

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Juli/August 1999 – 20. Jahrg.

## Übersicht

### Behandlung und Prophylaxe von Gallenwegsinfektionen

Infektionen der normalerweise sterilen Gallenwege treten zumeist im Zusammenhang mit Gallenwegsobstruktionen durch Steine oder Tumoren auf. In einer Metaanalyse wurden die Ergebnisse der derzeit verfügbaren Studien zur Behandlung und Chemoprophylaxe von Gallenwegsinfektionen zusammengefaßt und Empfehlungen erarbeitet.<sup>1</sup>

### Pathogenese und Mikrobiologie

Ursächlich für Gallenwegsinfektionen sind in der überwiegenden Zahl der Fälle Obstruktionen der Gallenwege bei Cholelithiasis (90%), Tumoren oder Strikturen. Üblicherweise kommt es in der Folge zur ascendierenden Besiedelung und Infektion der Gallenwege durch Darmbakterien. Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger sind *Escherichia coli* und *Klebsiella spp.* Oft (30-80% der Fälle) liegt eine Mischinfektion vor, an der in bis zu 15% der Fälle auch Anaerobier beteiligt sind, vor allem *Bacteroides spp.* und Clostridien.

Eine anaerobe Beteiligung findet sich häufiger bei Patienten, die bereits Eingriffe an den Gallenwegen hatten.

Bei etwa 20-70% der Patienten tritt eine Bakteriämie auf. Die aus Blutkulturen isolierten Erreger entsprechen in ihrer Häufigkeit weitgehend den aus der Galle kultivierten Bakterien. (Tabelle 1)

### Infektionen nach Eingriffen an den Gallenwegen

Durch die endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) kann es zu einer Kontamination der Gallenwege kommen, aus der sich eine Cholangitis mit nachfolgender Septikämie entwickeln kann. Je nach begleitenden Risikofaktoren beträgt die Inzidenz dieser Komplikation bis zu 20% und geht mit einer Mortalität von bis zu 10% einher. Wundinfektionen nach chirurgischen Eingriffen an den Gallenwegen treten im Mittel bei 15% der Patienten auf. Die Inzidenz ist bei einfachen Cholezystektomien niedriger, kann jedoch bei Exploration des Ductus choledochus

communis und Vorliegen von Risikofaktoren bis zu 50% ansteigen.

### Pharmakologische Aspekte

Der klinische Erfolg der antibakteriellen Therapie hängt neben dem Ausmaß der biliären Exkretion der Chemotherapeutika von deren Aktivität gegen die relevanten Erreger ab. Erfolgversprechend ist die Therapie mit Antiinfektiva, die sowohl im Blut als auch in der Galle Konzentrationen erreichen, die deutlich über den Hemmkonzentrationen der Erreger liegen. Dieses Verhältnis ist beispielsweise für Mezlocillin (BAYPEN u. a.) um eine bis zwei Größenordnungen günstiger als für die Kombination von Ampicillin (BINOTAL u. a.) mit einem Aminoglykosid.

Bei Gallenstau kommt es jedoch zu einer verminderten Gallenproduktion und daher zu niedrigeren biliären Antibiotikakonzentrationen. Aus diesem Grund ist die rasche

Beseitigung der Obstruktion von erheblicher Bedeutung für eine erfolgreiche Chemotherapie. Zur Infektionsprophylaxe bei chirurgischen Eingriffen sind therapeutische Antibiotikakonzentrationen auch in der Gallenblasenwand, der Leber, dem Peritoneum und im Wundbereich von Bedeutung. Demgegenüber spielen die biliären Konzentrationen eine untergeordnete Rolle für die intraoperative Chemoprophylaxe. Sie sind jedoch entscheidend für den Erfolg einer Dauerbehandlung bei rezidivierenden Cholangitiden. (Tabelle 2)

### Behandlung der akuten Cholangitis und Cholezystitis

Vergleichende Behandlungsstudien, die den heutigen Ansprüchen genügen, sind nur in relativ kleiner Zahl durchgeführt worden; die Auswahl des Therapeutikums richtet sich daher in erster Linie nach der Schwere der Erkrankung, den vermuteten Erregern und der Aktivität der Chemotherapeutika. Die

## Inhalt

# 4'99

Übersicht – Gallenwegsinfektionen	Seite 25–27
Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (28) – Nosokomiale Pneumonie II	Seite 27
Neueinführung – Abacavir	Seite 27–28
Virusinfektionen – Rezidivierende Herpes simplex-Infektionen der Augen – Aciclovir vs. Penciclovir bei Herpes simplex	Seite 28–29
Tuberkulose – Epidemiologie und überwachte Arzneimittelgabe DOT – INH-Toxizität in der Präventionstherapie	Seite 29
Prävention – Itraconazol bei neutropenischen Patienten – Zweitimpfung gegen Pneumokokken-Infektionen	Seite 30
Aktuelle Pharmapolitik – Trovafloxacin	Seite 30–31
AIDS – Globale Situation – Kryptokokken-Meningitis: Itraconazol vs. Fluconazol	Seite 31
Infektionstherapie in der Schwangerschaft – Mefloquin – Mebendazol	Seite 32

Anlage von Blutkulturen vor Therapiebeginn ist sinnvoll. Die Therapie sollte ein breites Spektrum gramnegativer und grampositiver Erreger einschließen. Häufig wird eine Kombination aus Ampicillin mit einem Aminoglykosid zur Therapie eingesetzt, die Enterokokken erfaßt. Die pathogenetische Bedeutung von Enterokokken bei Gallenwegsinfektionen wird jedoch kontrovers diskutiert, da sie fast ausschließlich zusammen mit anderen Erregern nachgewiesen werden konnten; zudem werden auch Substanzen, die Enterokokken nicht zuverlässig erfassen, klinisch erfolgreich zur Therapie verwandt. Nachteilig sind bei dieser Kombination die Lücke im anaeroben Bereich, die häufigen Resistenzen von gramnegativen Erregern gegen Ampicillin und nicht zuletzt die Nephrotoxizität der Aminoglykoside.

Die Acylureidopenicilline haben eine gute Wirksamkeit gegen anaerobe und gramnegative Erreger. Studien zeigten zudem eine bessere Wirksamkeit von Mezlocillin gegenüber der Kombination von Ampicillin plus Gentamycin (REFOBACIN u. a.). Piperacillin (PIPRIL u. a.) war in anderen Studien der Kombination von Ampicillin plus Tobramycin (GERNEBCIN u. a.) ebenbürtig.

Bei klinischem Verdacht auf eine Beteiligung von *Pseudomonas aeruginosa* oder

*Enterobacter* spp. – wie z. B. nach vorheriger ERCP oder vorheriger Chemotherapie – kann eine Kombination von Acylureidopenicillinen mit Aminoglykosiden sinnvoll sein. Bei einer hohen Prävalenz von Klebsiellen oder *E. coli* mit Resistenz gegen Acylureidopenicilline kann die Kombination Piperacillin plus Tazobactam (TAZOBAC) indiziert sein.

Cephalosporine wurden nur selten in Vergleichsstudien untersucht. Ein Nachteil der Cephalosporine stellt die unzureichende Wirksamkeit gegen Anaerobier und Enterokokken dar.

Die klinische Erfahrung mit Fluorchinolonen ist noch recht begrenzt. Die wenigen verfügbaren Studien zeigten für Ciprofloxacin (CIPROBAY) zufriedenstellende Ergebnisse.

