

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Januar/Februar 2002 – 23. Jahrg.

Übersicht

Therapie der Endokarditis

Die infektiöse Endokarditis als mikrobielle Infektion des Endokards wird unterteilt in die akute oder subakute bis chronische Form auf der Basis des zeitlichen Ablaufs und der Schwere der Symptomatik sowie der Prognose einer unbehandelten Erkrankung. Die charakteristische Vegetation besteht aus Thrombozyten, Fibrin, bakteriellen Erregern und inflammatorischen Zellen. Zumeist ist das Endokard der Herzklappen befallen, jedoch kann sich eine derartige Infektion auch im Bereich von septalen Defekten, an den Chordae tendinae oder auch am muralen Endokard manifestieren.

Epidemiologie

In den westlichen Industrieländern wird mit einer Inzidenz der ambulant erworbenen Endokarditis in einer Größenordnung von 1,7-6,2 Fälle per 100.000 Personen-Jahre gerechnet. Männer sind im Verhältnis 1,7 zu 1 häufiger betroffen als Frauen, weiterhin hat sich das Lebensalter der am häufigsten betroffenen Patienten wegen des vermehrten Befalls von degenerativ veränderten Klappen, Zunahme von Klappenprothesen und auch häufigeren nosokomialen Infektionen von früher 30-40 Jahre auf heute 47-69 Jahre erhöht. Bei Personen mit einem bekannten Mitralklappenprolaps wird die Inzidenz mit etwa 100 pro 100.000 Patienten-Jahre angegeben. Hierbei sind allerdings besonders Patienten mit dem Nachweis einer Mitralinsuffizienz oder verdickten Mitralklappen betroffen. Etwa sieben bis 25 % der Erkrankungen an einer Endokarditis betreffen künstliche Herzklappen, wobei das Risiko etwa ein Prozent in den ersten 12 Monaten nach der Operation beträgt und zwei bis drei Prozent nach 60 Monaten. Nosokomiale Infektionen werden in sieben bis 29 % der Endokarditis-Fälle registriert, wobei insbesondere infizierte intravasculäre prothetische Materialien ursächlich beteiligt sind.

Mikrobiologische Ätiologie

Im Erwachsenenalter sind bei Endokarditiden an natürlichen Herzklappen Viridansstreptokokken (*S. sanguis*, *S. bovis*, *S. mutans*, *S. mitis*) mit 45-50 % unverändert die führenden Erreger, allerdings werden in den

letzten Jahren zunehmend *Staphylococcus aureus*-Infektionen mit 30-40 % beschrieben und auch Koagulase-negative Staphylokokken können in vier bis acht Prozent Endokarditiden auslösen. Weiterhin zu beachten sind Enterokokken (5-8 %), gramnegative Erreger (4-10 %) und Pilze (1-3 %). Etwa in ein bis zwei Prozent liegt eine polymikrobielle Ätiologie vor, z. B. bei Abhängigen mit intravenösem Drogenmissbrauch. Kultur-negative Erreger können heute mittels PCR nachgewiesen werden. Beispiele hierfür sind *Tropheryma whippelii* und *Bartonella Speziei*; nur schwer kultivierbar und häufig erst nach längerer Inkubation von sieben und mehr Tagen nachweisbar sind die sogenannten HACEK-Erreger, die in etwa drei

bis zehn Prozent der Infektionen registriert werden (HACEK = *H. parainfluenza*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*). Bei Endokarditiden an Klappenprothesen müssen die Zeitpunkte der Manifestation (frühe Endokarditis bis zwei Monate nach der Operation, späte Endokarditis mehr als 12 Monate nach der Operation) unterschieden werden; bei der frühen Endokarditis an Klappenprothesen sind Koagulase-negative Staphylokokken dominierend, gefolgt von *S. aureus* und gramnegativen Erregern sowie auch Enterokokken. Bei den späten Endokarditiden an prothetischen Klappen überwiegen

