

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie März/April 2003 – 24. Jahrg.

Übersicht

Sepsis – neue Therapieansätze

Die Sepsis stellt die häufigste Todesursache bei kritisch kranken Patienten dar. In den USA erleiden jährlich etwa 750 000 Patienten eine Sepsis, von denen mehr als 25 % sterben. Bei uns ist mit etwa fünf Sepsisfällen auf 1000 Krankenhauspatienten zu rechnen, bei kritisch Kranken liegt diese Inzidenz jedoch um das 10-fache höher.

Seit vielen Jahren wird auf dem Gebiet der Sepsis geforscht, doch erst ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge hat zu neuen Therapieansätzen geführt. In der Vergangenheit wurde sich vor allem auf die Blockade der inflammatorischen Kaskade mit Hilfe von Kortikosteroiden, Antiendotoxin-Antikörpern, Tumor Nekrose Faktor (TNF)-Antagonisten, Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten konzentriert. Ein durchschlagender Erfolg konnte jedoch nicht verzeichnet werden, so dass in Frage gestellt wurde, ob die Patienten mit einer Sepsis überhaupt an den Folgen der unkontrollierten Inflammation versterben.

Heute weiß man, dass sich im Laufe der Sepsis die immunologische Situation ändert. Zu Beginn ist die Sepsis charakterisiert durch einen Anstieg der inflammatorischen Mediatoren, im weiteren Verlauf kommt es jedoch zu einem antiinflammatorisch immunsuppressiven Status.

Lange herrschte die Meinung vor, dass die Zellen im Rahmen der Sepsis durch Nekrose absterben, neuere Untersuchungen konnten jedoch zeigen, dass die Zellen auch durch Apoptose, einem genetisch programmierten Zelltod, zugrunde gehen können. Eine große Zahl von Lymphozyten und gastrointestinalen Epithelzellen stirbt während der Sepsis durch Apoptose. Ein möglicher Mechanismus der Lymphozytenapoptose könnte stressinduziert durch endogene Glukokortikoide bedingt sein. Die Art des Zelltodes bestimmt die immunologische Funktion der überlebenden Immunzellen. Apoptotische Zellen führen zu Anergie oder Stimulation von antiinflammatorischen Zytokinen, die die Antwort auf Erreger verschlechtern. Im Gegensatz dazu führen nekrotische Zellen zu einer Immunstimulation und somit zu einer vermehrten antimikrobiellen Abwehr.

In Studien mit eineiigen Zwillingen konnte gezeigt werden, dass genetische Faktoren hauptsächlich verantwortlich sind für die erhöhte Disposition, an einer Infektion zu sterben. Polymorphismen in Zytokin-Genen können die Konzentration von inflammatorischen und antiinflammatorischen Zytokinen beeinflussen und somit dafür verantwortlich sein, welche Personen eine hyperinflammatorische oder hypoinflammatorische Antwort auf eine Infektion entwickeln. Bei Patienten mit einer Sepsis steht das Risiko zu sterben im Zusammenhang mit dem genetischen Poly-

morphismus von TNF- α und TNF- β . Mit Hilfe dieser Polymorphismen ließen sich unter Umständen in Zukunft auch Patienten identifizieren, die ein hohes Risiko haben, eine Sepsis oder ein Organversagen im Rahmen einer Infektion zu entwickeln.

Neue Therapiekonzepte

An erster Stelle bei der Sepsistherapie stehen nach wie vor neben der intensivmedizinischen Überwachung die Sanierung des Sepsisherdes sowie die adäquate Antibiotikagabe, da die Mortalität bei primärem Nichterfass-

Inhalt

2/2003

Übersicht

– Sepsis – neue Therapieansätze Seite 9 – 11

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (50)

– Vaginitis Seite 11

Neueinführungen

– Valganciclovir Seite 11 – 12

Linezolid

– Neue Pharmakokinetik-Daten Seite 12 – 13
 – Wirksam bei Nokardiose Seite 13
 – Laktatazidose bei längerer Therapie Seite 13

MRSA

– Erhöhte Letalität bei Sepsis Seite 13
 – Zunahme auf Intensivstationen Seite 13 – 14

Helicobacter pylori

– Konsens und Kontroversen Seite 14
 – Interaktionen bei der Dreifachtherapie? Seite 14

Mittel der Wahl

– Antibiotika bei purulenter Rhinitis? Seite 14
 – Moxifloxacin versus Ceftriaxon bei COPD Seite 15
 – Polymikrobielle Peritonitis Seite 15

Gastroenteritis

– Noroviren – häufigste Erreger Seite 15 – 16

Nebenwirkungen

– Lipodystrophie vermeidbar durch optimierte Dosierung? Seite 16

Leserbrief

Seite 16

sen des Erregers erhöht ist. Wünschenswert ist eine gezielte Therapie nach dem Antibiotogramm. Die initial kalkulierte antibiotische Behandlung vor Eintreffen des Resistogramms kann dann nach dessen Vorliegen deeskaliert werden.

Das Fehlen einer adäquaten Akutphase-Antwort bei Sepsispatienten ist assoziiert mit einer erhöhten Mortalität und könnte schon die immunsuppressive Phase der Sepsis reflektieren.

Aktiviertes Protein C

Das rekombinante aktivierte Protein C, ein Antikoagulant, ist die erste antiinflammatorische Substanz, die einen nachgewiesenen positiven Effekt bei der Behandlung der Sepsis hat (siehe auch ZCT 1/2003). Bei Patienten mit einer Sepsis, die aktiviertes Protein C erhielten, ließ sich das relative Risiko zu sterben um 19,4 % senken und das absolute Risiko um 6,1 %. Das aktivierte Protein C = Drotrecogen (XIGRIS) wird als inaktive Vorstufe aus einer humanen Nierenzelllinie hergestellt und durch Thrombin aktiviert. Es inaktiviert die Faktoren Va und VIIIa und führt somit zu einer verminderten Thrombinbildung. Die Hemmung der Thrombinbildung durch aktiviertes Protein C resultiert in einer verminderten Inflammation durch Hemmung der Plättchenaktivierung, des Neutrophilenrekrutments und der Mastzelldegranulation. Außerdem hat es direkte antiinflammatorische Eigenschaften, da es die Produktion von Zytokinen durch Monozyten sowie die Zelladhäsion hemmt. Warum aktiviertes Protein C im Gegensatz zu zwei anderen Antikoagulantien (Antithrombin [AT] III und Tissue Factor Pathway Inhibitor [TFPI]) bei der Sepsis wirksam ist, ist nicht ganz geklärt. Eine mögliche Erklärung für das Versagen der zwei anderen Antikoagulantien könnte sein, dass sie an anderen Stellen der Gerinnungskaskade ansetzen. Jedoch hat auch das aktivierte Protein C Nachteile, da es unter der Therapie zu schweren Blutungen kommen kann. In einer Studie traten bei 3,5 % der Patienten schwere Blutungen auf, verglichen mit 2 % in der Placebogruppe ($p < 0,06$). Aus diesem Grund ist besondere Vorsicht geboten bei Patienten mit einem $\text{INR} > 3,0$ oder Thrombozyten $< 30\,000/\mu\text{l}$. Zur Zeit wird aktiviertes Protein C deshalb und auch wegen der hohen Kosten nur für Patienten mit schwerer Sepsis (mindestens zwei Organdysfunktionen) und hohem Mortalitätsrisiko empfohlen.