Wichtig ist in jedem Fall, daß Anaerobier durch die Chemotherapie erreicht werden. Dies kann durch den Einsatz von Metronidazol (CLONT u. a.) als Kombinationspartner von  $\beta$ -Laktamen oder Fluorchinolonen erreicht werden. Zur klinischen Wirksamkeit der Fluorchinolone mit Wirksamkeit gegen Anaerobier (Gruppe IV) liegen derzeit keine Daten vor.

In jedem Fall aber ist die rasche Drainage der gestauten Gallenwege für eine erfolgreiche Therapie entscheidend. Hierfür sind endoskopische Techniken mit Papillotomie und gegebenenfalls mit Einlage eines Stents etabliert.

**Antibakterielle Suppressionstherapie bei rezidivierender Cholangitis**

Patienten nach Portoenterostomie wegen extrahepatischer Gallenwegsstenose leiden oft unter rezidivierenden Cholangitiden. Zur Rezidivprophylaxe kann bei diesen Patienten eine antibakterielle Dauertherapie erforderlich sein. Hierzu liegen jedoch überwiegend Fallberichte vor, kontrollierte Studien fehlen gänzlich. Bei einer Behandlungsdauer von üblicherweise drei oder mehr Monaten, ist eine gut verträgliche und oral verfügbare Therapie wichtig. Die meiste Erfahrung besteht mit Cotrimoxazol (COTRIM-FORTE u. a.), das ausreichende Konzentrationen in der Galle erreicht und

zudem die wichtigsten in Frage kommenden Mikroorganismen gut erfaßt. Eine Alternative stellt Ciprofloxacin dar, jedoch ist die Erfahrung mit dieser Substanz noch sehr begrenzt, so daß Ciprofloxacin zur Zeit eher die zweite Wahl darstellt. Die Behandlung wird zunächst in den üblichen therapeutischen Dosierungen durchgeführt und nach einer Woche auf eine Dosis pro Tag reduziert.

**Chemoprophylaxe bei Eingriffen an den Gallenwegen**

Eine erhebliche Zahl kontrollierter Studien belegen den Nutzen der Chemoprophylaxe bei chirurgischen Gallenwegeeingriffen. Während die mittlere Inzidenz postoperativer Wundinfektionen ohne Prophylaxe um 15 % liegt, kann sie durch die Prophylaxe auf 6 % gesenkt werden. Diese Studien konnten weiterhin zeigen, daß die Behandlung mit einem Cephalosporin der ersten Generation, z. B. Cefazolin (GRAMAXIN u. a.), ebenso effektiv ist wie eine Therapie mit moderneren Cephalosporinen. Weiterhin ergab die mehrmalige Gabe keinen Vorteil gegenüber der einmaligen Gabe. Der prophylaktische Nutzen der Fluorchinolone scheint mit dem der  $\beta$ -Laktamantibiotika vergleichbar zu sein, jedoch sind hierzu vergleichsweise wenig Daten verfügbar.

Im Gegensatz zum nachgewiesenen Nutzen der perioperativen Antibiotikaprophylaxe bei chirurgischen Eingriffen, konnte dieser bei der ERCP bisher nicht eindeutig belegt werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, daß einige Faktoren ein Risiko für Septikämien darstellen:

- Unvollständige Gallenwegsdrainage nach dem Eingriff,
- Anamnestiche Cholangitis,
- Cholestase,
- Maligne Striktur,
- Leukozytose und
- Vorherige ERCP

Bei selektierten Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren konnten einige Arbeiten Vorteile für die Chemoprophylaxe zeigen. Daher wurde die Durchführung einer Prophylaxe bei ikterischen Patienten empfohlen<sup>2</sup>, die bei Patienten mit vorheriger

Tabelle 1: **Erregernachweis bei akuter Cholangitis, % der Isolate**

Erreger	Galle	Blut
<i>E. coli</i>	27	71
<i>Klebsiella</i> spp.	17	14
<i>Enterococcus</i> spp.*	17	0
<i>Enterobacter</i> spp.	8	5
<i>Streptococcus</i> spp.	8	0
<i>Pseudomonas</i> spp.	7	4
<i>Candida</i> spp.	4	0
<i>Citrobacter</i> spp.	3	2
<i>Proteus</i> spp.	3	0
<i>Staphylococcus</i> spp.	2	3
<i>Clostridium</i> spp.	2	0
Andere Erreger	2	1

\* Pathogenetische Bedeutung unklar (modifiziert nach 1)

Tabelle 2: **Für die Behandlung von Gallenwegsinfektionen bedeutsame pharmakologische Parameter (modifiziert nach 1)**

	Antibiotikagruppe				Bedeutung der Parameter für		
	Aminoglykoside	Fluorchinolone	Acylureidopenicilline	Cephalosporine	Akute Infektion	Prophylaxe	Suppressionstherapie
Orale Verfügbarkeit	–	+	–	– / +	nein	ja	ja
Gewebegängigkeit	+	++	++	++	ja	ja	gering
Konzentration im Blut	++	++	++	++	ja	ja	gering
Konzentration in der Galle	+	++	++	+ / ++	ja	nein	ja
Wirksamkeit gegen Anaerobier	–	– / +	+	(+)	ja	gering	gering

ERC P. aeruginosa einschließen sollte. Wird durch den endoskopischen Eingriff eine vollständige Drainage der Gallenwege erreicht, ist eine Einmalgabe ausreichend, ansonsten sollte die Prophylaxe fortgesetzt werden<sup>3</sup>. Die Wirksamkeit von Ciprofloxacin 750 mg p.o., Cefazolin 1 g i.v. und Cefuroxim (ZINACEF) 1,5 g i.v. wurde in klinischen Studien gezeigt.

**FOLGERUNGEN DER AUTOREN:** In der Therapie akuter Infektionen der Gallenwege gehören Mezlocillin (BAY-PEN u. a.) und Piperacillin (PIPRIL u. a.) zu den Antibiotika der ersten Wahl. Eine Kombinationstherapie kann bei schweren Verlaufsformen notwendig sein. Entscheidend ist in jedem Fall auch die Beseitigung der Obstruktion. Zur Prophylaxe von Wundinfektionen ist eine Chemoprophylaxe mit Cephalosporinen der ersten oder der zweiten Generation bei chirurgischen Eingriffen sinnvoll. Mit den selben Medikamenten kann eine Prophylaxe bei endoskopisch retrograder Cholangiopankreatoskopie bei Risikopatienten durchgeführt werden.

1. WESTPHAL, J.F. & BROGARD, J.M.  
Drugs 1999; 57: 81-91

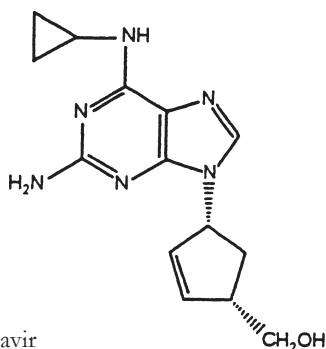
2. MANI, V. et al.  
Endoscopy 1997; 29: 114-119

3. MONTE, S. et al.  
Gastroenterology 1991; 101: 1374-1381

## Neueinführung

### Abacavir – ein neues Nukleosid zur antiretroviralen Therapie

Die Behandlung der HIV-Infektion mit Nukleosid-Analoga ist heute eine Standardtherapie. Zidovudin (RETROVIR) war Mitte der achtziger Jahre das erste Medikament aus dieser Gruppe (vgl. ZCT 1987; 8: 28-29 oder www.zct-berlin.de). Mittlerweile stehen insgesamt fünf Nukleoside zur Verfügung, die sich vor allem hinsichtlich der Verträglichkeit wesentlich unterscheiden. Diese Chemotherapeutika wirken nach Umwandlung in die Nukleotide (Triphosphate) als Hemmstoffe der reversen Transkriptase – also einem für die Vermehrung von HIV essentiellen Enzym. Eine weitere Ergänzung erfährt diese Wirkstoffgruppe nun durch Abacavir (ZIAGEN). Die Struktur läßt eine



Abacavir

## Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (28)

### Nosokomiale Pneumonie II

**Kasuistik:** Ein 28 Jahre alter Patient wird nach einem Motorrad-Unfall in die Intensivstation eingeliefert und muß wegen schwerer Thoraxverletzungen und Ateminsuffizienz sofort intubiert und beatmet werden. Am vierten Tag nach der Aufnahme entwickelt der Patient Fieber, eine vermehrte eitrig-tracheale Sekretion sowie radiologisch eine Infiltration im rechten Unterlappen. Über diesem Bereich lassen sich pneumonische Geräusche auskultieren, die bis dahin einfache Beatmung wird durch einen erhöhten Sauerstoffbedarf und erhöhte inspiratorische Druckwerte verschlechtert.