Inhalt

1/2002

Übersicht	Seite 1-3
– Therapie der Endokarditis	
Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (43)	Seite 3
– Harnwegsinfektion bei Dauerkatheterismus	
Neueinführung	Seite 3-4
– Caspofungin	
Infektionen der Atemwege	Seite 4-5
– Sinusitis - ältere Antibiotika nützlich	
– Ambulant erworbene Pneumonie: Orale Antibiotika effektiv	
– Exazerbation der schweren chronischen Bronchitis - Antibiotika sinnvoll?	
– Akzeptanz der Influenza- und Pneumokokkenvakzination	
Antiretrovirale Pharmaka	Seite 6
– Tabelle (Präparate und Dosierung)	
Mittel der Wahl	Seite 6-7
– Akute Zystitis - welches Antibiotikum?	
– Synercid bei VRE-Meningitis	
Leserbrief	Seite 7
Nebenwirkungen	Seite 7-8
– Antiretrovirale Substanzen	

In eigener Sache:

„Die medizinische Fakultät der Freien Universität wird aufgegeben. Das Universitätsklinikum Benjamin Franklin wird in ein Versorgungskrankenhaus umgewandelt.“ (Zitat aus der Koalitionsvereinbarung der Berliner SPD / PDS Koalition). Wenn Sie weitere Informationen zu diesem Thema wünschen und den Widerstand der Berliner Ärzte unterstützen möchten, besuchen Sie die Internetseite www.medizin.fu-berlin.de/protest.

Viridansstreptokokken gefolgt von *S. aureus*, Koagulase-negativen Staphylokokken und Enterokokken.

Klinik und Diagnose

Die typischen Befunde bei der infektiösen Endokarditis sind Fieber, pathologische Herzgeräusche sowie kutane Befunde (Petechien, Oslerknoten o. a.) als Folge embolischer oder immunologischer Komplikationen. Bei der Endokarditis an Klappenprothesen kann die Symptomatik allerdings wenig ausgeprägt verlaufen. Zur Basis der Diagnostik gehören neben der sorgfältigen klinischen Untersuchung positive Blutkulturen und pathologische Befunde in der Echokardiographie. International werden heute die sogenannten Duke-Kriterien mit zwei Hauptkriterien (typische mikrobiologische Befunde, Nachweis eines Klappenbefalls mittels Echokardiographie) sowie fünf Sekundärkriterien (Prädisposition zu einer infektiösen Endokarditis, Fieber, vaskuläre Befunde, immunologische Phänomene, untypische positive mikrobiologische Ergebnisse) für die Diagnosestellung herangezogen. Eine Endokarditis wird akzeptiert, wenn entweder zwei Hauptkriterien vorliegen oder ein Hauptkriterium plus drei Sekundärkriterien oder auch wenn fünf Sekundärkriterien positiv sind.

Antimikrobielle Therapie

Voraussetzung einer optimalen antibiotischen Therapie ist die Kenntnis der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) der in den Blutkulturen nachgewiesenen Erreger. Insbesondere bei Staphylokokken sollten unterschiedliche Substanzen wie Oxacillin (STAPENOR), Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u. a.), Rifampicin (RIFA u. a.) und Gentamicin (REFOBACIN u. a.) getestet werden; Staphylokokken mit einer Resistenz gegenüber Oxacillin sind ebenfalls auch kreuzresistent gegenüber sämtlichen Beta-Laktam-Antibiotika. Bei Nachweis von Enterokokken sollten die MHK-Werte von Penicillin (diverse Warenzeichen) oder Ampicillin (BINOTAL u. a.) sowie Vancomycin und möglichst auch von Gentamicin und Streptomycin (STREPTOFATOL u. a.) bekannt sein. Eine optimale synergistische, bakterizide antibakterielle Therapie ist bei Enterokokken mit einer hohen Resistenz gegenüber Gentamicin und Streptomycin nicht möglich.