Intensivierte Insulintherapie bei Hyperglykämie

Eine intensivierete Insulintherapie mit Blutzuckerspiegeln zwischen 80 und 110 mg/dl (4,4 – 6,1 mmol/l) führte zu einer geringeren Morbidität und Mortalität bei kritisch kranken Patienten verglichen mit Blutzuckerspiegeln zwischen 180 – 200 mg/dl (10,0 – 11,1 mmol/l). Die Sepsisepisodes konnten bei niedrigen Blutzuckerspiegeln um 46 % gesenkt werden. Patienten mit einer Bakteriämie, die mit einer intensivierten Insulintherapie behandelt wurden, wiesen eine deutlich

niedrigere Mortalität auf verglichen zur konventionellen Therapie (12,5 % versus 29,5 %). Auch bei Sepsispatienten konnte durch eine intensivierete Insulintherapie die Mortalität deutlich gesenkt werden, unabhängig davon, ob bei den Patienten anamnestisch ein Diabetes mellitus bekannt war. Der Mechanismus des protektiven Effekts von Insulin bei der Sepsis ist unbekannt; jedoch werden verschiedene Möglichkeiten diskutiert. Die Phagozytenfunktion der Neutrophilen ist z.B. bei Hyperglykämie beeinträchtigt, die Therapie der Hyperglykämie verbessert hingegen die Phagozytose der Bakterien. Ein anderer möglicher Mechanismus betrifft den antiapoptotischen Effekt des Insulins, das heißt, Insulin schützt vor dem apoptotischen Zelltod, ausgelöst durch zahlreiche Stimuli. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle bei kritisch kranken Patienten scheint unverzichtbar. Um hypoglykämische Hirnschäden zu vermeiden, sollte ein Zielglukosewert von 80 – 110 mg/dl nicht unterschritten werden.

Volumensubstitution

In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass eine frühzeitige aggressive Therapie zur Optimierung der kardialen Vorlast, Nachlast und der Kontraktilität bei Patienten mit Sepsis die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich steigert. Dazu gehören die Infusion von kolloidalen und kristallinen Lösungen, die Gabe von Katecholaminen und die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung. Eine gute Sauerstoffversorgung ist dann erreicht, wenn die gemischt venöse Sauerstoffsättigung und die Laktatkonzentration normalisiert sind sowie das Basendefizit und der pH-Wert ausgeglichen sind. Die Mortalität ließ sich in einer Studie, in der die Hälfte der Patienten sofort eine aggressive Therapie mit den oben genannten Substanzen erhielten, signifikant senken (30,5 % versus 46,5 %, $p = 0,009$). Eine frühzeitige Intervention zur Wiederherstellung des Gleichgewichts zwischen Sauerstoffverbrauch und -bedarf verbessert das Überleben bei Patienten mit Sepsis.

Kortikosteroide

Hohe Dosen von Kortikosteroiden (z.B. 30mg Methylprednisolon/kg KG) verbessern das Überleben von Sepsispatienten nicht, sondern führen im Gegenteil zu deutlich mehr Sekundärinfektionen. 2001 konnte in einer Studie jedoch gezeigt werden, dass Sepsispatienten mit einer prolongierten schlechten Kreislaufsituation, die die Gabe von Vasopressoren erforderlich macht, und mit langer maschineller Beatmung von "physiologischen" Kortikosteroiddosen profitieren. Es wird vermutet, dass diese Patienten eine relative Nebennierenrindensuffizienz haben trotz der erhöhten zirkulierenden Kortisolspiegel. Hydrokortison steigert die Katecholaminsensibilität der Gefäßmuskulatur durch vermehrte Expression der adrenergen Rezeptoren. So kann der Katecholaminbedarf im septischen Schock reduziert werden. Die viermal tägliche Gabe von 50 mg Hydro-

kortison (diverse Handelsnamen) als i.v. Bolus plus die orale Gabe von Fludrokortison (ASTONIN H u.a.) (50 µg/d) über sieben Tage bei Patienten mit einem septischen Schock verbesserte das Überleben verglichen mit der Kontrollgruppe.

Bei Patienten mit einem septischen Schock scheint die niedrig dosierte Kortikosteroidgabe vorteilhaft zu sein.

Ausblick

Die immunologische Antwort im Rahmen einer Sepsis scheint von mehreren Faktoren abhängig zu sein, wie der Virulenz des Erregers und der Erregermenge, der Grunderkrankungen des Patienten, des Ernährungsstatus, dem Alter und dem Polymorphismus in den Zytokin-Genen. Die meisten Todesfälle bei der Sepsis ereignen sich während eines prolongierten Hypoimmunitätsstadiums, so dass die Forschung ihr Augenmerk besonders auf das Verhindern dieser immundefizitären Situation gerichtet hat. Eine antiinflammatorische Therapie in der Frühphase kann bei Patienten mit einer hyperinflammatorischen Immunlage lebensrettend sein. Das Messen der Konzentration von zirkulierenden Inflammationsmediatoren könnte hilfreich sein zur Abschätzung des Sepsisstadiums, da antiinflammatorische Substanzen während der hypoimmunen Phase die Prognose deutlich verschlechtern. In dieser Phase sind inflammatorische Strategien effektiv, die die Funktion des Immunsystems stärken.

Diverse neue Substanzen waren in tierexperimentellen Studien erfolgreich und es ist zu hoffen, dass sich diese Ergebnisse auch auf den Menschen übertragen lassen. Interleukin-12, ein potenter Immunstimulator und Induktor von TH1-Zellen, reduzierte die Mortalität bei Sepsis im Rahmen von Verbrennungstraumata. Die Gabe von Antikörpern gegen das Komplementaktivatorprodukt C5a führte zu einer verminderten Frequenz von Bakteriämien, schützte vor Apoptose und verbesserte das Überleben. Ein weiterer Therapieansatz sind Antikörper gegen einen Makrophagen Migrations-Inhibitor-Faktor, da bei Sepsispatienten die Konzentration von diesen Faktoren deutlich erhöht war. In experimentellen Ansätzen konnte durch Blockade der Apoptose in Lymphozyten und gastrointestinalen Epithelzellen ein besseres Überleben erzielt werden.

Auf dem Gebiet der Sepsis gibt es durch das bessere Verständnis der Pathophysiologie viele verheißungsvolle Therapieansätze; deren klinische Umsetzbarkeit und Effektivität bleibt abzuwarten.

ZUSAMMENFASSUNG: Ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge bei der Sepsis mit der Unterscheidung einer hyperinflammatorischen und einer hypoimmunen Phase haben zu neuen Therapieansätzen geführt. Die Sepsisbehandlung sollte heute neben der intensivmedizinischen Überwachung und der möglichst gezielten Antibiotikagabe eine frühzeitige Verbesserung der zellulären Sauerstoffversorgung sowie eine intensivierete Insulintherapie

rapie umfassen. Patienten mit einem septischen Schock profitieren zusätzlich von niedrig dosierten Kortikosteroiden; die Gabe von aktiviertem Protein C [Drotrecogen (XIGRIS)] wird bei der schweren Sepsis empfohlen.

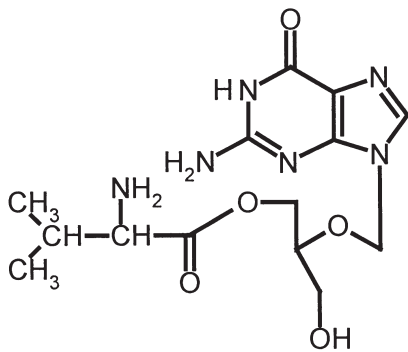
HOTCHKUSS, R.S. et al.
N Eng J Med 2003; 348: 138-150

Neueinführung

Valganciclovir – ein Prodrug zur oralen Therapie der Cytomegalie-Retinitis

Ganciclovir (CYMEVENE) weist in vitro eine hohe Aktivität gegen Cytomegalie-Viren (CMV) auf: die IC₅₀ (halbmaximale Hemmkonzentration) liegt bei 0,08 bis 14 µM (= 3,5 mg/l). Auch im klinischen Einsatz hat sich das Virustatikum bei der Behandlung von Infektionen durch das Cytomegalie-Virus bewährt (vgl. ZCT 1990; 11: 4-5 oder www.zct-berlin/neueinfuehrungen). Allerdings können bei chronischer Anwendung resistente Viren auftreten. Bei diesen Mutanten erfolgt keine Umwandlung in Ganciclovir-Monophosphat (Veränderung in der viralen Kinase) oder das virale Polymerase-Gen ist verändert.