**Diagnose:** Die geschilderten Befunde und die zusätzlich erhobenen Inflammationsparameter mit einer Leukozytose von 22000/µl und einer deutlichen Linksverschiebung im Differentialblutbild sowie einem erhöhten CRP auf über 80 mg/dl deuten auf eine beatmungsassozierte Pneumonie hin. Die sofort durchgeführte Bronchoskopie mit quantitativer Auswertung der bronchoalveolären Lavage ergibt den Nachweis von S. aureus in hoher Keimzahl.

**Pathogenese:** Das Thoraxtrauma und die notwendige Beatmung müssen als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pneumonie angesehen werden. Pathogenetisch hierfür verantwortlich sind wesentliche Störungen der Abwehrmechanismen wie Aufhebung des Larynxverschlusses, nicht vorhandener Hustenstoß, Störungen der bronchoalveolären Clearance sowie der Atemmechanik. Bei einer Manifestation der Pneumonie bis zum fünften Tag handelt es sich um eine sogenannte „frühe Pneumonie“, die in der Regel mit ambulant erworbenen Erregern verbunden ist. Hierbei kommen Pneumokokken, Hämophilus influenzae, Staphylokokken oder anaerobe Streptokokken in Betracht. Die Resistenz dieser Erreger ist in der Regel unproblematisch, da sie nicht aus dem Hospitalmilieu, sondern aus der eigenen Körperflora, insbesondere dem Oropharynx, stammen.

**Therapie:** Die empirische Anfangstherapie derartiger sogenannter früher nosokomialer Pneumonien auf Intensivstationen sollte mittels Standard-Antibiotika aus dem Bereich der Cephalosporine und/oder der Breitspektrum-Penicilline erfolgen. Im vorliegenden Erkrankungsfall zeigten die Staphylokokken eine normale Resistenzsituation und waren gegenüber Clindamycin (SOBELIN), Flucloxacillin (STAPHYLEX), Standardcephalosporinen wie Cefotiam (SPIZEF), Cefuroxim (ZINACEF u.a.) sowie Cefazolin (GRAMAXIN u.a.), aber auch gegenüber Amoxicillin plus Clavulansäure (AUGMENTAN) und Ampicillin plus Sulbactam (UNACID) sensibel. Es wurde eine Monotherapie mit Clindamycin in einer Dosis von dreimal 600 mg iv eingeleitet, wodurch auch eventuell vorhandene Anaerobier erfaßt werden; Alternativen bei dieser Situation wären durchaus Amoxicillin plus Clavulansäure oder Ampicillin plus Sulbactam. Die Therapiedauer bei einer Staphylokokken-Pneumonie sollte acht bis 14 Tage betragen, wobei der behandelnde Arzt sich an der Verlaufsentwicklung der Inflammationsparameter orientieren sollte. Von besonderer Wichtigkeit ist sicherlich auch die möglichst schnelle Entwöhnung des Patienten von der Beatmung mit nachfolgender Extubation.

enge Verwandtschaft zu dem physiologischen Nukleosid erkennen, doch bestehen geringe Unterschiede sowohl in dem Basenanteil, als auch im Ribose-ähnlichen Teil der Moleküls. Da das charakteristische Sauerstoffatom des Zuckers durch einen Kohlenstoff ersetzt wurde, wird Abacavir als „karbozyklisches“ Nukleosid-analoga bezeichnet.

#### Antivirale Wirkung, Resistenz

Als Voraussetzung für die Hemmung der reversen Transkriptase muß diese Substanz – wie auch alle anderen Nukleoside – zunächst in ein Triphosphat umgewandelt werden. Darüberhinaus wird der Basenanteil metabolisch verändert. Als biologisch aktives Stoffwechselprodukt entsteht schließlich Carbovir-Triphosphat.<sup>1</sup> Es wirkt in vitro synergistisch mit einigen anderen Nukleosiden oder Proteaseinhibitoren. Auch über die Mechanismen der Resistenzentwicklung sind einige Details bekannt. So sind Veränderungen an Kodon 65, 74, 115

und 184 der viralen Transkriptase mit einer deutlichen Reduktion der Empfindlichkeit verbunden. Auch verwandte Nukleoside wie Zalcitabin (HIVID) und Didanosin (VIDEX) sind gegen solche Stämme weniger wirksam. Da sich bei alleiniger Gabe von antiretroviralen Chemotherapeutika rasch resistente Viren entwickeln, ist die Kombinationstherapie zwingend notwendig.

#### Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Bioverfügbarkeit liegt bei mehr als 70%. Die Eliminationshalbwertszeit wurde nach einer Einzeldosis mit 1,5 Stunden berechnet. Für das biologisch aktive Triphosphat wird eine intrazelluläre Halbwertszeit von drei bis vier Stunden angegeben. Die Einnahme der Tabletten zu 300 mg erfolgt zweimal täglich und kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Bei regelmäßiger Einnahme wurden maximale Spiegel von  $3,0 \pm 0,9$  mg/l gemessen, als AUC-Wert wurde  $6,0 \pm 1,7$  mg/l x h berechnet. Die Plasmaeiweißbindung be-

trägt 50 %. Die Konzentrationen im Liquor entsprachen etwa einem Drittel der Plasmakonzentrationen. Abacavir wird überwiegend (ca. 85 %) in metabolisierter Form im Urin ausgeschieden. Die Hauptmetaboliten sind das Glucuronid und ein Säurederivat. Da das Medikament nicht durch das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt wird, besteht kein entsprechendes Interaktionspotential.<sup>2,3</sup>

### Klinische Anwendung

Abacavir wird in Kombination mit anderen antiretroviralen wirksamen Chemotherapeutika zur Therapie der HIV-Infektion eingesetzt. Wenn es als Bestandteil einer Dreifachtherapie zusammen mit Zidovudin und Lamivudin (EPIVIR) verordnet wird (zusammen in COMBIVIR, s. ZCT 1998; 19:42-43), müssen die Patienten morgens und abends nur jeweils zwei Tabletten einnehmen, was als Vorteil angesehen werden kann. Der therapeutische Stellenwert von Abacavir im Vergleich zu anderen Nukleosiden ist derzeit noch unklar. Einige laufende klinische Studien müssen erst abgeschlossen sein, bevor das Medikament genauer bewertet werden kann.

