

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie November/Dezember 2000 – 21. Jahrg.

## Übersicht

### Therapie der akuten bakteriellen Rhinosinusitis

Die akute bakterielle Rhinosinusitis ist eine der häufigsten bakteriellen Infektionen mit 20 Millionen Fällen jährlich in den Vereinigten Staaten. Sie ist der fünfthäufigste Grund zur Verschreibung von Antibiotika. Häufig entwickelt sie sich in der Folge einer banalen Erkältung, also einer viralen Infektion der oberen Atemwege. Aber auch andere Ursachen, wie Allergie, Trauma oder eine Infektion der Zähne können einer bakteriellen Rhinosinusitis zugrunde liegen.

Eine Gruppe von US-amerikanischen Hals-Nasen-Ohrenärzten erarbeitete nun Richtlinien zur antimikrobiellen Therapie leichter und mittelschwerer Formen dieser Erkrankung. Schwere und lebensbedrohliche Infektionen wurden in diesen Empfehlungen nicht berücksichtigt.

### Definition und Diagnose der akuten bakteriellen Rhinosinusitis

Patienten mit einer banalen Erkältung können über folgende Beschwerden klagen: Niesen, Rhinorrhö, verstopfte Nase, Störungen des Geruchssinnes, Heiserkeit, Husten, Druck auf den Ohren, Fieber und Gliederschmerzen. Eitriger Nasenausfluss ist nicht spezifisch für eine bakterielle Infektion. Bakterielle Superinfektionen können jederzeit im Verlauf einer viralen Infektion der oberen Atemwege auftreten, typisch ist jedoch eine Erkrankungsdauer von über zehn Tagen. Daher ist eine akute bakterielle Rhinosinusitis bei Kindern und Erwachsenen wahrscheinlich, deren virale Infektion der oberen Atemwege nach zehn Tagen nicht gebessert ist oder die nach fünf bis sieben Tagen über eine Zunahme der Beschwerden klagen. Da viele bakterielle Rhinosinusitiden in ihrem Erscheinungsbild von dieser Norm abweichen, ist die klinische Beurteilung durch den behandelnden Arzt wichtig, um die Diagnose zu stellen.

Eine körperliche Untersuchung trägt nur in geringem Maße zur Diagnose der akuten bakteriellen Rhinosinusitis bei, eine bildgebende Diagnostik ist zumindest initial entbehrlich.

### Mikrobiologie und Resistenz

Am häufigsten werden Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae und Moraxella catarrhalis aus den Sinus von Patienten mit einer akuten bakteriellen Rhinosinusitis isoliert. Nur in seltenen Fällen werden andere Streptokokken, Anaerobier oder Staphylococcus aureus nachgewiesen (Tabelle).

In den Vereinigten Staaten werden zunehmend penicillinresistente Pneumokokken beobachtet. Im Jahre 1998 waren immerhin mehr als ein Viertel der Isolate von ambulanten Patienten penicillinresistent. In Deutschland ist die Situation derzeit wesentlich günstiger, wie die im Internet publizierten Ergebnisse der Resistenztestung am Universitätsklinikum Leipzig zeigen. Von rund 200 Pneumokokken-Isolaten wurden im Zeitraum von Juli 1998 bis Juni 1999 die MHK gegen Penicillin bestimmt, fast alle untersuchten Stämme waren voll sensibel gegenüber Penicillin (MHK = 0,125 mg/l)<sup>1</sup>.

In den Vereinigten Staaten produzieren 40% der Haemophilus influenzae sowie alle Moraxella catarrhalis-Stämme  $\beta$ -Laktamasen. Es sind keine aktuellen Daten zur Resistenzsituation dieser Erreger in Deutschland verfügbar.

### Antibiotische Behandlung

Zur Auswahl des geeigneten Antibiotikums muss die Schwere der Erkrankung und gegebenenfalls eine vorherige antibiotische Behandlung des Patienten berücksichtigt werden. Die Behandlungsziele sind: Sanierung der Sinus, schwerwiegenden Komplikationen wie Meningitis oder Hirn-Abszess vorzubeugen sowie die Entwicklung einer chronischen Erkrankung zu verhindern.

Eine vorherige antibiotische Behandlung erhöht das Risiko für eine Infektion mit resistenten Erregern. Daher unterscheiden die Richtlinien Patienten, die in den sechs Wochen vor der Erkrankung bereits antibiotisch behandelt wurden, von den übrigen.

## Inhalt

# 6/2000

<b>Übersicht</b>	Seite 41–43
– Therapie der bakteriellen Rhinosinusitis	
– Kurzzeittherapie der Tonsillopharyngitis?	
<b>Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (36)</b>	Seite 43
– Appendizitis	
<b>Respiratorische Infektionen</b>	Seite 44
– Bronchoskopie bei Beatmungspneumonie?	
– Moxifloxacin und respiratorische Infektionen	
<b>Vakzination</b>	Seite 44–45
– Influenzavakzine und Herztod	
– Pneumokokkenvakzine und HIV-Infektion	
<b>Kongressbericht</b>	Seite 45
– 40. ICAAC Toronto	
<b>Mittel der Wahl</b>	Seite 45–46
– Chinin / Clindamycin bei resistenter Malaria	
<b>Interaktionen von Antiinfektiva (6)</b>	Seite 47
– Chinolone	
<b>HIV-Infektion</b>	Seite 46–48
– Prognose nach sechsmonatiger Kombinationstherapie	
– Akutes HIV-Syndrom nach Behandlungsende	
– Fettstoffwechselstörung unter antiretroviraler Therapie	
– Zidovudin reduziert HIV-Übertragung in der Schwangerschaft	

Tabelle: Klinische Wirksamkeit verschiedener Antibiotika in Abhängigkeit vom Erreger

	S. pneumoniae			H. influenzae		M. catarrhalis	Streptokokken
	Penicillin-sensibel	Intermediär	Penicillin-resistent	β-Laktamase-negativ	β-Laktamase-positiv	β-Laktamase-positiv	Penicillin-sensibel
Häufigkeit bei Kindern:	35-42%			21-28%		21-28%	3-7%
Häufigkeit bei Erwachsenen:	20-43%			22-35%		2-10%	3-9%
Sensibilität:							
β-Laktame							
Amoxicillin	+	+	-	+	-	-	+
Amoxicillin/Clavulansäure	+	+	+	+	+	+	+
Cefaclor	+	-	-	+	+	+	+
Cefixim	+	-	-	+	+	+	+
Cefpodoxim	+	+	-	+	+	+	+
Cefuroxim	+	+	-	+	+	+	+
Loracarbef	+	-	-	+	+	+	+
Sultamicillin	+	+	+	+	+	+	+
Makrolide							
Azithromycin	+	+-	-	+-	+-	+-	+
Clarithromycin	+	+-	-	+-	+-	+-	+
Erythromycin	+	+-	-	-	-	-	+
Fluorchinolone							
Levofloxacin	+	+	+	+	+	+	+
Moxifloxacin	+	+	+	+	+	+	+

Versagen der Therapie wurde als fehlende Besserung innerhalb von 72 Stunden nach Beginn der Therapie definiert. Das Ansprechen auf die Behandlung sollte vom behandelnden Arzt überwacht werden und die Patienten sollten angehalten werden, sich bei zunehmenden Beschwerden wieder vorzustellen.

Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN), Sultamicillin (UNACID) sowie die neueren Chinolone wie Levofloxacin (TAVANIC), Moxifloxacin (AVALOX) und Gatifloxacin (noch nicht im Handel) erreichen bei über 90 % der **Erwachsenen** eine Heilung der akuten bakteriellen Rhinosinusitis. Eine Heilung von über 80 % ist bei einer Behandlung mit Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) in der hohen Dosierung von täglich 3 g, Cefpodoxim-Proxetil (ORELOX u. a.), Cefixim (CEPHORAL), Cefuroxim-Axetil (ELOBACT u. a.) und Co-trimoxazol (BACTRIM u. a.) zu erwarten. Clindamycin (SOBELIN), Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.), Azithromycin (ZITHROMAX), Clarithromycin (KLACID) und Erythromycin (ERYCINUM u. a.), Cefaclor (PANORAL u. a.) und Loracarbef (LORAFEM) erreichen niedrigere Heilungsraten (unter 80 %). Die Spontanheilungsrate bei Patienten mit akuter bakterieller Rhinosinusitis beträgt etwa 50 %.

Bei **Kindern** erreichen Amoxicillin/Clavulansäure sowie Amoxicillin allein in hoher Dosis Heilungsraten über 90 %. Auch bei Kindern liegt die Spontanheilungsrate nahe 50 %.

Hieraus wurden die folgenden Therapieempfehlungen abgeleitet:

- **Erwachsene** mit leichter Erkrankung, die in den sechs Wochen vor der Erkrankung nicht antibiotisch behandelt wurden, sollten mit Amoxicillin/Clavulansäure, Sultamicillin, Amoxicillin (1,5-3,0 g/d), Cefpodoxim-Proxetil oder Cefuroxim-Axetil behandelt werden. Co-trimoxazol und die Makrolide können bei Patienten mit Penicillinallergie eingesetzt werden, jedoch ist die Gefahr eines Therapieversagens größer.
- Bei antibiotisch vorbehandelten Erwachsenen mit leichterer Erkrankung sowie Erwachsenen mit mittelschwerer Erkrankung sollten Amoxicillin/Clavulansäure, Sultamicillin, Amoxicillin in einer Dosierung von täglich 3 g, Cefpodoxim-Proxetil oder Cefuroxim-Axetil eingesetzt werden. Bei Unverträglichkeit gegen β-Laktame sind Fluorchinolone der Gruppen 3 und 4 wie Levofloxacin, Moxifloxacin und Gatifloxacin indiziert.
- Bei antibiotisch vorbehandelten Patienten mit mittelschwerer Erkrankung sind diese Fluorchinolone neben Amoxicillin/Clavulansäure Mittel der ersten Wahl. Bei Patienten, die auf diese kalkulierte Therapie nicht ansprechen, kann eine weitere Diagnostik einschließlich bildgebender Untersuchungen sowie Keimnachweis mit invasiven Methoden nötig sein, um eine resistenzgerechte Therapie durchzuführen.
- Bei **Kindern** mit leichterer Erkrankung, die nicht in den letzten sechs Wochen antibiotisch behandelt wurden, können

mit Amoxicillin/Clavulansäure, Sultamicillin, Amoxicillin (45-90 mg/kg Körpergewicht täglich), Cefpodoxim-Proxetil oder Cefuroxim-Axetil gute Erfolge erzielt werden. Makrolidantibiotika bieten sich bei Kindern mit β-Laktamallergie an, jedoch ist häufiger mit Therapieversagen zu rechnen.

- Kinder mit mittelschwerer Erkrankung und antibiotisch vorbehandelte Kinder mit leichtgradiger Erkrankung sprechen neben einer Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure oder Sultamicillin gut auf eine Hochdosisbehandlung mit Amoxicillin (80-90 mg/kg täglich), Cefpodoxim-Proxetil oder Cefuroxim-Axetil an. Auch bei diesen Patienten ist der Einsatz von Makroliden bei Allergie gegen β-Laktame sinnvoll.

- Antibiotisch vorbehandelte Kinder mit mittelschwerer Erkrankung sollten entweder mit Amoxicillin /Clavulansäure oder mit einer Kombination von Clindamycin und Cefpodoxim-Proxetil oder Cefixim behandelt werden.

Wie bei erwachsenen Patienten ist auch bei Therapieversagen pädiatrischer Patienten eine bildgebende und bakteriologische Diagnostik erforderlich, um eine resistenzgerechte Therapie durchzuführen.<sup>2</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG: Akute bakterielle Sinusitiden sind recht häufige Komplikationen von viralen Infektionen der oberen Atemwege. Das Erregerspektrum umfasst neben Pneumokokken auch H. influenzae und M. catarrhalis. Mit der antibiotischen Therapie sollen weitere**

**Komplikationen wie Meningitis oder Chronifizierung verhindert werden. Ohne antibiotische Therapie heilt die Erkrankung in etwa 50 % der Fälle spontan, mit einer geeigneten Therapie lässt sich eine Erfolgsquote über 90 % erreichen. Geeignete Antibiotika sind  $\beta$ -Laktame wie Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.), das insbesondere bei mittelschweren Erkrankungen und bei antibiotisch vorbehandelten Patienten in Kombination mit Clavulansäure (in AUGMENTAN) gegeben werden sollte. Eine gleichwertige Alternative stellt Sultamicillin (UNACID) dar. Fluorchinolone der Gruppe 3 wie Levofloxacin (TAVANIC) und der Gruppe 4 wie Moxifloxacin (AVALOX) sind bei Erwachsenen mit Penicillinallergie und bei antibiotisch vorbehandelten Erwachsenen indiziert. Bei Kindern mit Penicillinallergie sind Makrolidderivate wie Azithromycin (ZITHROMAX) oder Clarithromycin (KLACID) Alternativen.**

1. Resistenzsituation bei bakteriellen Krankheitserregern: Ergebnisse der Resistenztestung am Universitätsklinikum Leipzig; Stand Juli 2000: [www.uni-leipzig.de/~mikrob/neue\\_seite\\_1.htm](http://www.uni-leipzig.de/~mikrob/neue_seite_1.htm)

2. Sinus and Allergy Health Partnership. Otorhinolaryngology Head Neck Surgery 2000; 123: S1-S32

### Kurzzeittherapie der Tonsillopharyngitis möglich?

Orales Penicillin V (ISOCILLIN u. a.) über eine Dauer von 10 Tagen ist seit 50 Jahren die Behandlung der Wahl für die Tonsillopharyngitis durch beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A. Allerdings sind Rezidive der Tonsillitis häufiger unter einer Penicillinbehandlung im Vergleich zu anderen antibiotischen Alternativen und Misserfolge sind signifikant häufiger beobachtet worden, soweit eine Therapiedauer von weniger als zehn Tagen erfolgte. Besonders gefürchtet sind die Post-Streptokokkenerkrankungen in Form des akuten rheumatischen Fiebers und der Glomerulonephritis. In einer Studie der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie wurde die Standardtherapie über zehn Tage mit Penicillin V in einer Dosis von 50.000 E/kg täglich verglichen mit einer fünftägigen Therapie mit einem von sechs anderen Antibiotika. Diese umfassten Amoxicillin plus Clavulansäure (AUGMENTAN) dreimal täglich in einer Dosis von 37,5 mg/kg täglich, Cefitibuten (KEIMAX) einmal täglich in einer Dosierung von 9 mg/kg, Cefuroxim-Axetil (ELOBACT u. a.) zweimal täglich in einer Dosierung von 20 mg/kg täglich, Loracarbef (LORAFEM) zweimal täglich zu 15 mg/kg täglich, Clarithromycin (KLACID) zweimal täglich zu 15 mg/kg täglich oder Erythromycin-Estolat (INFECTOMYCIN) zweimal täglich in einer Dosis von 40 mg/kg pro Tag. Es handelte sich um eine offene randomisierte

## Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (36)

### Appendizitis

**Kasuistik:** Ein 24 Jahre alter Student erscheint in der Praxis und klagt über seit einer Woche wiederholt und zunehmend auftretende Unterbauchbeschwerden. In den letzten Tagen haben sich diese Schmerzen im rechten Unterbauch lokalisiert und seit zwei Tagen sei kein Stuhlgang mehr abgegangen. Darüber hinaus hätten sich subfebrile Temperaturen bis 38°C entwickelt und in den letzten Stunden auch ein Brechreiz. Es bestünden keine Schmerzen beim Wasserlassen, eine Nahrungsmittelunverträglichkeit oder ein Trauma seien in den letzten zehn Tagen nicht beobachtet worden.

Die körperliche Untersuchung ergibt einen deutlichen Druckschmerz im Bereich des rechten Unterbauches sowie einen Loslaßschmerz im linken Unterbauch. Die rektale und axilläre Messung zeigte eine Temperaturdifferenz von über 1°C bei rektal 38,5°C. Die rektale Untersuchung ergibt ebenfalls einen deutlichen Tastschmerz im Bereich des rechten Unterbauches.

**Diagnose:** Die Anamnese und die geschilderten klinischen Befunde deuten auf eine subakute bis akute Appendizitis hin und der Patient wird zur sofortigen Operation in die Klinik eingewiesen. In der Klinik zeigt das Blutbild eine Leukozytose mit 18.000 / $\mu$ l, davon 90 % Granulozyten und 5 Stabkernige. Das CRP ist mit 80 U/ml ebenfalls deutlich erhöht.

**Pathogenese:** Eine Infektion des Appendix wird in der Regel ausgelöst durch mehrere typische enterale Erreger wie Bacteroides fragilis, Enterokokken und Enterobakterien. Zumeist gehen dieser akuten Infektion eine Koprostase oder auch Durchblutungsstörungen voraus.

**Therapie:** Der Patient wird sofort appendiziert, wobei sich eine gedeckte Perforation mit lokalisierter Peritonitis ergibt. Nach Entnahme eines Abstrichs wird neben einer kurzzeitigen Drainage eine Kombinationstherapie aus Cefotaxim (CLAFORAN) plus Metronidazol (CLONT u. a.) oder Mezlocillin (BAYPEN) plus Metronidazol über vier bis sechs Tage je nach klinischem Befund vorgenommen.

Studie bei insgesamt 5318 Kindern im Alter zwischen ein und 18 Jahren, mehrheitlich zwischen vier und neun Jahren.

Bei 4782 Kindern konnten kulturell beta-hämolysierende Streptokokken nachgewiesen werden; 3214 der Kinder erhielten eine Fünftagestherapie und 1568 eine Zehntagestherapie. 4482 Kinder konnten bezüglich des primären Endpunktes der Studie (zwei bis vier Tage nach Behandlungsende) analysiert werden; zu diesem Zeitpunkt sollte bei den auswertbaren Patienten ein weiterer Rachenabstrich vorgenommen werden. Die klinische Erfolgsrate nach Abschluss der Behandlung betrug in beiden Gruppen etwa 94 %. Die Eradikationsrate für die Streptokokken betrug in beiden Gruppen 84 %. Eine Post-Streptokokkenerkrankung war ausserordentlich selten und trat nur bei fünf Patienten auf, drei Kinder hatten Symptome eines rheumatischen Fiebers und zwei Patienten wiesen Symptome einer Glomerulonephritis zwei bis zwölf Monate nach Behandlungsende auf. Sämtliche behandelten Kinder wurden über ein Jahr nachbeobachtet. Die Rezidivrate in dieser einjährigen Nachbeobachtungsphase betrug 24 % in der Zehntagesbehandlungsgruppe versus 22 % in dem Fünftages-therapiearm ( $p=0,03$ ). Dominierende Serotypen waren M4, M1 und M12. Unver-

träglichkeitsreaktionen bei insgesamt 4715 eingeschlossenen Patienten waren mit 2 % in beiden Behandlungsgruppen selten und betrafen vorwiegend den Gastrointestinaltrakt (zwei Drittel der Patienten) sowie Hautreaktionen (ein Viertel der Patienten). Zwischen den Behandlungsformen bestanden keine Unterschiede bezüglich der Verträglichkeit.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die vorliegende Studie erbrachte eine Gleichwertigkeit der Ergebnisse einer zehntägigen Penicillintherapie im Vergleich zu einer fünftägigen antibiotischen Behandlung mit anderen Substanzen (Aminobenzylpenicillinen, oralen Cephalosporinen sowie Makrolidantibiotika). Die Zahl der Post-Streptokokkenerkrankungen (rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis) war ausserordentlich gering. Insgesamt kann wegen der deutlich besseren Compliance eine fünftägige orale Antibiotikatherapie der Tonsillopharyngitis durchaus empfohlen werden. Die Kurzzeittherapie mit Penicillin V (ISOCILLIN u. a.) wurde in dieser Studie nicht untersucht.

ADAM, D. et al.  
J. Infect. Dis. 2000; 182: 509-16

## Respiratorische Infektionen

### Invasive oder nichtinvasive Strategien in der Behandlung von Beatmungspneumonien?

Die Diagnose und die Behandlung einer beatmungsassoziierten-Pneumonie mit ihrer unverändert hohen Letalität stellt nach wie vor ein beträchtliches Problem dar. Die alleinige klinische Diagnose einer derartigen Pneumonie ist häufig nicht zutreffend und bedeutet für zahlreiche Patienten, dass sie ohne klare Begründung antibiotisch behandelt werden und damit auch zur Resistenzentwicklung beitragen können. Auf der anderen Seite gibt es heute keinen eindeutigen „Goldstandard“ für die Diagnosestellung einer nosokomialen Pneumonie im Rahmen einer Beatmung, so dass der Stellenwert von invasiven Verfahren wie der Bronchoskopie durchaus kontrovers beurteilt wird. Insbesondere der Endpunkt Letalität zwei Wochen bzw. vier Wochen nach Manifestation einer derartigen Infektion wird in einigen wenigen Pilotstudien unterschiedlich bewertet. In der vorliegenden randomisierten Studie auf 31 französischen Intensivstationen wurden 413 Patienten unter dem Verdacht einer Beatmungspneumonie analysiert. Bei 209 Patienten wurden endotracheale Aspirate (nur qualitative mikrobiologische Analyse) vor Einleitung einer antibiotischen Therapie gewonnen, während bei 204 Patienten eine sofortige Bronchoskopie mit Gewinnung von Sekreten aus den tiefen Atemwegen mittels geschützter Bürste oder bronchoalveolärer Lavage und quantitativer Mikrobiologie vorgenommen wurde. Als Endpunkte der Studie wurden ein letaler Verlauf, die Anzahl der Patienten mit Organversagen sowie auch der Antibiotikagebrauch nach 14 und 28 Tagen bewertet. Unter den Ergebnissen war bedeutsam, dass Patienten mit einer invasiven bronchoskopischen Diagnostik eine reduzierte Letalität am Tag 14 (16,2 % versus 25,8 %) aufwiesen. Weiterhin hatten weniger Patienten ein Sepsis-induziertes Organversagen am Tag 3 (6,1 % versus 7,0 %) und auch am Tag 7 (4,9 % versus 5,8 %) sowie einen verminderten Antibiotika-Gebrauch (Anzahl der Antibiotika-freien Tage im Mittel 5,0 versus 2,2 Tage). Diese Antibiotika-freien Tage bestanden auch zum Zeitpunkt vier Wochen noch zugunsten der bronchoskopierten Gruppe mit 12 versus 8 Tagen. Die Letalität nach 28 Tagen zeigte nur eine Tendenz zugunsten der bronchoskopierten Patienten, die jedoch statistisch nicht mehr signifikant war.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die invasive Diagnostik mittels Bronchoskopie und quantitativer Mikrobiologie bei Patienten mit einer vermuteten Beatmungspneumonie war mit einer signifikant ge-