Als Nachteil von Ganciclovir muss die geringe Bioverfügbarkeit angesehen werden: nur etwa 6 % einer oral gegebenen Ganciclovir-Dosis werden vom Magen-Darm-Trakt resorbiert. Damit verbunden ist eine große Variabilität der Plasmaspiegel und eine bessere Bioverfügbarkeit ist daher wünschenswert. Durch die Entwicklung von Valganciclovir (VALCYTE) konnte dieses Ziel erreicht werden.¹



Valganciclovir

Pharmakokinetische Eigenschaften

Valganciclovir ist der L-Valinester von Ganciclovir. Eine entsprechende Änderung des Moleküls führte bereits bei Aciclovir (div. Handelsnamen) zu dem besser resorbierbaren Valaciclovir (VALTREX). Auch bei Ganciclovir konnte durch die Veresterung eine deutliche Steigerung der Bioverfügbarkeit erreicht werden. Das Prodrug wird nach oraler Gabe gut resorbiert, die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 60 %; in der Darmwand und der Leber wird aus dem Ester rasch Ganciclovir freigesetzt. Die resultierenden Konzentrationen sind mit denen nach intravenöser Gabe vergleichbar,

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (50)

Vaginitis

Kasuistik: Eine 40-jährige Patientin kommt in die Praxis und klagt über seit mehreren Wochen bestehenden vermehrten Vaginalausfluss, Brennen der Scheide und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr. Die Patientin ist verheiratet und Mutter zweier gesunder Kinder. Wesentliche Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, hormonelle Störungen oder andere Stoffwechselerkrankungen sind nicht bekannt. Fieber oder Schmerzen bei der Miktion werden nicht angegeben.

Diagnostik: Die gynäkologische Untersuchung ergibt eine unauffällige Vaginalschleimhaut, eine Zervizitis kann ausgeschlossen werden. Das deutlich vermehrte und unangenehm riechende Vaginalsekret wird mit einem sterilen Watteträger entnommen und auf einem Objektträger ausgestrichen. Nach Hinzufügung von zwei Tropfen 10 %iger KOH-Lösung wird mikroskopiert. Zusätzlich wird ein Grampräparat angelegt. Als Resultat ergibt sich, dass wenig grampositive Laktobazillen vorhanden sind, dafür aber reichlich gramnegative, kokkoiden Stäbchen (*Gardnerella vaginalis*).

Pathogenese: Diese sogenannte bakterielle Vaginose entsteht durch ein Überwuchern von anaeroben Keimen, welche die normale Laktobazillen-Besiedelung der Scheide verdrängen. Auszuschließen ist eine Trichomonaden-Infektion sowie auch eine Candida-Vaginitis. Von Bedeutung ist auch, dass der pH-Wert über 4,5 liegt und durch vermehrte Amine ein fischartiger Geruch ausgelöst werden kann.

Therapie: Zweimal täglich 0,5 g Metronidazol (CLONT) oral über sieben Tage beseitigt *Gardnerella vaginalis* und die Anaerobier. Hierdurch wird die Wiederbesiedelung der Scheide mittels Laktobazillen gefördert. Alternativ kann auch Clindamycin (SOBELIN) zweimal täglich 300 mg oral über sieben Tage gegeben werden. Die alleinige Lokalbehandlung mit Clindamycin-Creme (2 %) oder Metronidazol-Vaginalkapseln ist im Vergleich zur oralen Antibiotikatherapie weniger effektiv. Eine Mitbehandlung des Sexualpartners ist nicht erforderlich.

wie bei HIV-Patienten festgestellt wurde: die AUC-Werte von Ganciclovir lagen nach zweimal täglicher Infusion von 5 mg/kg bei $28,6 \pm 9 \text{ mg} \times \text{h} / \text{l}$ im Vergleich zu $32,8 \pm 10,1 \text{ mg} \times \text{h} / \text{l}$ nach oraler Gabe von zweimal täglich 900 mg Valganciclovir.^{1,2}

Die Bioverfügbarkeit der Substanz wird bei gleichzeitiger Einnahme mit einer Mahlzeit um etwa ein Drittel erhöht, gleichzeitig nimmt die interindividuelle Variabilität der Resorption ab. Es wird daher empfohlen, das Medikament zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen. Zur Initialtherapie bei Patienten mit CMV-Retinitis sollen 900 mg Valganciclovir drei Wochen lang zweimal täglich genommen werden, während der Erhaltungstherapie erfolgt dann die Einnahme in der gleichen Dosierung nur einmal täglich. Bei Verschlechterung der Retinitis kann die Initialtherapie wiederholt werden, eine mögliche Resistenzentwicklung der Erreger muss jedoch in dieser Situation ebenfalls in Betracht gezogen werden.^{2,3}

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Ganciclovir wird fast ausschließlich über die Niere durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion mit einer Halbwertszeit von etwa vier Stunden ausgeschieden. Eine Abnahme der Nierenfunktion führt zur verzögerten Ausscheidung. Bei einer Kreatinin-Clearance von 40 bis 60 ml / min wird die Dosierung während der Initial- und Erhaltungstherapie halbiert, bei einer weiter fortgeschrittenen Niereninsuffizienz muss die Dosis weiter reduziert und das Dosierungsintervall verlängert werden, bei Dialyse-pflichtigen Patienten soll das Arzneimittel nicht angewandt werden.^{1,4} (Weitere Angaben zur Dosierung bei Niereninsuffizienz stehen unter www.zct-berlin.de/niereninsuffizienz im Internet zur Verfügung).

gert werden, bei Dialyse-pflichtigen Patienten soll das Arzneimittel nicht angewandt werden.^{1,4} (Weitere Angaben zur Dosierung bei Niereninsuffizienz stehen unter www.zct-berlin.de/niereninsuffizienz im Internet zur Verfügung).

Klinische Studien

In einer Studie an insgesamt 160 Patienten mit neu diagnostizierter CMV-Retinitis wurde die vierwöchige Initialtherapie mit intravenös verabreichtem Ganciclovir mit der oralen Valganciclovir-Behandlung verglichen; in beiden Gruppen wurde anschließend Valganciclovir zur Erhaltungstherapie gegeben. Sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit als auch der Verträglichkeit waren beide Behandlungen vergleichbar. Ein zufriedenstellendes Ergebnis der Initialtherapie wurde bei 72 % (orale Therapie) bzw. 77 % (intravenöse Therapie) der Patienten festgestellt. Die Zeitdauer, angegeben als Medianwerte, bis zur Progression der Retinitis betrug 125 (intravenöse Therapie) und 160 Tage (orale Therapie).⁵

Toxizität

Die in präklinischen Untersuchungen festgestellte Toxizität von Valganciclovir entspricht den Befunden mit Ganciclovir. Toxische Wirkungen treten im Tierexperiment bereits bei Ganciclovir-Konzentrationen auf, die beim Menschen während der Therapie erreicht werden. Ganciclovir verursachte in toxikologischen Studien unter anderem Gonadotoxizität (Hodenzellverlust) mit reduzierter Fertilität, Nephrotoxizität und Myelotoxizität; es

ist außerdem mutagen, teratogen und kancerogen. Bei therapeutischer Anwendung kommt es häufig zu Neutropenie, Anämie, Übelkeit und Diarrhö sowie Dermatitis. Zahlreiche andere unerwünschte Wirkungen wurden beobachtet, alle waren jedoch bereits auch unter der Behandlung mit Ganciclovir aufgetreten. Die Effekte wurden teilweise als schwerwiegend und lebensbedrohlich eingestuft.

ZUSAMMENFASSUNG: Valganciclovir (VALCYTE) ist ein Prodrug von Ganciclovir (CYMEVEN) mit guter Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe. Es wird zur Behandlung der CMV-Retinitis bei HIV-Patienten angewandt. Die orale Therapie entspricht hinsichtlich der Wirksamkeit der intravenösen Behandlung mit Ganciclovir. Die Resistenzentwicklung der Viren bei chronischer Gabe und die zum Teil schwerwiegenden, lebensbedrohlichen unerwünschten Wirkungen machen deutlich, dass die Therapie der CMV-Retinitis durch Valganciclovir zwar einfacher geworden ist, aber die grundsätzlichen Probleme der Therapie unverändert weiter bestehen.