### Unerwünschte Wirkungen, Interaktionen

Als wichtigste unerwünschte Wirkung tritt eine Überempfindlichkeitsreaktion bei etwa 5 % der Patienten auf. Zu den Symptomen gehören Fieber, Exanthem, Abgeschlagenheit und gastrointestinale Symptome. Die Beschwerden treten meist zwischen der ersten und vierten Behandlungswoche auf und sind nach Absetzen des Medikaments innerhalb von ein bis zwei Tagen rückläufig. Abacavir darf danach nicht noch einmal verabreicht werden, weil innerhalb von ein bis zwei Stunden eine lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktion mit Blutdruckabfall auftreten kann. Ärzte und Patienten müssen über diese Risiken gut informiert sein, damit bei Auftreten der Symptomatik eine erneute Exposition vermieden wird. Neben weiteren gastrointestinalen Störungen und ZNS-Symptomen, die hinsichtlich eines Kausalzusammenhanges schwierig zu bewerten sind, kann es in seltenen Fällen auch zu einer Laktatazidose oder Hepatomegalie kommen.

Da Abacavir über das Enzym Alkohol-Dehydrogenase abgebaut wird, können die Plasmakonzentrationen des Medikaments erhöht sein, wenn gleichzeitig alkoholische Getränke genossen werden. Wechselwirkungen mit Zidovudin oder Lamivudin sind gering und wahrscheinlich nicht klinisch relevant. Interaktionen mit dem Cytochrom-P450-System sind nicht zu erwarten.<sup>2,4</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG:** Abacavir (ZIAGEN) ist das sechste Nukleosidanalogen, das zur Therapie von HIV-infizierten Patienten verfügbar ist. Es muß in Kombination mit zwei anderen antiretroviralen Chemotherapeutika eingesetzt werden. Bei

guter Bioverfügbarkeit ist eine zweimal tägliche Einnahme ausreichend. Der genaue Stellenwert des Medikamentes läßt sich derzeit noch nicht abschätzen. Dazu sind weitere klinische Studien notwendig. Bei 5 % der Patienten führt die Substanz zu einer Überempfindlichkeitsreaktion. In diesen Fällen muß eine Re-exposition unbedingt vermieden werden, da es sonst zu lebensbedrohlichen Komplikationen kommen kann.

1. FALETTO, M.B. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1997; 41: 1099-1107
2. FOSTER, R.H. und FAULDS, D. Drugs 1998; 55: 729-736
3. KUMAR, P.N. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43:603-608
4. ZIAGEN, T.M. Informationen des Herstellers (Glaxo Wellcome, Hamburg), 1999

## Virusinfektionen

### Rezidivierende Herpes simplex-Infektion der Augen – Aciclovir besser als Placebo

Infektionen des Auges durch Herpes simplex-Viren stellen in den Industrieländern die häufigste infektiöse Ursache für Erblindung dar. Nach einer initialen Infektion, die asymptomatisch verlaufen kann, kommt es im Verlauf zur chronischen Freisetzung von Herpes-Viren, die zu rezidivierenden Infektionen mit unterschiedlichen klinischen Manifestationen führt (z. B. Konjunktivitis, Keratitis, Iritis).

Aciclovir (ZOVIRAX) ist ein seit langem bewährtes Virustatikum mit guter Aktivität gegen Herpes simplex-Viren. Seine klinische Wirksamkeit bei rezidivierenden Verläufen von Herpes genitalis oder oro-fazialis ist in kontrollierten Studien nachgewiesen worden.

Amerikanische Ophthalmologen konnten in einer umfangreichen Doppelblindstudie zeigen, daß die Gabe von Aciclovir auch bei einer Herpes-Infektion der Augen klinisch wirksam ist. Es wurden insgesamt mehr als 700 Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen im Jahr vor Beginn der Studie eine Herpes simplex-Infektion der Augen festgestellt worden war. Jeder zweite dieser Patienten erhielt ein Jahr lang zweimal täglich 400 mg des Virustatikum in Form von Kapseln, die anderen erhielten eine wirkstofffreie aber sonst identische Arzneiform.

Während der 12-monatigen Studiendauer entwickelte sich bei 19 % der Aciclovir-Patienten, jedoch bei 32 % der Placebo-Patienten, ein Rezidiv. Der Unterschied war statistisch signifikant. Die Medikation war

gut verträglich, es ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich gastrointestinaler, kutaner oder sonstiger Reaktionen in beiden Gruppen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die orale Gabe von Aciclovir (ZOVIRAX) ist nicht nur bei rezidivierenden oralen oder genitalen Herpes-Infektionen wirksam, sondern verhindert auch Rezidive von Infektionen des Auges. Dies wurde in einer umfangreichen, Placebo-kontrollierten Studie gezeigt.

The Herpetic Eye Disease Study Group  
N. Engl. J. Med. 1998; 339: 300-306

### Penciclovir versus Aciclovir in der Herpes simplex-Behandlung

Herpes simplex-Infektionen bei immungestörten Patienten können einen sehr schweren und prolongierten Verlauf aufweisen. Insbesondere bei Transplantationspatienten wird bei 60-80 %, insbesondere bei Seropositivität, eine Reaktivierung der Herpes simplex-Infektion beobachtet. Üblicherweise wird bei diesen Patienten eine Aciclovir (ZOVIRAX)-Therapie über sieben Tage in einer Dosis von 5 mg/kg alle acht Stunden vorgenommen. In einer doppelblinden prospektiven Multizenter-Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von intravenös verabreichtem Penciclovir (in Deutschland als i.v.-Form nicht verfügbar) mit Aciclovir verglichen. Insgesamt 342 Patienten wurden in diese Studie eingeschlossen, wobei die Mehrzahl dieser Patienten an hämatologischen Grunderkrankungen wie Leukämie, Lymphome oder aplastischer Anämie litten, etwa ein Viertel der Patienten wiesen eine Knochenmark- oder Organtransplantation auf. 115 Patienten erhielten Penciclovir intravenös in einer Dosis von 5 mg/kg alle zwölf Stunden, 114 Patienten erhielten die gleiche Dosis alle acht Stunden und 113 Patienten erhielten Aciclovir ebenfalls 5 mg/kg alle acht Stunden. Die Behandlung wurde innerhalb von 72 Stunden nach dem erstmaligen Auftreten der Herpes-Läsionen begonnen und für sieben Tage fortgesetzt. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 49 Jahre, 52 % der Patienten waren Frauen. Klinische und virologische Untersuchungen wurden täglich während der intravenösen sieben-tägigen Behandlung vorgenommen und dann jeden zweiten Tag bis zur Abheilung der Läsionen. Der primäre Wirksamkeitsparameter war die Bildung neuer Läsionen während der Therapie. Sekundäre Endpunkte waren die Virusproduktion, das Abheilen der Läsion und Schmerzen. Etwa 20 % der Patienten in jedem Behandlungsarm entwickelten neue Läsionen während der Therapie; dieses bedeutete eine äquivalente Wirksamkeit der zweimal bzw. dreimal täglichen Applikation von Penciclovir im Vergleich zu Aciclovir. In allen drei Behandlungsgruppen betrug die mediane

Zeit bis zur Beendigung der Virusproduktion vier Tage und die mediane Zeit bis zur kompletten Abheilung lag bei acht Tagen. Auch hinsichtlich der Dauer der Schmerzangabe ergaben sich keine Unterschiede. Die Verträglichkeit wurde insgesamt als günstig beurteilt, bis zu 15 % der Patienten klagten über Fieber, 12 % über Übelkeit; diese Reaktionen waren jedoch auf alle Behandlungsarme gleichmäßig verteilt.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In dieser doppelblinden prospektiven Multi-zenter-Studie erwies sich Penciclovir (in Deutschland als i.v.-Form nicht verfügbar) in einer Dosis von zweimal 5 mg/kg intravenös täglich als gleich wirksam und verträglich wie die Standardtherapie mit dreimal 5 mg/kg Aciclovir (ZOVIRAX).