ringeren Letalität am Tag 14 verbunden, weiterhin kam es zu einer schnelleren Organfunktionserholung und insbesondere der Antibiotika-Verbrauch konnte in dieser Gruppe eindeutig vermindert werden. Ein weiterer bedeutsamer Aspekt ist sicherlich auch der gezielte Nachweis von hoch-resistenten Keimen und die Bestimmung ihrer antibakteriellen Empfindlichkeit in einer Zeit, in der resistente Keime auf Intensivstationen ein beträchtliches Problem darstellen.

FAGON, J.Y. et al.  
Ann. Intern. Med. 2000; 132: 621-30

### Wirksamkeit von Moxifloxacin gegen respiratorische Erreger in den USA

Führende Erreger von ambulant erworbenen respiratorischen Infektionen sind Pneumokokken, Haemophilus influenzae und Moraxella catarrhalis. In den USA wird in den letzten Jahren vermehrt über eine Resistenzentwicklung der Pneumokokken gegen Penicillin und auch gegen Makrolide berichtet. In der vorliegenden Studie sollte geprüft werden, wie weit das neue Fluorchinolon Moxifloxacin (AVALOX) gegen die genannten häufigen respiratorischen Infektionserreger in vitro wirksam ist. Insgesamt 5640 Pneumokokken-Stämme, 6583 H. influenzae-Stämme sowie 3648 Moraxella catarrhalis-Stämme aus 377 mikrobiologischen Instituten wurden im Jahre 1998 isoliert und untersucht. Die mittlere minimale Hemmkonzentration (MHK) gegenüber Pneumokokken lag für Moxifloxacin bei 0,12 mg/l, die sogenannte MHK 90 wurde mit 0,25 mg/l bestimmt. Es ergaben sich wenig Schwankungen bezüglich dieser Werte in Abhängigkeit von der Infektionslokalisation oder auch der geographischen Herkunft der Stämme aus Nordamerika. Elf der Pneumokokkenisolate waren intermediär sensibel oder resistent gegenüber Levofloxacin (TAVANIC) und Grepafloxacin (nicht mehr im Handel). Einer dieser Stämme blieb noch empfindlich gegenüber Sparfloxacin (ZAGAM), zwei gegenüber Moxifloxacin und vier gegenüber Trovafloxacin (nicht mehr im Handel). Sämtliche resistente oder wenig empfindliche Pneumokokken-Stämme wiesen die klassischen Mutationen im gyrA- und/oder parC-Gen auf. Etwa 7 % der isolierten Pneumokokken zeigten ein multiples Resistenzprofil, von diesen blieben über 98 % empfindlich gegen Moxifloxacin. Die MHK 90-Werte gegenüber M. catarrhalis (0,06 g/l) und für H. influenzae (0,03 g/l) waren außerordentlich gering und unabhängig von der Betalaktamasebildung dieser Stämme.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die dargelegten Empfindlichkeitsdaten deuten auf eine hohe Effektivität dieses neuen Fluorchinolons hin. Insbesondere in Bereichen mit vermehrten Penicillin-resistenten Pneumokokken und auch gegen Erreger mit Makrolid- sowie Cephalo-

sporin-Resistenz scheint Moxifloxacin (AVALOX) eine wichtige therapeutische Alternative darzustellen.

JONES, M. E. et al.  
Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44: 2645-2652

## Vakzination

### Schützt die Influenzavakzine vor dem plötzlichen Herztod?

Es ist eine bekannte Tatsache, dass viele Todesfälle, die kardiovaskulären Ursachen zugeordnet werden, in Wahrheit jedoch durch eine Influenzainfektion verursacht werden. Epidemiologische Daten deuten auf einen deutlichen Anstieg der Letalität während Influenzaepidemien hin. In einer Metaanalyse von 20 Kohortenstudien bei älteren Menschen wurde statistisch eine präventive Wirksamkeit der Influenzavakzine in der Verhinderung der kardiovaskulären Letalität mit 68 % berechnet. Die Autoren der vorliegenden Studie aus den USA führten auf der Basis dieser Daten eine Fallkontrollstudie durch, um dieses Phänomen detailliert zu klären.

In dem Bezirk von King County in Washington wurden 418 Patienten mit einem ambulanten Herztod erfasst, bei denen anamnestisch Herzerkrankung oder eine andere lebensgefährliche Grunderkrankung bekannt waren. Der Zeitraum der Erfassung lag zwischen Oktober 1988 und Juli 1994. Etwa 800 vergleichbare Kontrollpatienten wurden aus der gleichen Gegend mittels randomisierter Auswahl bestimmt und per Telefon befragt. Unter den vakzinierten Patienten war ein höheres Lebensalter zu verzeichnen im Vergleich zu den nichtvakzinierten Kontrollpatienten und sie wiesen auch häufiger einen hohen Blutdruck, einen Diabetes oder eine familiäre Anamnese in Hinblick auf Herzinfarkt oder plötzlichen Herztod auf.

Insgesamt ergab sich, dass die Rate an Influenzavakzinationen bei den 418 Patienten mit einem akuten Herztod eindeutig niedriger war im Vergleich zu den Kontrollpatienten. Auch nach Berücksichtigung unterschiedlicher variabler Faktoren erwies sich die Influenzavakzination als eine wirksame Maßnahme, den primären kardialen Herztod zu verringern.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Der Zusammenhang zwischen einer Influenzavakzination und einem verminderten Risiko für einen plötzlichen Herztod konnte in dieser Studie gesichert werden. Das Ergebnis stand in Übereinstimmung mit vorangegangenen Kohortenstudien und sollte als ein weiteres Argument für die konsequente Durchführung der Influenzavakzination bei Risikopatienten und allen Personen über 60 Jahren beitragen.