1. Fachinformation VALCYTE, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Mai 2002
2. CURRAN, M. und NOBLE, S. Drugs 2001; 61: 1145-1150
3. COCOHOBA, J.M. und McNICHOLL, I.R. Ann Pharmacother 2002; 36: 1075-1079
4. CZOCK, D. et al. Clin Pharmacol Ther 2002; 72: 142-150
5. MARTIN, D.F. et al. N Engl J Med 2002; 346: 1119-1126

Aciclovir unverändert wirksam bei genitalen Herpesinfektionen

In den USA wird von 45 Millionen seropositiven Patienten bezüglich einer Herpes-Virus Typ 2-Infektion ausgegangen. Eine tägliche und häufig eingesetzte Behandlung mit Aciclovir (ZOVIRAX u.a.) kann zwar die Häufigkeit der Rezidive und auch der asymptomatischen Virusausscheidung reduzieren, diese langjährige Gabe könnte jedoch auch Resistenzentwicklungen fördern. In einer vom Hersteller unterstützten Studie untersuchten Ärzte der zentralen Gesundheitsbehörde (CDC) in Atlanta 3.602 Patienten (mittleres Lebensalter 31 Jahre) mit einer akuten genitalen Herpesinfektion an 22 Kliniken für Geschlechtskrankheiten zwischen Oktober 1996 und April 1998. Von infektiösen Läsionen wurden Kulturen angelegt und die Virusisolate typisiert sowie bezüglich der Aciclovir-Sensibilität getestet [50 %ige inhibitorische Konzentration (IC₅₀), 2 µg/ml].

Herpesviren wurden bei 2088 Studienteilnehmern (58 %) isoliert; 1884 Isolate (90,2 %) betrafen HSV-2. Von 1644 HSV-2 Isolaten, die bei HIV-negativen Patienten gewonnen wurden, erwiesen sich drei (0,18 %) als resistent gegenüber Aciclovir (mittlere IC₅₀, 14,8 µg/ml). Die Resistenzrate lag bei 12 (5,3 %) der 226 Virusisolate, die von 511 HIV-positiven Patienten gewonnen wurden (mitt-

lere IC₅₀, 22,2 µg/ml). Unter den HIV-negativen Patienten war die nachgewiesene Resistenz signifikant assoziiert mit einem vorangegangenen Aciclovirgebrauch und mit einer topischen Anwendung des Aciclovirs für die akute Infektion. Bei den HIV-positiven Patienten war die Resistenz häufiger bei rezidivierenden genitalen Herpes-Infektionen und auch bei vorangegangenem Aciclovirgebrauch. Die HIV-positiven Patienten mit einer nachgewiesenen Aciclovir-resistenten Infektion hatten eine längere Dauer der infektiösen Läsionen im Vergleich zu den Patienten mit Infektionen durch sensible Viren (mittlere Dauer 43 versus 19 Tage); auch die CD4-Zellzahlen waren bei den Patienten mit Resistenzen deutlich geringer (im Mittel 59 versus 176 CD4-Zellen/ml).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die in dieser prospektiven Studie nachgewiesene Aciclovir (ZOVIRAX)-Resistenz fiel niedrig aus und bewegte sich in einem Bereich, wie er seit Einführung dieser Substanz in den letzten 15 Jahren von den kleineren Studien beschrieben worden war. Demnach scheint sich die Resistenz nicht bedrohlich zu entwickeln. Allerdings erscheint bei der zunehmenden Zahl von Patienten mit Herpesinfektionen und einer entsprechenden Behandlung sowie Prophylaxe eine kontinuierliche Resistenzüberwachung empfehlenswert.

REYS, M. et al.
Arch Intern Med 2003; 163: 76-80

Linezolid

Neue Daten zur Pharmakokinetik von Linezolid

Linezolid (ZYVOXID) ist die erste therapeutisch anwendbare Substanz aus der Gruppe der Oxazolidinone (vgl. ZCT 2001; 22: 42-44 oder www.zct-berlin.de / neueinfuehrungen). Von besonderer Bedeutung ist die Aktivität gegen grampositive Erreger, die gegen andere Antibiotika resistent sind.¹ Bisher liegen nur wenig Informationen zum pharmakokinetischen Verhalten von Linezolid vor. In mehreren aktuellen Studien wurde nun (1) das Kumulationsverhalten bei Mehrfachdosierung untersucht, (2) die Variabilität der Kinetik bei schwerkranken Patienten und (3) die intrazelluläre Anreicherung der Substanz gemessen.

In der ersten Studie² an 12 gesunden Freiwilligen (sechs Frauen, sechs Männer) wurden die Plasmakonzentrationen von Linezolid am ersten und am siebten Tag bei zweimal täglicher Einnahme von 600 mg gemessen. Die mittleren Spitzenspiegel stiegen unter diesen Bedingungen signifikant von 14,5 ± 4,6 am ersten Tag auf 24,0 ± 6,9 mg/l am siebten Tag an. Auch die AUC-Werte zeigten innerhalb einer Woche einen Anstieg um etwa 50 % auf 220 ± 43 mg x h/l. Die errechneten Eliminationshalbwertszeiten waren dagegen nicht signifikant unterschiedlich (8 vs. 9,5 Stunden). Ein interessanter Befund betraf die Ge-

schlechtsabhängigkeit des Verteilungsvolumens und der Plasmakonzentrationen: die Spiegel waren bei den Frauen stets höher als bei den Männern, das Verteilungsvolumen war entsprechend geringer. Die Unterschiede bestanden auch bei mathematischer Berücksichtigung des höheren Körpergewichts der männlichen Teilnehmer. Eine Studie zur Pharmakokinetik bei insgesamt 318 schwerkranken Patienten führte zu ähnlichen pharmakokinetischen Daten (Median der AUC-Werte: 191 mg x h / l), zeigte aber doch eine erhebliche individuelle Variabilität der Werte (57 bis 871 mg x h / l).³

Für die Beseitigung intrazellulär gelagerter Erreger müssen ausreichend hohe Konzentrationen nicht nur im Plasma und der Extrazellulärflüssigkeit erreicht werden, sondern ein gegen solche Erreger gerichtetes Antibiotikum sollte auch über hohe und antibakteriell wirksame, intrazelluläre Konzentrationen verfügen. Mikrobiologen aus Sevilla, Spanien, untersuchten daher das entsprechende Verhalten von Linezolid in vitro an Phagozyten vom Menschen und führten zum Vergleich auch Experimente an nicht-phagozytierenden Zellen durch.⁴ Die Aufnahme des Arzneistoffs erfolgte in beide Zellarten rasch, die erzielten Konzentrationen waren bereits nach 20 Minuten etwa 20 bis 30 % höher als extrazellulär; in einem Linezolid-freien Medium fiel die Substanz aber auch ebenso rasch wieder ab. Bei hohen extrazellulären Konzentrationen zeigte Linezolid eine geringe intrazelluläre Aktivität gegen einen Stamm von *S. epidermidis* mit einem MHK-Wert von 1 mg/l, es war in diesem Invitro-Ansatz dagegen nicht wirksam gegen einen Stamm von *S. aureus* mit doppelt so hohem MHK-Wert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Linezolid (ZYVOXID) zeigt ein leicht kumulatives Verhalten bei Mehrfachdosierung. Die Konzentrationen im Plasma sind bei Frauen höher als bei Männern. Bei schwerkranken Patienten wurden pharmakokinetische Parameter mit hoher Variabilität berechnet. Eine intrazelluläre Anreicherung findet offenbar in Phagozyten statt und ist auch in anderen Zellen möglich. Die intrazellulär lokalisierte Substanz weist eine reduzierte antibakterielle Aktivität auf.