LAZARUS, H.M. et al.  
Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43: 1192-97

Anmerkung der Redaktion: Penciclovir steht in Deutschland nicht zur i.v.-Therapie zur Verfügung. Zur oralen Therapie kann Famciclovir (FAMVIR), das Prodrug von Penciclovir, angewandt werden.

## Tuberkulose

### Epidemiologie der Tuberkulose und überwachte Arzneimittelgabe DOT

Die Tuberkuloseinzidenz fiel bis zum Ende der siebziger Jahre in den Industrieländern kontinuierlich ab. In den achtziger Jahren wurde eine deutliche Zunahme der Tuberkulose beobachtet, die auf HIV-Infektionen, Immigration aus Entwicklungsländern und soziale Probleme in den Industrienationen zurückgeführt wurde. Seit Anfang der neunziger Jahre wird wiederum eine Abnahme der Tuberkuloseinzidenz beobachtet. Eine Studie aus New York untersuchte den Einfluß der überwachten Arzneimittelgabe (directly observed therapy – DOT) auf die dortige Tuberkuloseinzidenz.

Von 1991 bis 1994 wurden alle Tuberkulosefälle für jeden Health-District untersucht und nach der Therapieform (DOT oder nicht-DOT) und dem Geburtsort der Betroffenen analysiert. Die Studie ergab, daß die überwachte Therapie im Jahre 1991 bei 7 % der Patienten durchgeführt wurde mit einer kontinuierlichen Zunahme auf 47 % bis 1994 (Mittelwert über den gesamten Zeitraum 26 %). Im Beobachtungszeitraum nahm die Inzidenz der Tuberkulose in zehn Bezirken ab, sie war konstant in 16 Bezirken und nahm in weiteren vier Bezirken zu. In den Bezirken mit steigender Tuberkuloseinzidenz lag die Häufigkeit der überwachten Arzneimittelaufnahme im Median bei 17 % im gesamten Untersuchungszeitraum, in Bezirken mit abnehmender Inzidenz bei 28 %. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

30 % der Tuberkulose-Erkrankungen betrafen Patienten, die nicht in den Vereinigten Staaten geboren wurden. Bei diesen Patienten war über den Beobachtungszeitraum keine Abnahme der Tuberkuloseinzidenz zu beobachten. Sie wurden ebenso häufig nach den DOT-Regeln behandelt, wie in den Vereinigten Staaten geborene Patienten.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die überwachte Arzneimittelgabe kann positive Effekte auf die Epidemiologie der Tuberkulose haben. Diese waren jedoch bei Immigranten weniger ausgeprägt, da deren Tuberkuloseerkrankungen vermutlich zumeist Reaktivierungen und nur selten Neuinfektionen darstellten.

DAVIDOW, A.L. et al.  
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 1495-1500

### INH-Toxizität bei medizinischem Personal

Isoniazid (INH/NEOTEBEN u. a.) gilt als Mittel der Wahl zur Prävention einer Tuberkulose bei asymptomatischen infizierten Personen. Die Schutzrate wird mit 60-95 % angegeben. In einer Studie aus Australien wurde 83 im medizinischen Bereich beschäftigten Personen mit einem hochpositiven Tuberkulin-Test und entsprechenden anamnestischen Risiken 300 mg INH über sechs Monate zusammen mit 25 mg Pyridoxin täglich verschrieben. Personen mit einer Alkoholanamnese oder einer anderen chronischen Lebererkrankung wurden ausgeschlossen. Bei entsprechender Anamnese wurden auch spezifische serologische Studien bezüglich Hepatitis B und C sowie einer HIV-Infektion vorgenommen. Leberfunktionswerte wurden vor Beginn der Tabletteneinnahme sowie monatlich kontrolliert. 34 Personen (41 %) entwickelten Unverträglichkeitsreaktionen. Bei 26 (76 %) war die Schwere dieser Reaktionen Anlaß zur Beendigung der Tabletteneinnahme. Im Vordergrund standen erhöhte Transaminasen (mehr als das Zweifache der Norm) bei 14 Personen, von denen acht die Behandlung abbrachen. Weitere Symptome waren Krankheitsgefühl, Übelkeit mit Brechreiz, Arthralgien und Hautexantheme. Im Mittel betrug die Zeit bis zur Entwicklung der Unverträglichkeitsreaktionen drei Wochen; Altersunterschiede ergaben sich nicht zwischen den Personen mit und ohne Nebenwirkungen (38 versus 39 Jahre). Bei fünf weiblichen Personen unter der INH-Prävention stiegen die SGPT-Werte für mehrere Wochen deutlich um mehr als das Zehnfache der oberen Normwerte an.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die INH (NEOTEBEN)-Prävention bzw. -Prophylaxe einer asymptomatischen Tuberkulose-Infektion gilt als gesicherte Maßnahme bei entsprechenden Risiken. Die vorliegen-

den Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, daß bei einer derartigen Prophylaxe kontinuierlich monatliche Kontrollen der Leberfunktionswerte sowie die Erhebung von Allgemeinsymptomen vorgenommen werden sollten.

STUART, R.L. et al.  
Clin. Infect. Dis. 1999; 28: 895-7

### Behandlungspraxis der Tuberkulose im Verlauf 1980 bis 1996

Eine Arbeitsgruppe aus den Vereinigten Staaten untersuchte mit Hilfe von Fragebögen die Art der Tuberkulosebehandlung und Chemoprophylaxe sowie die finanzielle Ausstattung von 25 kommunalen Tuberkulosefürsorgestellen. Die Erhebung wurde seit 1980 in vierjährigem Rhythmus durchgeführt.

Die mittlere Behandlungsdauer nahm von 1980 (20 Monate) bis 1996 (8 Monate) deutlich ab. Zudem wurde die kontrollierte intermittierende Kurzzeittherapie (6-9 Monate) im Jahre 1996 bei fast der Hälfte der Patienten durchgeführt, 1982 wurden nur 4 % der Patienten derartig behandelt.

Bei der pädiatrischen Tuberkulosetherapie wurde die initiale Zweifachtherapie mit Isoniazid (I, ISOZID u.a.) und Rifampicin (R, RIFA u.a.) nur noch selten angewandt (1992: 50 %, 1996: 3 %) und zumeist um einen dritten Kombinationspartner wie Ethambutol (E, MYAMBUTOL u.a.) oder Pyrazinamid (Z, PYRAFAT u.a.) erweitert (1996: IRE 21 %, IRZ 74 %).

Erwachsene Patienten wurden 1996 zu 94 % mit einer initialen Vierfachtherapie (IREZ) behandelt (1992: 81 %) und nur noch 6 % mit IR allein (1992: 18 %). Auch die Nachsorge wurde intensiviert. Während 1980 56 % der Patienten mit Beendigung der Therapie nicht weiter betreut wurden, war es 1996 nur noch etwa ein Drittel der Patienten.

Die finanzielle Ausstattung der Tuberkulose Fürsorgestellen nahm von 1992 bis 1996 inflationsbereinigt um über 80 % zu und wurde nunmehr als zufriedenstellend beurteilt.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Behandlung der Tuberkulose in den Vereinigten Staaten wird überwiegend als Kurzzeittherapie unter Einschluß von Pyrazinamid (PYRAFAT u. a.) durchgeführt. Zunehmend wird eine überwachte Therapie durchgeführt, die nicht zuletzt durch die bessere finanzielle Ausstattung der behandelnden Institutionen ermöglicht wird.