Bei Penicillin-sensiblen Streptokokken mit einem MHK-Wert gegen Penicillin $\leq 0,1$ mg/l sollte Penicillin G in einer Dosis von viermal 3-4 Millionen Einheiten täglich oder Ceftriaxon (ROCEPHIN) 2 g einmal täglich über insgesamt vier Wochen verabreicht werden. Von einigen Autoren wird auch eine zweiwöchige kombinierte Therapie von Penicillin G oder Ceftriaxon zusammen mit Gentamicin (REFOBACIN u. a.) bei derartig empfindlichen Stämmen für ausreichend gehalten. Mäßig Penicillin-empfindliche Streptokokken mit MHK-

Werten $> 0,1$ bis $0,5$ mg/l werden ebenfalls mit Penicillin G über vier Wochen zusammen mit Gentamicin (tägliche Dosis zweimal 1,5 bis 2 mg/kg) über zwei Wochen behandelt. Bei Streptokokken oder Enterokokken mit MHK-Werten gegenüber Penicillin $> 0,5$ mg/l werden Penicillin G oder Ampicillin (letzteres in einer Dosis von viermal 2-3 g) plus Gentamicin für vier bis sechs Wochen empfohlen. Die sechswöchige Therapie wird für Patienten eingesetzt, deren Symptome länger als drei Monate bestanden, weiterhin bei Nachweis von myokardialen Abszessen oder anderen Komplikationen. Bei Penicillin-Allergie sollte Vancomycin in einer täglichen Dosierung von zweimal 1 g über jeweils 60 Minuten verabreicht werden.

Bei Nachweis von Oxacillin- bzw. Methicillin-empfindlichen Staphylokokken können Oxacillin, Dicloxacillin (INFECTOSTAPH) oder Flucloxacillin (STAPHYLEX) in täglichen Dosierungen von drei- bis viermal 2-4 g zusammen mit Gentamicin für die ersten drei bis fünf Tage eingesetzt werden. Bei hochsensiblen Staphylokokken gegenüber Penicillin kann in seltenen Fällen auch Penicillin G in der zuvor genannten Dosierung verabreicht werden. Bei Oxacillin- bzw. Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) wird Vancomycin (zweimal 1 g täglich) zusammen mit Gentamicin über die ersten drei bis fünf Tage empfohlen. Bei einer durch Staphylokokken verursachten Rechtsherzendokarditis kann in einer kombinierten Therapie mit einem Staphylokokken-wirksamen Penicillin plus Gentamicin über zwei Wochen erfolgreich behandelt werden, soweit die nachgewiesenen Staphylokokken sensibel sind gegenüber Oxacillin und Aminoglykosiden und keine kardialen oder extrakardialen Komplikationen sowie nur kurzzeitiges Fieber von weniger als sieben Tagen bestanden haben. Patienten mit echokardiographisch nachgewiesenen Vegetationen von mehr als ein bis zwei Zentimeter im Durchmesser sollten von einer Kurzzeittherapie ausgeschlossen werden.

Endokarditiden verursacht durch sogenannte HACEK-Erreger sollten vier Wochen lang mit Ceftriaxon behandelt werden, wobei die Kombination aus Ampicillin und Gentamicin über vier Wochen als alternative Behandlungsform gilt.

Bei Prothesenendokarditiden durch hoch- bzw. mäßig-empfindliche Streptokokken gegen Penicillin sollte Penicillin G über sechs Wochen kombiniert mit Gentamicin für zwei bzw. vier Wochen eingesetzt werden. Wenig empfindliche Streptokokken- oder Enterokokken-Infektionen werden mit Penicillin G oder Ampicillin plus Gentamicin über sechs Wochen behandelt. Patienten mit Prothesenendokarditiden durch Oxacillin- bzw. Methicillin-empfindliche Staphylokokken erhalten ein Staphylokokken-wirksames Penicillin zusammen mit Rifampicin über sechs Wochen zusam-

men mit Gentamicin über zwei Wochen. Bei Prothesenendokarditiden durch MRSA wird Vancomycin mit Rifampicin über sechs Wochen in Kombination mit Gentamicin für zwei Wochen empfohlen.