SISCOVICK, D. S. et al.  
Am. J. Epidemiol. 2000; 156: 674-77

## Effektivität der Pneumokokken- vakzine bei HIV-Patienten

HIV-infizierte Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko für invasive Infektionen durch Pneumokokken. Es wird geschätzt, dass 15-20% der HIV-infizierten Kinder während ihrer HIV-Erkrankung eine Pneumokokkensepsis entwickeln werden. In einer retrospektiven Fallkontrollstudie in San Francisco und Atlanta/USA wurden zwischen Februar 1992 und April 1995 166 Patienten mit einer invasiven Pneumokokkeninfektion analysiert. Die Kontrollpatienten waren ebenfalls HIV-infizierte Personen und waren hinsichtlich des Alters und der CD4-Lymphozytenzahl vergleichbar. Insgesamt 327 Kontrollpersonen wurden randomisiert. Mittels Varianzanalyse wurde gezeigt, dass Patienten mit einer Pneumokokkeninfektion häufiger afro-amerikanischer Herkunft waren, häufiger Raucher waren und mehr Kontakt zu Kindern aufwiesen. Bei Berücksichtigung dieser Faktoren und auch der CD4-Zellzahlen konnte eine mittlere Wirksamkeit der Pneumokokkenvakzine von 49% bestimmt werden. Bei einer Analyse der Subgruppen zeigte sich, dass die Vakzine bei den weißen Patienten in 76% eine Wirksamkeit aufwies, während dieses bei den schwarzen Patienten mit 24% nicht signifikant ausfiel. Allerdings war die Rate der vakzinierten schwarzen Patienten mit 29% gegenüber 45% der weißen Patienten signifikant geringer.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die retrospektive Analyse bezüglich der Effektivität einer Pneumokokkenvakzination bei HIV-Patienten erbrachte eine eindeutige Wirksamkeit nur bei weißen Patienten. Der mangelnde Erfolg der Pneumokokkenvakzination bei afro-amerikanischen Patienten könnte durch die insgesamt geringere Vakzinationsrate, durch einen ungünstigeren Zeitpunkt der Immunisierung im späteren Verlauf der Immunsuppression oder auch durch unbekannte Faktoren zu erklären sein. Insgesamt sollten jedoch die dargestellten Befunde stimulieren, HIV-infizierte Personen frühzeitig gegen Pneumokokkeninfektionen zu vakzinieren.

BREIMANN, R. F. et al.  
Arch. Intern. Med. 2000; 160: 2633-38

## Kongreßbericht

### 40. ICAAC Toronto, September 2000

Die 40. Jubiläumskonferenz der ICAAC in Toronto war wiederum von fast 15.000 Teilnehmern besucht. Über die Hälfte der Teilnehmer kamen aus nicht-nordamerikanischen Staaten und belegten die hohe internationale Bedeutung dieser Konferenz.

Im Mittelpunkt der Veranstaltung standen wie gewohnt Neuentwicklungen von anti-

mikrobiell wirksamen Substanzen, die Zunahme der antimikrobiellen Resistenz, neu entwickelte Vakzine und besonders pathogenetische, prognostische und therapeutische Aspekte der HIV-Infektion.

Nordamerikanische Wissenschaftler untersuchten die **pharmakodynamischen Parameter neuer Fluorchinolone** hinsichtlich ihrer Wirksamkeit gegenüber Pneumokokkeninfektionen und erbrachten damit einen Diskussionsbeitrag zu dem nach wie vor umstrittenen optimalen Verhältnis von AUC zu MHK (Fläche unter der Konzentrationszeitkurve zu minimaler Hemmkonzentration). Die Autoren benutzten Ergebnisse aus zwei großen doppelblinden Phase-Drei-Studien in Nordamerika mit 418 Patienten, die eine ambulant erworbene Pneumonie erlitten, und mit 360 Patienten, die an einer akuten Exazerbation der chronischen Bronchitis erkrankt waren. Diese Patienten erhielten entweder Gatifloxacin (noch nicht im Handel) in einer Dosis von 400 mg einmal täglich oder Levofloxacin (TAVANIC) in einer Dosis von einmal 500 mg täglich. Bei 58 Patienten wurde als Erreger *S. pneumoniae* nachgewiesen und die freien Antibiotikaspiegel von Gatifloxacin und Levofloxacin zur Berechnung des Quotienten AUC zu MHK benutzt. In einem logistischen Regressionsmodell kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass eine 90%ige Wahrscheinlichkeit für eine bakterielle Eradikation mit einem Verhältnis AUC zu MHK von 50 in diesen Studien beobachtet werden konnte.

Arbeitsgruppen aus Spanien und Frankreich berichteten über die aktuellen **Resistenzraten von Makrolidantibiotika** gegenüber *Streptococcus pyogenes*. In einer multizentrischen prospektiven spanischen Studie mit Einschluss von 17 Krankenhäusern vom November 1998 bis zum Oktober 1999 wurden 2039 konsekutive Streptokokkenstämme isoliert und zentral in einem Labor untersucht. Es fanden sich keine penicillinresistenten Stämme, jedoch waren sowohl Erythromycin (ERYCINUM), Clarithromycin (KLACID) sowie Azithromycin (ZITHROMAX) zu 90% resistent. – In Frankreich wurden 303 Isolate aus Rachenabstrichen von akut erkrankten Patienten mit Pharyngotonsillitis untersucht. Die Resistenzraten gegenüber Erythromycin und Clarithromycin lagen mit 29 der 303 Stämme (9,6%) deutlich niedriger als in Spanien.

Wissenschaftler vom CDC in Atlanta untersuchten seit 1996 jährlich zwischen 1300 und 1500 **Salmonellenisolate** hinsichtlich ihrer **Resistenzsituation**. Der Anteil der Salmonellenstämme mit einer Resistenz gegen mindestens acht Antibiotika stieg von 0,3% im Jahr 1996 auf 2% im Jahr 1999 an. Eine Resistenz gegenüber Ceftriaxon (ROCEPHIN) mit einem MHK-Wert von  $\geq 64$  mg/l stieg von 0,1% im Jahre 1996 auf 0,7% im Jahre 1998 an und fiel im

Jahr 1999 auf 0,3% zurück. Auch gegenüber Fluorchinolonen wurde ein geringer Anstieg von 0,4% 1996 auf 1% im Jahre 1999 beobachtet. Insgesamt deutet der Trend auf eine vermehrte Resistenzentwicklung der nordamerikanischen Salmonellenstämme hin, wobei insbesondere die Drittgenerationscephalosporine betroffen zu sein scheinen.

Pädiatrische Arbeitsgruppen aus Israel und Finnland berichteten über die hohe Wirksamkeit der sieben- bzw. neun-valenten **Konjugatvakzine gegen Pneumokokken** im frühen Kindesalter. Sowohl die Rate der nasopharyngealen Bakterienträger wie auch der Transfer von Pneumokokken, insbesondere der penicillinresistenten Pneumokokken in Kindergärten, konnte durch diese Impfung signifikant vermindert werden. Auch die Zahl der Pneumokokkenbedingten Mittelohrentzündungen wurde in dieser prospektiven finnischen Studie eindeutig gesenkt. Allerdings war die Gesamtzahl der Otitiden in dieser umfangreichen Studie mit 1666 Kindern über einen Zeitraum von 24 Monaten nicht unterschiedlich. Interessanterweise erbrachte die herkömmliche 23-valente Polysaccharidvakzine bei Kindern in einem Lebensalter von 12 Monaten in Finnland einen recht günstigen Booster-Effekt, der sich nicht gegenüber der konjugierten Vakzine unterschied.