1. MOELLERING, R.C. Ann Intern Med 2003; 138: 135-142
2. BURKHARDT, O. et al. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 707-712
3. MEAGHER, A.K. et al. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 548-553
4. PASCUAL, A. et al. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 4013-4015

Linezolid als Alternativtherapie der Nokardiose

Linezolid (ZYVOXID) ist bekanntlich der erste Vertreter einer neuen Antibiotikaklasse, den Oxazolidinonen (siehe ZCT 2001; 22: 42-44). Aufgrund seines speziellen Wirkungsmechanismus ist eine Kreuzresistenz zu ande-

ren Antibiotikagruppen unwahrscheinlich. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Linezolid aktiv ist gegen *Nocardia*-Spezies. In einer begrenzten Pilotstudie wurden sechs Patienten (vier Erwachsene, zwei Kinder) mit Linezolid wegen einer Nokardiose behandelt. Bei allen sechs Patienten war die primäre Therapie zu meist bestehend aus Co-trimoxazol (BAC-TRIM u.a.) wegen Unverträglichkeitsreaktionen mit Hautexanthenen oder einer bekannten Allergie abgesetzt worden. Zwei Patienten entwickelten eine Verschlechterung der Nokardieninfektion unter der initialen antibiotischen Behandlung. Die Linezolid-Therapie in der üblichen Dosis von zweimal 600mg bei Erwachsenen wurde über zwei bis zwölf Monate durchgeführt. Alle sechs Patienten wiesen eine Heilung auf, ein Patient entwickelte allerdings nach Abschluss der Therapie möglicherweise ein Rezidiv mit Infektion des zentralen Nervensystems. Bei drei Patienten trat unter der Linezolid-Behandlung eine Anämie auf, ein Patient entwickelte eine Laktatazidose.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Behandlung einer Nokardiose erfordert eine lange Therapiedauer. Bisher waren Sulfonamide die vorrangig eingesetzten Substanzen. Linezolid (ZYVOXID) mit seiner exzellenten Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe könnte bei Versagen der Primärtherapie eine interessante Alternative darstellen. Allerdings sollten dabei die relativ hohen Tagestherapiekosten und seltene Unverträglichkeitsreaktionen, insbesondere Anämien, berücksichtigt werden.

MOYLETT, E.H. et al.
Clin Infect Dis 2003; 36: 313-318

Laktatazidose durch Linezolid

Eine 52-jährige Frau klagte über Fieber, Schüttelfrost und hartnäckigen Husten, der bereits seit zwei Wochen bestand. Die Computertomographie zeigte ein Infiltrat im Mittellappen der rechten Lunge, in der broncho-alveolären Lavage und in einer Mediastinalbiopsie wurde *Nocardia otitidis-caviarum* als Verursacher der Erkrankung nachgewiesen. Weitere CT-Untersuchungen zeigten, dass ein disseminierter Befall vorlag – Gehirn, Nieren und Nebennieren waren ebenfalls betroffen. Die Patientin wurde zunächst mit Cotrimoxazol (diverse Handelsnamen) behandelt, wegen ernsthafter Nebenwirkungen wurde die Therapie auf eine Kombination aus Clarithromycin (KLACID u.a.) und Linezolid (ZYVOXID) umgestellt. Die Behandlung war von einer Myelosuppression sowie starker Übelkeit und Erbrechen begleitet, daran änderte auch ein Ersatz des Makrolids durch Gatifloxacin (BONOQ u.a.) und später Moxifloxacin (AVALOX) nichts. Nach insgesamt 11 Wochen Behandlung mit Linezolid und persistierendem Erbrechen, wurden die Laktatkonzentrationen bei der Frau bestimmt – der Wert war mit 9,9 mmol / Liter deutlich erhöht, das Bikarbonat war erniedrigt. Nach Absetzen der Antibiotika normalisierte sich

der Laktatspiegel innerhalb von 10 Tagen und wurde nun mit 1,4 mmol / l bestimmt. Nach Wiederaufnahme der kombinierten antibiotischen Therapie wurde erneut ein Anstieg der Laktatspiegel mit Rückkehr der gastrointestinalen Symptomatik beobachtet. Schließlich wurde die Patientin nur mit Moxifloxacin behandelt, was bei guter Verträglichkeit zur Beseitigung der Nokardiose führte.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs zwischen der Gabe von Linezolid (ZYVOXID) und dem Auftreten einer Laktatazidose wird ein kausaler Zusammenhang vermutet. Es wird empfohlen, die Laktatspiegel zu kontrollieren, wenn während einer Therapie mit Linezolid Übelkeit auftritt oder das Bikarbonat im Plasma erniedrigt ist.

APODACA, A.A. und RAKITA, R.M.
N Engl J Med 2003; 348: 86-87

MRSA

Methicillin-Resistenz erhöht Letalität bei der Staphylokokken-Sepsis

Septische Infektionen durch *Staphylococcus aureus* nehmen weltweit zu. Besonders bedeutsam bei diesen Infektionen ist die vermehrte Beteiligung von Methicillin-resistenten Stämmen (MRSA). Die Letalität im Rahmen von *S. aureus*-Septikämien schwankt zwischen 15–60 %, wobei frühere Untersuchungen nicht eindeutig nachweisen konnten, ob die Letalität bei MRSA-Infektionen höher ausfiel als bei Infektionen durch Methicillin-sensible Stämme (MSSA). Um dieses Problem zu analysieren, wurden in einem systematischen Medline-Review sämtliche Studien von 1980 bis zum Jahr 2000 mit Beschreibungen von MRSA- und MSSA-Infektionen herangezogen. 31 retrospektive Studien mit insgesamt 3963 Patienten wurden in die Analyse aufgenommen. 24 Studien demonstrierten keine Unterschiede bezüglich der Letalität zwischen MRSA- und MSSA-Infektionen, sieben Studien beschrieben eine höhere Letalität bei Patienten mit einer MRSA-Infektion, hingegen wurde keine Studie gefunden mit einer höheren Letalität durch MSSA-Septikämien. Wurden alle Studien zusammengefasst, so ergab sich eine erhöhte Risikorate von 1,93 bezüglich der Letalität durch MRSA-Infektionen. Diese unterschiedlichen Letalitätsraten zwischen den beiden Staphylokokken-Spezies fand sich bei nosokomial erworbenen Bakteriämien, epidemologischen Ausbrüchen, Katheter-bezogenen Infektionen und bei der Endokarditis.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser Analyse von zahlreichen retrospektiven Studien wiesen Patienten mit einer MRSA-Sepsis eine höhere Letalität auf als solche mit Infektionen durch Methicillin-sensible Staphylokokken. Als Erklärung weisen die Autoren auf eine verspätet eingesetzte adä-

quate antibiotische Behandlung hin und auch auf eine verminderte Wirksamkeit von Vancomycin (VANCO u.a.) bei diesen Infektionen. Ein Beweis für diese Interpretationen konnte jedoch in der retrospektiven Analyse nicht eindeutig gesichert werden.

COSGROVE, S. E. et al.
Clin Infect Dis 2003; 36: 53-59

Methicillin-resistente Staphylokokken bei Intensivpatienten

Die Zunahme Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA) insbesondere bei Intensivpatienten induziert erhebliche epidemiologische, therapeutische, kommerzielle und hygienische Probleme. In einer multizentrischen Studie im zweiten Halbjahr 1997 untersuchten Ärzte auf 14 Intensivstationen in Frankreich die Häufigkeit von MRSA-Kolonisationen von allen Patienten, die in diese Stationen eingewiesen wurden. Innerhalb von 24 Stunden nach der Aufnahme wurden Nasen- und Hautabstriche vorgenommen und auch weitere bakteriologisch-diagnostische Materialien gesammelt, soweit dieses klinisch indiziert war. Insbesondere interessierte in dieser prospektiven Studie, welche Risikofaktoren für eine mögliche Besiedlung mit MRSA beim individuellen Patienten vorliegen könnten. Von den insgesamt 2347 untersuchten Patienten wiesen 162 (6,9 %) einen positiven MRSA-Befund auf. Bei 61 Patienten (37,7 %) war die MRSA-Kolonisation schon vor der Einweisung bekannt, bei 101 Patienten (62,3 %) wurde MRSA nur durch die konsequente Abstrichentnahme entdeckt. Die Kombination aus Nasenabstrichen mit den klinisch-diagnostischen Materialien erfasste 87 % der positiven MRSA-Befunde. In der Multivarianzanalyse wurden ein fortgeschrittenes Alter über 60 Jahre, ein verlängerter Krankenhausaufenthalt vor der Einweisung in die Intensivstation, ein anamnestisch kurzzeitig zurückliegender Krankenhausaufenthalt oder auch ein chirurgischer Eingriff sowie der Nachweis von offenen Hautwunden als signifikante Risikofaktoren nachgewiesen. Eine Kosten-Nutzen-Analyse ergab, dass das Screening aller Patienten bezüglich MRSA letztlich ökonomisch günstiger war. Die Kosten für die routinemäßigen MRSA-Untersuchungen mit nachfolgender präventiver Isolation fielen niedriger aus, als die Notwendigkeit, manifeste und sich ausbreitende Infektionen antibiotisch zu behandeln.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Schon im Jahr 1997 war in Frankreich die Prävalenz einer MRSA-Kolonisation bei Patienten, die in die Intensivstation eingewiesen wurden, außerordentlich hoch (6,9 %). Ein Screening bezüglich einer MRSA-Kolonisation sollte bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren vorgenommen werden, zusammen mit einer präventiven Isolation bis zum Eintreffen der mikrobiologischen Ergebnisse.