LEFF, D.R. & LEFF, A.R.  
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 1487-1494

# Prävention

## Orale Pilzprophylaxe mit Itraconazol bei neutropenischen Patienten

Pilzinfektionen sind häufige und zum Teil lebensbedrohliche Komplikationen bei neutropenischen Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen. Aufgrund ihrer Häufigkeit, der schwierigen Diagnostik und ungünstigen Prognose, erscheint daher eine Chemoprophylaxe sinnvoll. Mit Fluconazol (DIFLUCAN) konnten bei knochenmarktransplantierten Patienten signifikant Candidämien und Schleimhautcandidosen sowie die Gesamtmortalität gesenkt werden (vgl. ZCT 1999; 20: 22). Bei neutropenischen Patienten mit akuten Leukämien ließ sich kein Einfluß auf die Prognose, jedoch eine Reduktion von Schleimhautcandidosen und Candidämien nachweisen. Ein möglicher Nachteil von Fluconazol ist die fehlende Wirkung gegen *Aspergillus* spp. und einige Candidaarten wie *C. krusei*.

In der vorliegenden Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Itraconazol (SEMPERA), einem Azolderivat mit Wirkung gegen *Candida* spp. und *Aspergillus* spp., bei neutropenischen (unter 1000 Granulazyt/en/pro ml) Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen wie akute Leukämie bzw. Zustand nach autologer Knochenmarktransplantation untersucht. Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation wurden ausgeschlossen. Es handelte sich um eine plazebokontrollierte doppelblinde Studie, bei der die Verumgruppe 2,5 mg/kg einer Itraconazol-Lösung, die Plazebogruppe eine äußerlich identische Lösung ein bis drei Tage vor Beginn der zytostatischen Therapie bis zum Anstieg der Granulozyten über 1000/ml erhielten. Die Gesamtdauer der neutropenischen Phase betrug 14-15 Tage in beiden Gruppen. Als weitere Prophylaxe erhielten alle Patienten zusätzlich Nystatin (MORONAL u. a.) und Ciprofloxacin (CIPROBAY). Endpunkte der Untersuchung waren nachgewiesene und/oder vermutete Organmykosen, Schleimhautmykosen, Patientenmortalität, Verträglichkeit und Letalität.

Von den 405 eingeschleusten Patienten entwickelten 24 % der 201 mit Itraconazol behandelten Patienten und 33 % der 204 Plazebopatienten eine nachgewiesene/vermutete Organmykose. Dieser Unterschied war signifikant. Die Häufigkeit einer nachgewiesenen Organmykose allein war in den beiden Gruppen nicht verschieden. Die Rate an nachgewiesenen Candidämien wurde durch die Gabe von Itraconazol ebenfalls signifikant gesenkt (0,5 % versus 4 %). Darüber hinaus fand sich ein Trend in Richtung reduzierter Letalität infolge Candidämie (keine Todesfälle in der Verum- und vier Todesfälle in der Plazebogruppe). *Aspergillus*infektionen fanden sich bei vier Itraconazolpatienten mit einem Todesfall im

Vergleich zu einer *Aspergillus*infektion mit Todesfall in der Plazebogruppe. Die Verträglichkeit von Itraconazol war mit der des Plazebo identisch.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie an 405 neutropenischen Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Itraconazol (SEMPERA) in einer Dosierung von 2,5 mg/kg gegen Plazebo verglichen. Mit Itraconazol konnte die Häufigkeit von nachgewiesenen und vermuteten Organmykosen signifikant gesenkt werden, ebenfalls die von Candidämien. Kein Einfluß fand sich auf die Rate an *Aspergillus*infektionen und auf die Letalität. Die Verträglichkeit war vergleichbar mit der von Plazebo.

MENICHETTI, F. et al.  
Clin. Inf. Dis. 1999; 28: 250-255

## Verträglichkeit einer Zweitimpfung mit dem Pneumokokken-Poly-saccharid-Impfstoff

Infektionen durch *Streptococcus pneumoniae* sind überwiegend im Bereich der oberen und unteren Atemwege lokalisiert und haben trotz hochaktiver Antibiotika bei Risikopatienten auch heute noch eine hohe Letalität. Daher wird für Personen über 65 Jahre bzw. jüngere Patienten mit einem erhöhten Risiko, an einer Pneumokokkeninfektion zu erkranken, eine Impfung mit dem 23-valenten Pneumokokkenimpfstoff (PNEUMOVAX) empfohlen. Da damit keine T-Zell-Antwort, bzw. keine sogenannten „memory“-Lymphozyten induziert werden, besteht kein lebenslänglicher Impfschutz. Bei über 65-jährigen und bei Patienten mit einer Abwehrschwäche wird daher im Abstand von ca. fünf Jahren eine Wiederauffrischung vorgenommen. Die Häufigkeit von Wiederauffrischungsimpfungen ist jedoch generell niedrig; dies könnte eventuell daran liegen, daß die Verträglichkeit der Zweitimmunisierung ungünstiger eingeschätzt wird. Neben Fieberreaktionen wird über stärkere lokale Hautreaktionen an der Impfstelle berichtet.

In einer prospektiven Interventionsstudie wurde die Verträglichkeit einer Impfung mit dem 23-valenten Pneumokokkenimpfstoff bei Erst- und Zweitimpfungen verglichen und mit dem Prävakzinationstiter typenspezifischer Antikörper in Beziehung gesetzt. Personen im Alter zwischen 50 und 74 Jahren wurden in die Studie aufgenommen, hiervon erhielten 901 Personen eine Erst- und 513 eine Zweitimpfung. Die Impfung erfolgte intramuskulär in den Deltoidmuskel, indem 0,5 ml der Impflösung, die von jedem Kapselpolysaccharid 25 µg pro Dosis enthielt, injiziert wurde. Die Patienten wurden gebeten, für sechs Tage die

Körpertemperatur zu kontrollieren sowie für 13 Tage alle systemischen und lokalen Impfreaktionen zu protokollieren. Die Datenerhebung erfolgte an den Tagen 1, 5 und 12 per Telefoninterview.

Bei den 1414 geimpften Personen wurden keine ernsthaften bzw. unerwarteten Reaktionen festgestellt. Ein Patient verstarb an einer vorbestehenden koronaren Herzerkrankung, drei Patienten wurden wegen Erkrankungen hospitalisiert, bei denen kein Zusammenhang mit der Impfung anzunehmen war.

Lokale Hautreaktionen im Sinne von Rötung und Schwellung mit Schmerzen wurden häufiger von Personen berichtet, die eine Zweitimpfung erhalten hatten (relatives Risiko 3,3). Diese lokalen Reaktionen gingen innerhalb einiger Tage vollständig zurück. Besonders ausgeprägt waren diese Reaktionen bei immunkompetenten Personen ohne weitere Grunderkrankungen nach Zweitimpfung im Vergleich zu Erstimpfungen (15 % versus 3 %). Je höher die Prävakzinationstiter der Antikörper im Serum waren, desto wahrscheinlicher waren lokale Hautreaktionen. Kein Unterschied fand sich hinsichtlich systemischer Reaktionen zwischen den beiden Untersuchungsgruppen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In einer prospektiven Vergleichsstudie an 1414 Personen wurde die Verträglichkeit einer Impfung mit der 23-valenten Pneumokokkenimpfung (PNEUMOVAX) bei Erst- und Zweitimpfungen im Alter zwischen 50 und 74 Jahren verglichen. Die Verträglichkeit war insgesamt gut, nach Zweitimpfungen traten etwas häufiger lokale Reaktionen an der Einstichstelle auf. Eine Zweitimpfung kann ohne Nachteil für den Patienten durchgeführt werden und stellt keine Kontraindikation dar.