Eigenrecherche

## Mittel der Wahl

### Chinin und Clindamycin aktiv bei multiresistenter Malaria

Malariainfektionen durch multiresistente Stämme von *Plasmodium falciparum* sind ein zunehmendes, weltweites Problem geworden. Kombinationsbehandlungen mit Chinin plus Tetrazyklinen [zumeist Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.)], Artesunat plus Mefloquin (LARIAM) oder Artemether plus Lumefantrin (in Deutschland nicht im Handel) zeigen gute Heilungserfolge bei Erwachsenen. Bei Kindern und Schwangeren sind Tetrazykline kontraindiziert und Kombinationen aus Chinin und anderen Antibiotika, wie zum Beispiel Erythromycin (ERYCINUM u. a.) und/oder Rifampicin (RIFA u. a.), erbrachten nur suboptimale Wirkungen. In Bangkok, im Institut für tropische Medizin, wurden 204 erwachsene Patienten randomisiert in drei Gruppen (68 Patienten in jeder Gruppe), die eine der drei oralen Behandlungsformen über sieben Tage erhielten: Chinin allein, Chinin zusammen mit Clindamycin (SOBELIN u. a.) oder Chinin mit Tetrazyklinen. Chininsulfat wurde in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht dreimal täglich verabreicht; die Tetrazyklindosis betrug 4 mg/kg viermal täglich und die Clindamycindosierung wurde mit 5 mg Base/kg

Körpergewicht viermal täglich festgelegt. Alle Patienten konnten klinisch erfolgreich behandelt werden. Die Zeit bis zur Entfieberung war in den beiden Kombinationsbehandlungen signifikant kürzer als in der Chinin-Monotherapie. Die parasitäre Clearancezeit betrug im Mittel  $78 \pm 23$  Stunden, ein signifikanter Unterschied trat zwischen den drei Behandlungsgruppen nicht auf. In der Nachbeobachtungsphase 28 Tage nach Beginn der Therapie bei 161 (79%) der Patienten wurde bei allen mit Chinin plus Clindamycin Behandelten (100%) ein Therapieerfolg registriert, in 98% für die Kombination Chinin mit Tetrazyklinen und in nur 87% für die alleinige Behandlung mit Chinin. Insgesamt war die Verträglichkeit sämtlicher drei Behandlungsformen gut, allerdings entwickelten die Mehrzahl der Patienten einen transienten Tinnitus.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In einigen tropischen Ländern, wie zum Beispiel Thailand, hat die Resistenz insbesondere von *Plasmodium falciparum* zu erheblichen therapeutischen Problemen geführt. Die vorliegende Studie zeigte, dass Clindamycin (SOBELIN) als eine sehr wirksame und gut verträgliche Alternative zu Tetrazyklinen (diverse Handelsnamen) in der Kombinationstherapie gegen Malaria eingesetzt werden kann. Allerdings ist Clindamycin deutlich teurer als die üblichen Tetrazyklinpräparate. Dennoch erscheint Clindamycin insbesondere in der Behandlung von Kindern mit einem Lebensalter unter acht Jahren und auch bei Schwangeren sinnvoll, da bei diesen Patienten kein Tetrazyklin gegeben werden kann.

PUKRITTAYAKAMEE, S. et al.  
Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44: 2395-98

## HIV-Infektion

### Prognose der HIV-Infektion nach sechsmonatiger Kombinationstherapie

Die antiretrovirale Kombinationstherapie (HAART) hat in den letzten Jahren zu einer deutlich verminderten Morbidität und Letalität bei HIV-infizierten Patienten beigetragen. Üblicherweise werden in der klinischen Praxis die HIV-RNA Konzentration und die CD4-Zellzahl gemessen, um den Effekt der Therapie zu beurteilen. In dieser umfangreichen Studie aus Frankreich mit Einschluss von 68 Krankenhäusern wurde untersucht, wie weit eine diskordante Entwicklung der immunologischen Parameter (CD4-Zellen) und der virologischen Daten (HIV-RNA) sich prognostisch auswirkten. Insgesamt 2236 Patienten, die noch niemals einen Proteaseinhibitor erhalten hatten, wurden in die Studie eingeschlossen in einem Zeitraum zwischen Juli 1996 und März 1997. Nach

einer sechsmonatigen Therapie und Überwachung der immunologischen und virologischen Messparameter konnten die Patienten in vier Gruppen eingeteilt werden: 47,5% der Patienten zeigten einen kompletten Erfolg mit Besserung beider Parameter, 16,2% zeigten kein Ansprechen; ein immunologischer Erfolg konnte bei 19% und ein ausschließlich virologischer Therapieerfolg bei 17,3% der Patienten registriert werden. Während der Beobachtungsdauer von sechs Monaten und danach innerhalb eines Medians von 18 Monaten verstarben 69 Patienten und 123 wiesen eine neue AIDS-definierende Krankheitsmanifestation auf. Die Patienten ohne jeden Behandlungserfolg und diejenigen mit einem ausschließlich virologischen positiven Ansprechen hatten ein signifikant höheres Risiko für eine klinische Progression ihrer Erkrankung im Vergleich zu den komplett erfolgreich behandelten HIV-Infizierten. Der Unterschied zwischen diesen letzteren Patienten und denen mit einem ausschließlich immunologischen Ansprechen nach sechs Monaten war klinisch nicht signifikant.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In dieser umfangreichen Studie mit der Analyse von immunologischen und virologischen Messparametern über einen Zeitraum von sechs Monaten nach Einleitung einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) wurde bei 2236 Patienten in knapp der Hälfte ein gutes Ansprechen beider Parameter und eine vorwiegend immunologisch erfolgreiche Therapie bei weiteren 19% registriert. Diese beiden Patientengruppen unterschieden sich positiv von den 16% der Patienten, die keine Veränderung ihrer virologischen und immunologischen Parameter aufwiesen, so wie auch von den 17,3% der Patienten, die nur einen virologischen Erfolg zeigten. Die Erklärung hierfür könnte darin liegen, dass unter einer HAART-Behandlung die noch verbleibenden HIV-Viren mutiert sind und eine reduzierte virale Potenz aufweisen. Für die klinische Praxis empfiehlt es sich, sowohl die immunologischen als auch die virologischen Parameter hinsichtlich der Behandlungseffektivität zu kontrollieren.

GRABAR, S. et al.  
Ann. Intern. Med. 2000; 133: 401-410

### Akutes HIV-Syndrom nach Absetzen der antiviralen Therapie

In zwei Fallberichten aus den USA wird über vier HIV-infizierte Patienten berichtet, die nach Beendigung einer länger dauernden antiretroviralen Therapie ein akutes HIV-Syndrom entwickelten. Alle vier Patienten wurden in HIV-spezialisierten Kliniken in Seattle, Boston und Birmingham/ USA behandelt und beobachtet. Die vier Patienten beendeten die

antiretrovirale Therapie aus unterschiedlichen Gründen, wobei zumeist eine Unverträglichkeit der Medikation im Vordergrund stand. In einem Zeitraum zwischen zehn Tagen und sechs Wochen nach Beendigung der antiretroviralen Medikamenteneinnahme kam es zu akuten Symptomen, wie Fieber, Nachtschweiß, Krankheitsgefühl, Myalgien, Kopfschmerzen, Lymphknotenschwellungen, unproduktivem Hustenreiz sowie teilweise auch zu erythematösen-papulösen Hautekzanthemen. Bei allen vier Patienten war es zum Zeitpunkt des akuten HIV-Syndroms zum Anstieg der HIV-RNA-Last sowie zum Abfall der CD4-Zellen gekommen. Nach sofortiger Wiederaufnahme der antiretroviralen Behandlung kam es in allen Fällen zur schnellen Rückbildung der geschilderten Symptome und zu einem überraschend rasanten Anstieg der CD4-Zellen und auch zum Abfall der HIV-RNA-Konzentrationen. Als Ursache für dieses akute HIV-Syndrom wird die abrupte schnelle Vermehrung der HIV-Viren vermutet und eine bisher nicht erklärbare Stimulation von zytotoxischen T-Lymphozyten.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Angesichts der vermehrten Neigung von Ärzten und auch betroffenen Patienten, eine wirksame antiretrovirale Therapie zu unterbrechen, sollte die Möglichkeit eines akuten HIV-Infektionssyndroms bedacht werden. Diese Ereignisse scheinen zwar relativ selten zu sein, müssen jedoch den betroffenen individuellen Patienten nachdrücklich dargestellt werden.