LUCET, J. C. et al.
Arch Intern Med 2003; 163: 181-188

Mortalität bei MRSA in England und Wales

Die Anzahl von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) Infektionen nimmt stetig zu. Die antibiotische Behandlung dieser Infektionen stellt wegen der mannigfaltigen Resistenzen ein großes Problem dar. Welche direkten Auswirkungen diese Infektionen auf die Mortalität haben, ist jedoch unbekannt, da die ICD-Klassifizierung keine spezielle Kodierung für diese Infektion vorsieht. In England und Wales wurden zwischen Januar 1993 und Dezember 1998 alle Todesfälle, bei denen unter anderem eine Staphylokokkeninfektion im Totenschein aufgeführt wurde, untersucht. Eine MRSA-Infektion fand sich insgesamt bei 20,6 % (1387/6723) aller Todesfälle, bei denen eine Kodierung für eine Staphylokokkeninfektion benutzt wurde. Die kodierten MRSA-Infektionen stiegen dabei von 7,5 % im Jahre 1993 auf 25,0 % im Jahre 1998, wobei dabei nur die Kodierungen einer MRSA-Infektion und nicht die zum Tode führende Erkrankung erfasst wurde. Wenn man die Zahlen betrachtete, bei denen eine MRSA-Infektion als unmittelbare Todesursache ermittelt wurde, zeigte sich ein Anstieg von 8 % im Jahre 1993 auf 44 % im Jahre 1998. In diesem Zeitraum stiegen die Zahlen der MRSA-Septikämien von 3 % auf 28 %, der Staphylokokkenpneumonien von 13 % auf 44 % und der nicht spezifizierten Staphylokokkeninfektionen von 19 % auf 83 %. In den Fällen, in denen die MRSA-Infektion als unmittelbare Todesursache angesehen wurde, zeigte sich eine höhere Mortalität bei Männern und bei älteren Patienten; in 86 % lag das Alter über 64 Jahre. Im Jahre 1998 schwankte die Mortalität zwischen 0,4/100 000 bei Frauen zwischen 45-64 Jahren und 14,8/100 000 bei Männern über 84 Jahren.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Nicht nur die MRSA-Infektionen nehmen jährlich zu. In der hier präsentierten Auswertung zeigte sich auch ein deutlicher Anstieg der MRSA-Infektionen, die als unmittelbare Todesursache angesehen wurden. Die höchsten Mortalitätsraten wiesen dabei Männer über 64 Jahre auf.

CROWCROFT, N.S. et al.
Brit Med J 2002; 325: 1390-1391

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori – Konsens und Kontroversen

Helicobacter pylori ist der einzige Mikroorganismus, der den Magen des Menschen regelmäßig besiedelt. Seit der Identifizierung des Erregers vor mehr als 20 Jahren als einen wesentlichen pathogenetischen Faktor weit verbreiteter Erkrankungen, wie z. B. Ulcus duodeni, ist unsere Kenntnis über das kleine,

gramnegative Bakterium enorm gewachsen (vgl. ZCT 2001; 22:17-18). So steht zum Beispiel heute fest, dass die subklinische oder klinische Manifestation der Infektion von speziellen Eigenschaften des jeweiligen Stammes, von Wirtsfaktoren und von Umweltfaktoren abhängt. Neben diesen weitgehend gesicherten Erkenntnissen gibt es aber immer noch etliche offene Fragen und wissenschaftliche Kontroversen zu der Thematik.¹

Nicht ganz geklärt ist zum Beispiel die Frage, wie der Erreger verbreitet wird. Die Epidemiologie der Infektion ist sehr komplex und sogar innerhalb einer begrenzten geographischen Region lassen sich bemerkenswerte Unterschiede zwischen bestimmten Bevölkerungsgruppen feststellen. So wurde im nördlichen Sardinien, Italien, die Häufigkeit der Besiedlung bei Schulkindern aus einer kleinstädtischen mit der von Kindern aus einer benachbarten ländlichen Umgebung verglichen. Der Nachweis der Infektion erfolgte durch Blutuntersuchung auf Helicobacter-Antikörper mittels Elisa-Test. Die Seroprävalenz der H. pylori-Infektion war bei Kindern aus der ländlichen Umgebung dreimal höher als bei Stadtkindern (13 vs. 37 %). Kinder, die Kontakte mit Hunden hatten, oder Kinder, die in Tagesstätten betreut wurden, waren häufiger besiedelt, als solche ohne Risikofaktoren; das Stillen hatte dagegen keinen erkennbaren Einfluss auf die Häufigkeit der Infektion.²

Eine Eradikation des Erregers ist vor allem bei Infizierten mit Ulcus duodeni oder ventriculi indiziert, ferner bei Patienten mit Magenlymphom oder zu Beginn einer Langzeittherapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika. Eine genauere Kenntnis der Wirtsfaktoren, vor allem immunologische Aspekte, könnten hilfreich bei einer besseren Definition der Indikation im Einzelfall sein. Bei der Entscheidung zur Eradikation muss auf alle Fälle berücksichtigt werden, dass sich die Refluxkrankheit nach der Eradikation verschlechtern kann und dass sich das Risiko für ein Ösophaguskarzinom erhöht.³ Obwohl mehrere Kombinationstherapien bekannt sind, die mit einem 80 bis 90 %igen Erfolg zur Eradikation führen, wird auch die Auswahl der Medikamente zunehmend problematisch, weil Resistenzen gegen die überwiegend angewandten Antibiotika zunehmen. Zwar bestehen erhebliche regionale Unterschiede, doch erreichen die Resistenzquoten gegen Clarithromycin (BIAXIN HP u.a.) oft schon etwa 15 % und sind gegen Metronidazol (CLONT u.a.) mit etwa 50 % noch häufiger.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In zwei Jahrzehnten haben unsere Kenntnisse über Helicobacter pylori als pathogenetischen Faktor diverser Erkrankungen deutlich zugenommen. Trotzdem bestehen noch offene Fragen hinsichtlich der Epidemiologie und Pathogenese. Auch die rasch zunehmende Resistenzentwicklung, vor allem gegen Metronidazol (CLONT u.a.), stellen weitere Aufgaben für die wissenschaftliche Untersuchung der Erkrankungen dar.

1. PASSERO, D.J. et al.
Clin Infect Dis 2002; 35: 298-304
2. DORE, M.P. et al.
Clin Infect Dis 2002; 35: 240-245
3. MORETO, M.
Endoscopy 2003; 35: 36-42

Dreifachtherapie der Helicobacter-Infektion – gibt es signifikante Interaktionen?