JACKSON, B. et al.  
JAMA 1999; 281: 243-48

# Aktuelle Pharmapolitik

## Trovafloxacin

In einem „Rote Hand Brief“ vom 14.06.1999 der Firma Pfizer GmbH Karlsruhe wird über die Entscheidung der europäischen Zulassungskommission in London (CPMP) berichtet, die das vorläufige Ruhen der Zulassung von Trovafloxacin (TROVAN) empfohlen hat. In den USA ist von der FDA (US-amerikanische Zulassungsbehörde) eine Einschränkung des Gebrauches von Trovafloxacin empfohlen worden (nur noch in der Klinik bei schweren nosokomialen Pneumonien, ambulant erworbenen Pneumonien mit stationärer Behandlung, kompli-

zierten intraabdominellen Infektionen sowie gy-näkologischen Infektionen einschließlich Infektionen des kleinen Beckens und komplizierten Haut-/Weichteilinfektionen einschließlich des diabetischen Fusses). Beide Empfehlungen basieren auf den sehr selten aufgetretenen, schweren hepatischen Beeinträchtigungen inklusive Lebersversagen nach der breiten Anwendung von Trovafloxacin. Die Substanz ist im Juli 1998 in Europa zugelassen worden und weltweit sind bis zum April 1999 insgesamt 2,5 Mill. Verschreibungen von Trovafloxacin erfolgt. Die insgesamt 140 beobachteten schweren hepatischen Unverträglichkeitsreaktionen sind mit einer Frequenz von 1/18000 Verschreibungen aufgetreten. Da vier dieser Fälle mit schwerwiegenden Grunderkrankungen und/oder Begleitmedikationen verbunden waren, ist der ursächliche Zusammenhang schwer zu beurteilen. Allerdings betreffen schwere Komplikationen 14 Fälle eines akuten Lebersversagens, bei denen ein Zusammenhang zur Trovafloxacintherapie nicht auszuschließen war. Vier dieser Patienten benötigten eine Lebertransplantation, wobei ein Patient später verstarb. Problematisch bei diesen hepatischen Unverträglichkeitsreaktionen sind zwei unterschiedliche Reaktionsformen: Zum einen eine Gesamtdosis-Abhängigkeit mit Leberenzymanstiegen bei 20-30% der Patienten nach einer Behandlungsdauer von drei Wochen und länger sowie zum anderen in 35% der Fälle eine Überempfindlichkeitsreaktion, die mit eosinophilen Infiltraten um die Gallengänge verbunden war. Die letzteren Leberschäden traten bis 60 Tage nach Beginn der Behandlung auf und sind daher praktisch nicht vorhersehbar.

Zusammenfassend deutet dieser Ablauf erneut auf die schwierige Problematik hin, sehr seltene Unverträglichkeitsreaktionen vor der offiziellen Zulassung zu erkennen. Immerhin hatte die Firma Pfizer Behandlungsdaten von fast 8500 Patienten bzw. Versuchspersonen zum Zeitpunkt der Registrierung den zuständigen Behörden eingereicht.

Eigenrecherche

## AIDS

### AIDS – globale Situation

Nach jüngsten Schätzungen der Experten von UNAIDS und der WHO haben sich im Laufe des Jahres 1998 5,8 Mio. Menschen neu mit dem HIV infiziert, davon 5,2 Mio. Erwachsene und 590000 Kinder. Rund 4 Mio. dieser neuen Infektionen (69%) haben sich in Afrika südlich der Sahara ereignet, nur etwa 30000 in Westeuropa. Infolge des Hauptübertragungsweges – ungeschützter Sexualverkehr – ist die Mehrzahl der neu Infizierten im jüngeren Erwachsenenalter, zu 40% sind Frauen betroffen.

Insgesamt sind bis Ende 1998 in den letzten 20 Jahren etwa 47 Mio. HIV-Infektionen aufgetreten. Gegenwärtig leben auf der Welt 33,4 Mio. Menschen mit einer HIV-Infektion oder AIDS (davon 1,2 Mio. Kinder). 43% der Erwachsenen mit HIV-Infektion oder AIDS sind Frauen; mehr als 95% aller HIV-Infizierten leben in Entwicklungsländern. Seit Beginn der Epidemie sind 13,9 Mio. Erwachsene und 3,2 Mio. Kinder an AIDS verstorben. Allein 1998 starben 2,5 Mio. Menschen an AIDS, mehr als jemals in einem Jahr zuvor; im gleichen Zeitraum im Jahre 1998 starben zum Vergleich etwa eine Mio. Menschen an Malaria. Durch die AIDS-Epidemie wird die Ausbreitung der Tuberkulose in starkem Maße gefördert, gegenwärtig sind 30% aller weltweit auftretenden AIDS-Sterbefälle direkt auf die Tuberkulose zurückzuführen. AIDS gehört heute zu den fünf Infektionserkrankungen, die weltweit die meisten Todesopfer fordern. In der Reihenfolge der Häufigkeit sind das Atemwegsinfektionen, Tuberkulose, Darminfektionen, AIDS und Malaria.

RKI-Epidemiol. Bullet. 1999: 147-148

### Itraconazol versus Fluconazol als Sekundärprophylaxe bei AIDS-assoziiertes Kryptokokkenmeningitis

AIDS-Patienten können je nach geographischer Region in 3-10% eine Kryptokokkenmeningitis entwickeln, die trotz erfolgreicher Behandlung mit Liquorsterilisation eine außerordentlich hohe Rezidivneigung von 25 bis 60% ohne Sekundärprophylaxe aufweist. Mittel der Wahl zur Akutbehandlung sind Amphotericin B (AMPHOTERICIN B) mit oder ohne Flucytosin (ANCOTIL) für zwei Wochen, gefolgt von einer achtwöchigen Konsolidierungsbehandlung mit Fluconazol (DIFLUCAN). Zur Sekundärprophylaxe eignet sich ebenfalls Fluconazol, das sich durch eine ausgesprochen hohe Penetration in den Liquor auszeichnet.

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Itraconazol (SEMPERA) 200 mg/d mit der Standardsubstanz Fluconazol 200 mg/d bei AIDS-Patienten mit einer Kryptokokkenmeningitis verglichen. Patienten konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn die akute Kryptokokkenmeningitis erfolgreich behandelt worden war und die Liquorkulturen innerhalb von zwei Wochen vor Randomisierung steril waren. Die Dauer der Sekundärprophylaxe war auf 12 Monate festgesetzt. Therapieversagen war definiert als mykologisch nachgewiesenes Rezidiv (im Serum bzw. Liquor).

108 Patienten wurden in die Studie aufgenommen, 51 wurden der Fluconazolgruppe zugeteilt. Die Akutbehandlung der Kryptokokkenmeningitis war nicht standardisiert und bestand hauptsächlich aus Amphotericin B plus Flucytosin/Fluconazol bei

23 Patienten und aus Amphotericin B plus Flucytosin/Itraconazol bei 24 Patienten. Die restlichen Patienten erhielten entweder Amphotericin B, Itraconazol oder Fluconazol als alleinige Therapie bzw. in verschiedenen Kombinationen.

Die Studie mußte vorzeitig abgebrochen werden, da sich in einer Interimsanalyse ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiearmen zeigte. In der Itraconazolgruppe fand sich ein kulturpositives Rezidiv bei 23% der Patienten, hingegen nur bei 4% in der Fluconazolgruppe. Der Parameter, der am besten mit einem Rezidiv assoziiert war, war das Fehlen einer zweiwöchigen Flucytosintherapie während der Akutbehandlung.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In einer doppelblinden, multizentrischen Untersuchung wurde bei 108 AIDS-Patienten nach erfolgreicher Akutbehandlung einer Kryptokokkenmeningitis die Wirksamkeit von Itraconazol (SEMPERA) gegen Fluconazol (DIFLUCAN), beide in einer Dosis von 200 mg/d oral, zur Rezidivprophylaxe verglichen. Die Studie mußte wegen eines signifikanten Unterschiedes zwischen den beiden Gruppen vorzeitig abgebrochen werden, da in der Itraconazolgruppe deutlich mehr kulturpositive Rezidive auftraten. Fluconazol bleibt weiterhin das Medikament der Wahl zur Sekundärprophylaxe einer Kryptokokkenmeningitis bei AIDS-Patienten.