COLVEN, R. et al.  
Ann. Intern. Med. 2000; 133: 430-434

KILBY, J. M.  
Ann. Intern. Med. 2000; 133: 435-438

### Fettstoffwechselstörungen und Lipodystrophie unter antiretroviraler Therapie

Die Therapie der HIV-Infektion erfuhr 1995 mit der Einführung der Proteaseinhibitoren einen erheblichen Fortschritt. Nicht nur Laborparameter, wie CD4-Zellzahl und Virämie, ließen sich günstig beeinflussen, sondern auch klinisch verbesserte sich die Situation der HIV-Patienten deutlich: Die Letalität nahm ebenso ab wie die Inzidenz opportunistischer Infektionen.

Während nach der Einführung dieser Medikamentengruppe zunächst nur die antiretrovirale Wirksamkeit Aufmerksamkeit fand, rückten zunehmend die unerwünschten Wirkungen der Virustatika in den Mittelpunkt des Interesses.

Besonders unangenehm sind die metabolischen Nebenwirkungen der Proteaseinhibitoren bei Dauertherapie. Diese betreffen sowohl den Glukose- als auch den Fettstoffwechsel. So kommt es bei etwa 16% der Patienten, die mit Proteaseinhibitoren be-

## Interaktionen von Antiinfektiva (6)

### Chinolone: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln können über verschiedene Mechanismen verursacht werden

Fluorchinolone werden immer häufiger zur antibakteriellen Therapie eingesetzt. Dies steht unter anderem im Zusammenhang mit der Ausweitung der Indikationen auf Infektionen der Atemwege, die für Pneumokokken-wirksame Chinolone, wie Moxifloxacin (AVALOX) und Levofloxacin (TAVANIC), in Betracht kommen. Da sich einige Vertreter dieser Arzneimittelgruppe derzeit in der klinischen Entwicklung befinden (Gatifloxacin, Gemifloxacin), wird sich dieser Trend fortsetzen. Allen Chinolonen gemeinsam ist die Eigenschaft, mit mehrwertigen Kationen, wie Magnesium, Kalzium, Eisen oder Zink, stabile **Chelatkomplexe** zu bilden, wodurch die gastrointestinale Resorption zum Teil drastisch beeinflusst wird. Obwohl gewisse Unter-

schiede bestehen, sollte keines dieser Präparate zusammen mit mineralischen Antazida [z. B. MAALOX®) eingenommen werden. Diese Präparate sind weitverbreitet und es ist daher bei jeder Verschreibung durch den Arzt oder bei Abgabe solcher Präparate in der Apotheke erforderlich, den Patienten auf die möglichen Wechselwirkungen hinzuweisen.

Einige der älteren Chinolone besitzen deutliche **Hemmwirkungen auf wichtige Arzneimittel-metabolisierende Enzyme** – die sogenannten Cytochrom-P450-abhängigen Monoxygenasen. Hier ist es besonders das Enzym CYP 1A2, das zum Beispiel durch Enoxacin (ENOXOR) so stark gehemmt wird, dass eine deutliche Hemmung des Theophyllin (EUPHYLLIN u. a.) – Metabolismus resultiert, wenn beide Medikamente zusammen verabreicht werden. Da aus dieser Wechselwirkung in hohem Maße toxische Wirkungen durch erhöhte Theophyllin-Spiegel resultieren, sollte Enoxacin, das keine erkennbaren Vorteile gegenüber anderen Chinolonen besitzt, heute nicht mehr verwendet werden. Auch mit Norfloxacin und Ciprofloxacin wurden, wenn auch in geringerem Ausmaß, inhibierende Wirkungen auf die hepatischen Mono-

xygenasen mit entsprechenden Konsequenzen beschrieben.

Darüber hinaus sind **Interaktionen mit der renalen Elimination** einiger Chinolone bei gleichzeitiger Gabe von Probenecid (PROBENECID) möglich. Bemerkenswert ist schließlich das Potential für Interaktionen mit Digoxin (LANICOR u. a.), das bei einigen Chinolonen wie Moxifloxacin (AVALOX) und Gatifloxacin (noch nicht im Handel) nachgewiesen wurde. Diese Interaktion zeichnet sich durch eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität aus und es ist unklar, über welchen Mechanismus sie zustande kommt. Möglicherweise ist ein Einfluss auf **P-Glykoprotein** entscheidend, das an Resorptionsvorgängen beteiligt ist. Obwohl diese Interaktion gelegentlich als „klinisch nicht relevant“ eingeordnet wird, bestehen angesichts der geringen therapeutischen Breite der Digitalisglykoside und in Anbetracht der hohen individuellen Variabilität durchaus Bedenken.

Die unten stehende Tabelle gibt einen Überblick über mögliche Interaktionen. Sie kann, ebenso wie die in früheren Ausgaben dieser Zeitschrift veröffentlichten Tabellen, über unsere Internetseite [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) abgerufen werden.

Tabelle: Interaktionen zwischen häufig verordneten Chinolonen und anderen Medikamenten

Chinolon (A)*				Andere Arzneimittel (B)	Interaktion bzw. Wirkung	Klin. Bedeutg.
Nor	Cip	Levo	Moxi			
++	++	++	++	Antazida, Sucralfat	↓ Absorption von A	++
?	?	+	+	Antiarrhythmika	↑ QT-Intervall (Torsades)	++
+	+	+	–	Cyclosporin	↑ Spiegel von B	
++	++	++	++	Didanosin**	↓ Absorption von A	++
?	?	?	+	Digoxin	↑ Absorption von B	
+	+	–	–	Koffein	↑ Spiegel von B	+
?	+	–	–	Phenytoin	↑ oder ↓ Spiegel von B	+
+	+	+	–	Probenecid	↓ renale Clearance von A	
+	+	–	–	Theophyllin	↑ Spiegel von B	+
+	+	+	?	Warfarin	↑ Prothrombinzeit	+

\* Es wurde jeweils ein Chinolon aus einer von vier von der PEG vorgeschlagenen Gruppen ausgewählt.

Gruppe I: Norfloxacin (BARAZAN); Gruppe II: Ciprofloxacin (CIPROBAY); Gruppe III: Levofloxacin (TAVANIC); Gruppe IV: Moxifloxacin (AVALOX).