Eine Dreifachtherapie mit zwei Antibiotika und einem Protonenpumpen-Inhibitor gilt als optimale primäre Maßnahme zur Eradikation von Helicobacter pylori. Die Auswahl der speziellen Medikamente erfolgt dabei weitgehend empirisch ohne fundierte Kenntnis der Pharmakokinetik der jeweiligen Substanzen bei kombinierter Verabreichung. Eine häufig angewandte Kombination besteht aus 30 mg Lansoprazol (LANZOR u.a.), 1000 mg Amoxicillin (div. Handelsnamen) und 500 mg Clarithromycin (BIAXIN HP u.a.). Die Medikamente werden eine Woche lang zweimal täglich eingenommen und führen zur Eradikation von Helicobacter bei etwa 90 % der Patienten. Unklar war bisher, ob es wesentliche Wechselwirkungen gibt, die sich etwa durch die Clarithromycin-verursachte Cytochrom-Hemmung oder durch den reduzierten pH-Wert im Magen durch Lansoprazol ergeben könnten.

In einer Doppelblind-Crossover-Studie wurde daher die mögliche gegenseitige Beeinflussung der einzelnen Arzneistoffe bei 12 gesunden Freiwilligen untersucht. Die Konzentrationen der einzelnen Wirkstoffe und des 14-Hydroxy-Metaboliten von Clarithromycin wurden mit Hilfe der HPLC im Plasma der Teilnehmer am 5. Studientag bei kombinierter Gabe oder nach Einzelgabe untersucht. Für Lansoprazol ergab sich in Kombination eine Verlängerung der Halbwertszeit von 1,46 auf 1,7 Stunden, auch die AUC-Werte waren signifikant erhöht. Eine mehr als 20 %ige Erhöhung der Plasmaspiegel ergab sich für den Hydroxymetaboliten von Clarithromycin; auch die Amoxicillin-Konzentrationen waren etwas, jedoch nicht signifikant, erhöht.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die gleichzeitige Gabe von Lansoprazol (LANZOR u.a.), Clarithromycin (BIAXIN HP u.a.) und Amoxicillin (div. Handelsnamen) führt zu messbaren, signifikanten Interaktionen zwischen den Substanzen. Die Effekte sind aber nicht so ausgeprägt, dass sie eine Dosisanpassung erforderlich machen würden.

MAINZ, D. et al.
J Antimicrob Chemother 2002; 50: 699-706

Mittel der Wahl

Antibiotika bei akuter purulenter Rhinitis?

Die mukopurulente Rhinitis, eine der typi-

schen klinischen Manifestationen von Erkältungserkrankungen, ist in der Regel selbstlimitierend, so dass eine antibiotische Therapie nicht notwendig bzw. auch nicht effektiv ist. Die Entscheidung, dennoch eine antibiotische Therapie einzuleiten, wird häufig von der Art der Sekretion abhängig gemacht. In einer Studie wurde gezeigt, dass kein Allgemeinmediziner bei einer rein mukolenten Rhinitis, jedoch 72 % bei purulenter Rhinitis ein Antibiotikum verschreiben würde. Inwieweit sich die purulente Rhinitis positiv von einer antibiotischen Therapie beeinflussen lässt, wird unterschiedlich beurteilt. In einigen Studien konnte unter einer antibiotischen Therapie mit Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.) die Dauer der purulenten Sekretion signifikant (14 Tage vs. 9 Tage) gesenkt werden. Eine Evidenz-basierte Richtlinie der amerikanischen Kinderärzte empfiehlt keine antibiotische Therapie bei der mukopurulenten Rhinitis, es sei denn, sie persistiert über 10 bis 14 Tage. Die amerikanischen Evidenz-basierten Richtlinien für Erwachsene zitieren überwiegend Studien, die keine Vorteile einer antibiotischen Therapie nachweisen konnten. In einer Studie profitierten die Patienten, bei denen Pneumokokken, Haemophilus influenzae oder Moraxella catarrhalis im Nasensekret nachgewiesen wurden, von einer antibiotischen Therapie mit Amoxicillin plus Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.). Diese machten jedoch insgesamt nur 20 % aller Patienten aus.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine symptomorientierte Therapie bei der mukopurulenten Rhinitis, die in der Regel selbstlimitierend ist, sollte in jedem Fall an erster Stelle stehen. Ebenso wichtig ist die Aufklärung des Patienten, dass eine antibiotische Therapie meist keinen Nutzen bringt, sondern eher nur Probleme schafft (Resistenzentwicklung!). Inwieweit Patienten mit speziellen Konstellationen (z.B. Nachweis von bestimmten Keimen im Nasensekret oder lang anhaltenden Symptomen >10 – 14 Tage) von einer antibiotischen Therapie profitieren, muss im Einzelfall entschieden werden. Eine generelle antibiotische Therapie bei der mukopurulenten Rhinitis ist aber in jedem Fall abzulehnen.

ARROLL, B. et al.
Brit Med J 2003; 325: 1311-1312

Moxifloxacin versus Ceftriaxon bei der Exazerbation der chronischen Bronchitis

Die chronische Bronchitis betrifft in den westlichen Industrienationen etwa 20-25 % der erwachsenen Bevölkerung. Die purulente Exazerbation dieser Erkrankung gilt heute als eindeutige Indikation für eine antibiotische Therapie. In einer multizentrischen offenen randomisierten prospektiven Studie in Italien von 1999 bis zum Jahr 2001 wurden 476 Patienten mit einer akuten Exazerbation ihrer chronischen Bronchitis untersucht. Die Patienten er-

hielten entweder 400 mg Moxifloxacin (AVALOX) täglich über fünf Tage oder täglich ein Gramm Ceftriaxon (ROCEPHIN) intramuskulär über sieben Tage. Am Ende der Studie konnten 423 Patienten ausgewertet werden, wobei sich ein klinischer Therapie-Erfolg in 90,6 % für Moxifloxacin und in 89,0 % für Ceftriaxon ergab. Erfolgsunterschiede bestanden auch nicht unter Berücksichtigung unterschiedlicher Schweregrade der zugrunde liegenden chronischen Bronchitis. Bei den 66 Patienten mit Nachweis von bakteriellen Erregern (vorwiegend Haemophilus influenzae und Pneumokokken) ergaben sich bezüglich der bakteriologischen Erfolgsraten mit 91,7 % versus 93,3 % ebenfalls keine Unterschiede. In der Nachbeobachtungsphase über sechs Monate nach Abschluss der Therapie zeigte sich eine niedrigere Rezidivrate unter Moxifloxacin mit 23,3 % versus 28,3 % für Ceftriaxon. Unverträglichkeitsreaktionen waren mit 10,8 % für Moxifloxacin und 9,1 % für Ceftriaxon ebenfalls nicht unterschiedlich, wobei gastrointestinale Beschwerden mit Diarrhöen und Oberbauchschmerzen im Vordergrund standen. Pharmako-ökonomische Berechnungen ergaben eine deutliche Kostenersparnis mit der Moxifloxacin-Therapie.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die orale Kurzzeittherapie über fünf Tage mit Moxifloxacin (AVALOX) bei der Exazerbation der chronischen Bronchitis erwies sich klinisch und bakteriologisch gleichwertig gegenüber einer in Italien häufig eingesetzten intramuskulären Verabreichung von Ceftriaxon (ROCEPHIN).

GRASSI, C. et al.
J Chemother 2002; 14: 597-608

Antibiotika bei der polymikrobiellen Peritonitis?

