezielle Apparatur ist gewöhnungsbedürftig und setzt Kooperationsbereitschaft des Patienten voraus. Das neue Arzneimittel ist während der klinischen Prüfung überwiegend an Patienten ohne Grunderkrankung verabreicht worden. Bei diesen Patienten war die Verträglichkeit gut, über mögliche unerwünschte Reaktionen bei Patienten mit pulmonalen Grunderkrankungen ist wenig bekannt. Vorläufige Ergebnisse einer noch nicht abgeschlossenen Studie zeigten jedoch, dass die Behandlung von Patienten mit Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung häufiger zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion führt als bei sonst gesunden Personen: die FEV₁-Werte waren unter Zanamivir häufiger um mehr als 20 % reduziert.^{1,2}

Der Hersteller des Arzneimittels empfiehlt daher, dass Patienten mit pulmonalen Erkrankungen ein rasch wirksames bronchodilatatorisches Spray zur Verfügung haben sollten, wenn Zanamivir angewandt wird.² Trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen treten unter Alltagsbedingungen offenbar Komplikationen auf, die notfallmäßig behandelt werden müssen, wie der Fall eines 63-jährigen COPD-Patienten zeigt, der am 3. Tag einer Zanamivir-Therapie mit Atemnot und Hypoxie stationär behandelt werden mußte.³

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36 a, 14050 Berlin

FOLGERUNG DER AUTOREN: Es liegen zu wenig Erfahrungen über die Risiken einer inhalatorischen Therapie mit Zanamivir (RELENZA) bei Patienten mit pulmonalen Grunderkrankungen vor. Ärzte sollten daher Zanamivir nur zurückhaltend bei diesen Patienten anwenden.

1. Relenza® Glaxo Wellcome Packungsbeilage
2. WINQUIST, A.G. et al.,
MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep. 1999; 48 (RR-14):1-9
3. WILLIAMSON, J.C. and PEGRAM, P.S.
N. Engl. J. Med. 2000; 342: 661-662

Tendopathien nach Fluorchinolonen – wie häufig in Allgemeinpraxen?

Wie häufig muß mit Tendopathien nach einer Fluorchinolon-Behandlung unter den Gegebenheiten einer Allgemeinpraxis gerechnet werden? Epidemiologen aus den Niederlanden widmeten sich dieser Fragestellung und analysierten die Daten von fast 11.000 Patienten aus insgesamt 41 Praxen in den Jahren 1995 und 1996. Aus dieser Gruppe wurden etwa 1800 Patienten mit einem von drei Fluorchinolonen behandelt [Norfloxacin (BARAZAN), Ciprofloxacin (CIPROBAY) oder Ofloxacin (TARIVID)]. Das Risiko für Tendopathien bei diesen Patienten wurde mit dem Risiko von etwa 9000 Patienten verglichen, die mit einem anderen Antibiotikum behandelt worden waren [z. B. Amoxicillin

(CLAMOXYL u. a.), Cotrimoxazol (BAC-TRIM u. a.)].

Unter den etwa 400 Patienten, die Ofloxacin erhielten, wurden vier Fälle von Tendinitis beobachtet (ca. 1:100). Zwei von etwa 400 Patienten entwickelten unter Ciprofloxacin eine derartige Komplikation (ca. 1:200) und einer von 1000 Patienten bei einer Behandlung mit Norfloxacin (ca. 1:1000). In der Vergleichsgruppe waren es 15 Fälle unter 9406 Patienten (ca. 1:600). In dieser Untersuchung wurden nur drei Fluorchinolone erfasst; wie etliche Fallberichte zeigen, besteht jedoch sicher auch für die anderen Fluorchinolone ein entsprechendes Risiko für Tendopathien. In dieser, unter sehr strikten Kriterien durchgeführten biometrischen Analyse ergab sich ein signifikant erhöhtes Risiko nur für die Behandlung mit Ofloxacin: das relative Risiko für eine Achilles-Tendinitis nach Behandlung mit Ofloxacin wurde mit 10,1 (95 % Konfidenzintervall: 2,2-46) berechnet.

ZUSAMMENFASSUNG: Unter den Gegebenheiten einer Allgemeinpraxis muß mit dem Risiko einer Chinolon-verursachten Tendinitis vor allem nach der Behandlung mit Ofloxacin (TARIVID) gerechnet werden. Diese unerwünschte Wirkung trat bei etwa einem von 100 Patienten auf.

VAN DER LINDEN, P.D. et al.
Br. J. Clin. Pharmacol. 1999; 48: 433-437

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 D. Mirr (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen DM 60,- für Studenten und Abonnenten aus den neuen Beitrittsländern 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.