\*\*Didanosin enthält Magnesium- und Kalziumsalze

Modifiziert nach „The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy“ (2000), 30th Edition. Gilbert DN, Moellering Jr RC, Sande MA, eds. Antimicrobial Therapy, Inc., Vienna, VA, USA

handelt werden, zu einer eingeschränkten Glukosetoleranz und weitere 2 % entwickeln einen manifesten Diabetes mellitus. Diese Störungen des Kohlenhydrat-Stoffwechsels beruhen im wesentlichen auf einer Insulinresistenz und kaum auf einem Insulinmangel. Eng mit diesen Nebenwirkungen scheinen die Effekte auf den Fettstoffwechsel verknüpft zu sein. Im einzelnen sind dies eine Zunahme von Triglyceriden, LDL- und Gesamtcholesterin im Blut. Demgegenüber werden verminderte HDL-Cholesterinspiegel beobachtet. Zusätzlich kommt es zu einer Atrophie des Fettes an den Extremitäten, dem Gesäß

und im Gesicht bei einer vermehrten Fetteinlagerung intraabdominell und im Nackenbereich.

Die Mechanismen dieser metabolischen Effekte sind bisher nur sehr unzureichend aufgeklärt. Unter anderem scheint die Inhibition von Cytochrom P-450 abhängigen Monoxygenasen durch die Proteaseinhibitoren eine wesentliche Rolle zu spielen. Daraus könnte eine erhöhte intrazelluläre Retinoidkonzentration resultieren und sich somit auch weitere Retinoid-ähnliche Nebenwirkungen der Proteaseinhibitoren, wie z. B. Paronychie, erklären.

Jedoch scheinen auch einige nukleosidische Inhibitoren der Reversen Transkriptase zu ähnlichen Fettstoffwechselstörungen zu führen. Dies trifft wohl vor allem für Zalcitabin (HIVID), Didanosin (VIDEX) und Stavudin (ZERIT) zu, die die mitochondriale DNS-Synthese hemmen.

Die Behandlung dieser Stoffwechselstörungen ist symptomatisch; kontrollierte Studien liegen bisher nur vereinzelt vor. Kürzlich wurde in einer Doppelblindstudie die Wirksamkeit von Metformin (GLUCOPHAGE u. a.) auf die Glukosetoleranz bei Patienten mit Fettverteilungsstörungen untersucht.

Es wurden 26 HIV-infizierte Patienten unter kontinuierlicher antiretroviraler Therapie im Jahre 1999 eingeschlossen. Die Patienten erhielten entweder Metformin (zweimal 500 mg täglich) oder Placebo über einen Zeitraum von drei Monaten. Zu Beginn und bei Abschluss der Studie wurden bei den Patienten ein oraler Glukose-Toleranztest und Bestimmungen der Plasma-insulin-Konzentration durchgeführt.

Nach drei Monaten wurden bei den Patienten in der Metformin Gruppe signifikant niedrigere Insulinkonzentrationen gemessen als in der Placebo-Gruppe. Weiterhin nahmen die diastolischen Blutdrücke bei diesen Patienten im Mittel um 5 mmHg ab (Placebo: +5 mmHg,  $p < 0,05$ ). Auch der Hüftumfang und die computertomographisch bestimmten intraabdominellen und subkutanen Fettmengen verminderten sich tendenziell in der mit Metformin behandelten Gruppe. Die häufigste unerwünschte Wirkung der Behandlung mit Metformin waren milde Diarrhöen, die Behandlung wurde von keinem Patienten abgebrochen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Die übliche antiretrovirale Therapie mit einer Kombination von drei oder mehr Virustatika unter Einschluss von Proteaseinhibitoren hat bei einer erheblichen Zahl von Patienten schwerwiegende Störungen des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels und unangenehme Fettverteilungsstörungen zur Folge. Die Genese dieser unerwünschten Wirkungen ist bisher nicht zufriedenstellend geklärt. Metformin (GLUCOPHAGE u. a.) hat bei diesen Patienten offensichtlich einen günstigen Einfluss auf die Hyperinsulinämie und den Blutdruck und vermindert dadurch möglicherweise kardiovaskuläre Risiken. Weitere Studien sind allerdings notwendig.**

HADIGAN, C. et al.  
JAMA 2000; 284: 472-477

### Zidovudin reduziert die Übertragung von HIV während der Schwangerschaft

Durch die Gabe von Zidovudin (RETROVIR) kann die Übertragung des HI-Virus von der Mutter auf das Kind während der Schwangerschaft und Stillzeit signifikant gesenkt werden. Diese Möglichkeit der Prävention einer HIV-Infektion ist bereits seit mehr als fünf Jahren bekannt. Unklar ist jedoch, wie lange das Nukleosidanalogen mindestens eingenommen werden muss, um eine protektive Wirkung zu erzielen. In der ersten Studie wurde das Präparat über einen langen Zeitraum verabreicht: oral während des dritten Trimenons, intravenös während der Geburt und anschließend wurden die Säuglinge über sechs Wochen behandelt.

Obwohl die Behandlung sich als insgesamt gut verträglich herausgestellt hat, erscheint es doch unter toxikologischen und auch unter

### Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie  
Eichenallee 36 a, 14050 Berlin

### Bestellschein

Als Abonnent erhalten Sie sechs Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von

- DM 60,-
- DM 120,- für Mehrfachleser
- DM 45,- ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- DM 80,- für Sendungen ins Ausland

Ja, ich möchte die „ZCT“ abonnieren! **Register'99 für DM 5,- erhältlich!**

Vor- und Zuname

Straße, Haus-Nr., Wohnort

Unterschrift

Bitte schicken Sie den Bestellschein an den Verlag „ZCT“

- Eichenallee 36 a, 14050 Berlin
- per Fax an 030-312 47 42
- per E-Mail an: redaktion@zct-berlin.de (schriftl. Widerruf innerhalb eines Monats möglich)

Wir bedanken uns für Ihr Interesse!

ökonomischen Aspekten wünschenswert, die Dauer der Zidovudin-Gabe zu reduzieren.

In einer groß angelegten Doppelblind-Studie wurden daher an insgesamt etwa 1500 Frauen vier Regime mit unterschiedlicher Behandlungsdauer verglichen (entweder „kurz“ während der Schwangerschaft und postnatal, „lang“ über den gleichen Zeitraum oder die entsprechenden Kombinationen aus „kurzen“ und „langen“ Behandlungszeiten). Bereits während der Studie zeigte sich, dass die orale Gabe von Zidovudin ab der 35. Schwangerschaftswoche und die anschließende Behandlung des Säuglings für drei Tage nicht ausreichend war und diese Gruppe mit dem kürzesten Behandlungszeitraum vorzeitig beendet werden musste. Die Übertragungsrate war in dieser Gruppe mit 10,5 % mehr als doppelt so hoch wie bei einer langfristigen Gabe (28. Woche der Schwangerschaft

plus sechs Wochen postnatal). Es zeigte sich weiterhin, dass in den beiden Gruppen mit „kurzer“ maternaler Behandlung die intrauterine Übertragung des Erregers mit 5,1 % deutlich höher war als in den beiden Gruppen mit „längerer“ maternaler Behandlung (1,6 %).

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine relativ lange Behandlung mit Zidovudin (RETROVIR) während der Schwangerschaft (ab 28. SSW) führte in dieser Studie zu einer optimalen Prävention der HIV-Infektion bei Neugeborenen. Die Behandlung des Säuglings kann dann relativ kurz sein (z.B. drei Tage). Falls die Behandlung der Mutter erst später beginnt, kann eine längere Therapie des Säuglings sinnvoll sein.**

LALLEMANT, M.  
N. Engl. J. Med. 2000; 343:982-991

## Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie  
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

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

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

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen DM 60,- für Studenten und Pensionäre DM 45,- (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern DM 120,-;

Kündigung der Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

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

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

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