Eine ernste Komplikation der peritonealen Dialyse ist die polymikrobielle Peritonitis. Es wird vermutet, dass dieser Komplikation ursächlich ein perforierter Darmabschnitt oder eine gastrointestinale, lumenale Infektion zu Grunde liegt. In einer retrospektiven Studie untersuchten Ärzte in Hongkong die Daten von 140 Episoden einer polymikrobiellen Peritonitis bei 112 Patienten unter einer kontinuierlichen peritonealen Dialyse. Diese Infektionen betrafen elf Prozent aller Fälle mit einer Peritoneal-Dialyse assoziierten Peritonitis in diesem Krankenhaus. Die Behandlung bestand aus der intraperitonealen Instillation von Antibiotika über zwei bis drei Wochen sowie dem gezielten Einsatz von parenteralen Antibiotika und der Entfernung der Tenckhoff-Peritonealspülkatheter soweit das Dialysat sich nicht innerhalb von zehn Tagen nach dem Beginn der antibiotischen Therapie deutlich auflarte. Bei 90 Infektionen (64 %) war die antibiotische Therapie zunächst erfolgreich, allerdings konnte eine komplette Heilung nur bei 56 Infektionen (40 %) registriert werden. 13 Patienten verstarben, neun an einer schweren Peritonitis. Sieben Patien-

ten konnten obduziert werden, von denen nur einer eine Darmperforation aufwies. Therapeutische Misserfolge waren signifikant häufiger assoziiert mit dem Nachweis von Pilzen, anaeroben Bakterien oder Pseudomonas in dem Dialysat. Insbesondere Pilzinfektionen waren häufig verbunden mit einer nicht vollständigen Ausheilung der Infektion.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Der kulturelle Nachweis von mehr als einem Erreger aus einem Peritonealdialysat muss nicht unbedingt auf eine Darmperforation hinweisen; allerdings ist ein polymikrobieller Befund prognostisch sehr ungünstig. Überzeugende Richtlinien für dieses Problem sind bisher nicht erarbeitet worden; eine aggressive antibiotische Therapie in Kombination mit einer frühzeitigen Katheterentfernung wird jedoch nachdrücklich empfohlen.

SZETO, C.C. et al.
Am J Med 2002; 113: 728-733

Gastroenteritis

Noroviren – häufigste Erreger der Gastroenteritis

Noroviren sind in den letzten Jahren zu der häufigsten Ursache der akuten Gastroenteritis in den USA geworden, die dort insgesamt 23 Millionen Erkrankungen jährlich verursachen. Auch in Deutschland sind dem Robert-Koch-Institut im Jahre 2002 über 48.119 Erkrankungsfälle durch Infektionen mit Norwalk-ähnlichen Viren übermittelt worden, mehr als fünfmal so viele Fälle wie 2001. Öffentliche Aufmerksamkeit haben insbesondere Epidemien von Gastroenteritiden auf Kreuzfahrtschiffen erfahren, darüber hinaus sind jedoch auch Ausbrüche in Seniorenheimen, Krankenhäusern, Restaurants und bei Sportveranstaltungen beobachtet worden. Die Erkrankung ist charakterisiert durch Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöen, abdominelle Krämpfe, Fieber und Kopfschmerzen. Die Inkubationsperiode liegt zwischen 24 und 48 Stunden, die Krankheitsdauer zumeist zwischen 30 und 60 Stunden. Eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung erscheint möglich. Die Stuhlproben sind bei der Mehrzahl der Erkrankungen positiv auf Norovirus beim Nachweis mittels einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Akute Ausbrüche können mehrere tausend Personen betreffen. Die meisten Patienten erholen sich schnell und komplett, allerdings sind auch Todesfälle unter älteren Patienten zu beklagen gewesen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Noroviren sind hochinfektios und es sind nur zehn Viruspartikel notwendig, um eine Infektion zu verursachen. Die Infektion kann auch subklinisch und selbstlimitierend verlaufen, eine antivirale Therapie existiert nicht. Die symptomatische Behandlung sollte insbesondere die Dehydratation verhindern. Zur Vermeidung von epidemi-

schon Ausbrüchen sind strenge Isolierungs- und besondere Desinfektionsmaßnahmen notwendig.

MMWR 2003; 52: 41-45
 RKI Epidemiolog Bull 2003; 6: 39-43

Nebenwirkungen

Nelfinavir induzierte Lipodystrophie: vermeidbar durch optimierte Dosierung?

Obwohl die Lipodystrophie als unerwünschte Wirkung der Protease-Inhibitoren seit Jahren bekannt ist, gibt es noch keine zuverlässigen Erkenntnisse über den Mechanismus der Fettverteilungsstörung. Auch einige andere Fragen werden nach wie vor kontrovers diskutiert – dazu gehört, ob die Wirkung allein durch Protease-Inhibitoren verursacht wird oder nur in Kombination mit Nukleosiden und ob es sich um eine dosisabhängige Wirkung dieser Virustatika handelt. Die Konzentrationsabhängigkeit wurde in Frankreich an insgesamt 69 HIV-infizierten Patienten untersucht, die mit dem Protease-Inhibitor Nelfinavir (VIRACEPT, s. ZCT 1998; 19: 26-27 oder www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen) in einer Dosierung von zweimal täglich 1250 mg in Kombination mit Nukleosiden seit mindestens sechs Monaten behandelt wurden. Den Patienten wurde morgens Blut abgenommen und die Talspiegel von Nelfinavir sowie einem Metaboliten der Substanz wurden per HPLC bestimmt. Die Patienten wurden aufgefordert, den Grad einer bestehenden Lipodystrophie nach einem bestimmten Score-System selbst einzuschätzen. Insgesamt berichteten mehr als zwei Drittel der Patienten von wenigstens einem Anzeichen von Lipodystrophie. Der Mittelwert der gemessenen Talspiegel lag bei $2,6 \pm 1,5$ mg/l, es gab jedoch einen interessanten geschlechtsabhängigen Unterschied: der Spiegel bei den teilnehmenden Frauen (n = 10) betrug $3,5 \pm 2,0$ mg/l und war signifikant höher als bei den Männern ($2,4 \pm 1,4$ mg/l; n = 59). Eine Einteilung in verschiedene Gruppen nach Höhe des Nelfinavir-Spiegels zeigte eine eindeutige Korrelation zwischen den Plasmaspiegeln und dem Ausmaß der Lipodystrophie; die Assoziation betraf vor allem den peripheren Fettabbau, weniger die zentrale Fetтанreicherung.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Lipodystrophie bei Behandlung mit Nelfinavir (VIRACEPT) korrelierte mit der Höhe der Talkonzentrationen. Weitere Untersuchungen, auch mit anderen Protease-Inhibitoren, sollten durchgeführt werden, um letztendlich festzustellen, ob sich durch eine optimierte, durch Spiegel-Bestimmungen kontrollierte Dosierung der Protease-Inhibitoren die unerwünschte Wirkung reduzieren lässt, ohne dass die virustatische Wirkung abgeschwächt wird.

TRELUYER, J.M. et al.
 Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 4009-4012

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
 Steinplatz 1, 10623 Berlin
 Telefon 030/31 25059

Leserbrief

Zur Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (49) Kasuistik Salpingitis ZCT 2003; 24: 3

Zu Ihrer Kasuistik in der aktuellen Ausgabe muss ein Kommentar abgegeben werden: Bei der geschilderten Symptomatik (Fieber, UB-Schmerzen, Resistenz im Unterbauch) und der Verdachtsdiagnostik Adnexitis ist bei der

jungen Patientin eine diagnostische Laparoskopie mit Abstrichentnahme und Antibiotikatherapie nach Antibiotogramm absolut zwingend notwendig. Eine Therapie, wie geschildert ohne LSK auf Verdacht, halte ich für grundlegend falsch. Sie weisen zurecht auf die hohe postinfektiöse Infertilitätsrate hin. Ich würde Sie um Berichtigung der von Ihnen vorgestellten Therapie bitten.

gez. OA Dr. med. Sven Ackermann
 Universitäts-Frauenklinik Erlangen

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
 Steinplatz 1, 10623 Berlin

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

Redaktion: Prof. Dr. med. G. Höfken, Dresden, Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Frau Dr. A. Lubasch, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Dr. M. Kresken, Bonn, Frau A. Spahi-Zimmermann (Redaktionsassistentin).

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

Kündigung der Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

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

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

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

Bestellschein

Als Abonnent erhalten Sie sechs Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von 33,- Euro
 23,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre
 62,- Euro für Mehrfachleser
 42,- Euro für Sendungen ins Ausland

Vor- und Zuname _____

Anschrift _____

Datum und Unterschrift _____

Bitte senden Sie Ihre Bestellung an den Verlag ZCT, Steinplatz 1, D-10623 Berlin, per Fax an 030-312 47 42 oder per E-Mail an redaktion@zct-berlin.de (schriftl. Widerruf innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!