SAAG, M.S. et al.  
Clin. Inf. Dis. 1999; 28: 291-296

## Leserbrief

„In der ZCT 1999, 20: 22 wird über die Fluconazol-Prophylaxe mit der (therapeutischen) Dosis von 400 mg hinsichtlich des primären Endpunkts einer Amphotericin B-Therapie berichtet. Unter den sekundären Endpunkten wird von Ihnen zitiert, daß „wenige Patienten in der Fluconazol-Gruppe verstarben infolge einer Pilzinfektion (9 vs. 32)“. An diesem wichtigen Punkt sagt jedoch die Originalarbeit, daß es sich bei exakt diesen Zahlen nicht um die verstorbenen Patienten, sondern um die Patienten mit invasiven Pilzinfektionen handelt. Bezüglich der Todesfälle erscheint mir zunächst berichtenswert, daß 30 Patienten während der Studie verstarben, 15 in jedem Studienarm. Wenn man hier nachschaut, wieviel Patienten an einer nachgewiesenen Pilzinfektion starben, ergibt sich die Zahl von 1/15 vs 6/15, ein nur grenzwertig signifikanter Befund. In der wichtigen Diskussion um die Triazole in der Prophylaxe bei neutropenischen Patienten sollten diese empfindlichen Daten vielleicht richtiggestellt werden, ein Mortalitätsunterschied von 9 vs. 32 überzeichnet die in der Arbeit dargestellten Ergebnisse bei weitem.“

Gez. Prof. M. SCHRAPPE, Köln

# Infektions- therapie und Schwangerschaft

## Wirkungen von Mefloquin auf die Schwangerschaft

Der Einsatz von Mefloquin (LARIAM) ist aufgrund der Zunahme multiresistenter Plasmodium falciparum Stämme, besonders in Südostasien und in Südamerika, in den letzten Jahren gestiegen. Da tierexperimentell teratogene Wirkungen nachgewiesen sind und die Therapiesicherheit in der Schwangerschaft nicht restlos geklärt ist, rät die Herstellerfirma von der Verabreichung der Substanz in der Schwangerschaft ab.

In einer Anwendungsbeobachtung aus dem westlichen Grenzgebiet von Thailand, einem Landstrich, in dem multiresistente Plasmodium falciparum Stämme häufig sind, wurde die Sicherheit einer Mefloquin-Einnahme kurz vor und während einer Schwangerschaft bei 3.587 Frauen erfaßt und mit der anderer Malariamittel verglichen. 208 Frauen (5,8%) hatten Mefloquin eingenommen, 656 Frauen ausschließlich Chinin (diverse Warenzeichen) und 909 andere Malariamittel, wohingegen 2470 Frauen kein Antimalariamittel eingenommen hatten.

Die Rate an Totgeburten war bei den Frauen signifikant erhöht, die Mefloquin während, nicht jedoch vor der Schwangerschaft, eingenommen hatten. Das Risiko einer Totgeburt war bei den Frauen, die Mefloquin eingenommen hatten, gegenüber den mit Chinin-Behandelten (4,7-fach), gegenüber den Frauen mit sonstigen Antimalariamitteln (5,1-fach) sowie gegenüber der Kontrollgruppe ohne Malaria (3,5-fach) signifikant höher. Mefloquin war nicht assoziiert mit Fehlgeburt, niedrigem Geburtsgewicht, neurologischer Entwicklungsstörung oder kongenitalen Fehlbildungen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In einer Beobachtungsstudie an 3.587 Frauen aus Thailand wurde die Wirkung von Mefloquin (LARIAM) auf den Verlauf der Schwangerschaft untersucht. Die Rate an Totgeburten war durch diese Substanz im Vergleich zu Chinin (div. Warenzeichen) bzw. anderen Antimalariamitteln signifikant erhöht, so daß die Einnahme von Mefloquin mit Totgeburten, nicht jedoch mit Frühgeburten oder Entwicklungsverzögerungen assoziiert ist.

NOSTEN, F et al.  
Clin. Inf. Dis. 1999; 28: 808-15

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie  
Eichenallee 36 a, 14050 Berlin

## Bestellschein

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

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

Vor- und Zuname

Straße, Haus-Nr., Wohnort

Unterschrift

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

## Mebendazol in der Schwangerschaft

Infektionen mit Hakenwürmern (*Necator americanus* und *Ancylostoma duodenale*) sind in Südostasien weit verbreitet und führen häufig zu Anämien während einer Schwangerschaft. In Sri Lanka wird Mebendazol (VERMOX) schwangeren Frauen mit ausgeprägter Anämie deswegen häufig routinemäßig verschrieben, nicht zuletzt auch wegen seiner guten anthelminthischen Wirkung und dem geringen Preis. Da die Sicherheit der Verabreichung von Mebendazol während der Schwangerschaft nicht geklärt ist, wurde in einer Querschnittsuntersuchung die Wirkung der Substanz auf die Schwangerschaft bei Frauen in Sri Lanka mit und ohne Mebendazoltherapie in einem Fragebogen erfaßt. Die Daten von über 7.000 Frauen konnten ausgewertet werden. Die Häufigkeit an kongenitalen Defekten wurde durch eine Mebendazol-einnahme

nicht beeinflußt, die Rate an Fehlgeburten, perinatalen Todesfällen bzw. Gedeihstörungen waren unter Mebendazol eher geringer. Ein Trend mit mehr kongenitalen Defekten fand sich bei Frauen mit Mebendazol im ersten Trimenon, dies ließ sich allerdings statistisch nicht sichern.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In einer Querschnittsuntersuchung an über 7.000 schwangeren Frauen in Sri Lanka fand sich kein signifikanter Effekt von Mebendazol (VERMOX) auf die Häufigkeit kongenitaler Mißbildungen, von Fehlgeburten, perinataler Todesfälle bzw. Gedeihstörungen, wenn gleich die Autoren vor einer Anwendung in der Frühschwangerschaft warnen.

SILVA, N.R. et al.  
Lancet 1999; 353: 1145-49

## Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie  
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

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

Redaktion: PD Dr. G. Höffken, Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Dr. med. K. Riecke, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Frau D. Mirr (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen DM 54,- für Studenten und Abonnenten aus den neuen Beitrittsländern DM 40,- (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern DM 108,-;

Kündigung der Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

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

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

Alle Rechte weltweit vorbehalten. Diese Publikation darf auch nicht auszugsweise ohne schriftliche Einwilligung des Copyright-Eigentümers auf irgendeine Weise und in irgendeine Sprache vervielfältigt werden. Obwohl die in dieser Publikation enthaltenen Informationen mit großer Sorgfalt zusammengestellt und auf Richtigkeit geprüft wurden, übernehmen weder die Verfasser, der Herausgeber, die Angestellten oder ihre Vertreter die Verantwortung dafür, daß die Informationen ihre Gültigkeit behalten, noch haften sie für Irrtümer, Auslassungen oder Ungenauigkeiten in dieser Publikation, die durch Fahrlässigkeiten oder andere Ursachen entstanden sind sowie für alle sich hieraus ergebenden Folgen.