Endokarditiden durch seltene Erreger wie Bartonella Spezies können mit bakterizid wirkenden Aminoglykosid-Antibiotika und/oder Fluorchinolonen behandelt werden; die meisten Patienten mit derartigen Infektionen erhalten jedoch einen prothetischen Klappenersatz. Endokarditiden durch Coxiella burnetii (Q-Fieber) können erfolgreich mit einer Kombination von Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) plus Hydroxychloroquin (RESOCHIN) über lange Zeiträume (26-60 Monate) erfolgreich behandelt werden. Allerdings ist auch bei diesen Patienten häufig zur Eradikation des Erregers ein Klappenersatz notwendig.

Bei mikrobiologisch negativen Endokarditiden sollte die Therapie bei befallenen Naturklappen den Empfehlungen der Behandlung der Enterokokken-Endokarditis folgen. Eine Behandlung ohne Erreger bei einer gesicherten Endokarditis von Klappenprothesen innerhalb der ersten zwölf Monate nach der Operation sollte zumindest aus der Kombination von Vancomycin und Gentamicin bestehen. Bei späten Endokarditiden an Klappenprothesen und negativen Kulturen sollte Ceftriaxon oder Cefotaxim (CLAFORAN) zusätzlich gegeben werden, um die sogenannten HACEK-Erreger mit zu erfassen.

Operative Interventionen

Bei einigen wenigen Erregern ist die alleinige konservative Therapie nicht erfolgreich. Hierzu gehören Erreger wie Pseudomonas aeruginosa, Brucella Spezies, Coxiella burnetii, Candida Spezies oder andere Pilze sowie auch resistente Enterokokken. Bei einer derartigen Konstellation ist ein frühzeitiger operativer Klappenersatz notwendig.

Weitere Indikationen für eine operative Therapie sind eine progressive Herzinsuffizienz, eine konservativ nicht kontrollierbare Infektion trotz maximaler antibiotischer Therapie, eine perivalvuläre infektiöse Invasion sowie eine Zunahme der Klappenvegetationen unter der Behandlung.

Die Dauer der antimikrobiellen Therapie nach einem Klappenersatz ist bisher nicht überzeugend in kontrollierten Studien analysiert worden. Die Empfehlungen lauten deshalb, dass der behandelnde Arzt sich an der Dauer der präoperativen Therapie, der Existenz von perivalvulären Infektionsherden und auch an den mikrobiologischen und pathologischen Befunden während des operativen Eingriffs orientieren sollte. Üblicherweise sollte die Dauer der kombinierten präoperativen und postoperativen Antibiotikatherapie mindestens den üblichen Zeiträumen auch ohne operativen Eingriff entsprechen. Patienten mit positiven

intraoperativen Kulturen, myokardialen Abszessen oder auch einem positiven mikroskopischen Nachweis von Erregern an einer entfernten Klappenprothese sollten eine komplette antibiotische postoperative Therapie über vier bis sechs Wochen erhalten.

ZUSAMMENFASSUNG: Die bakterielle Endokarditis ist unverändert eine bedrohliche Infektion mit einer Letalität zwischen 20 und 25 %. Die Therapie sollte gezielt und orientiert an den mikrobiologischen Ergebnissen mit Keimidentifikation und dessen exakter antibiotischer Empfindlichkeit (minimale Hemmkonzentration) erfolgen. *Streptococcus viridans* ist unverändert der häufigste Erreger, der je nach antibiotischer Empfindlichkeit mit Penicillin (diverse Warenzeichen) alleine oder in Kombination mit Gentamicin (REFOBACIN u. a.) behandelt werden sollte. Staphylokokken, insbesondere *S. aureus*, MRSA und koagulase-negative Stämme müssen vermehrt berücksichtigt werden, insbesondere bei Prothesenklappen-Endokarditiden. Auf der Basis der Resistenzbestimmungen müssen Staphylokokken-wirksame Penicilline oder auch Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u. a.) mit oder ohne Gentamicin eingesetzt werden. Bei bestimmten Erregern wie *P. aeruginosa*, *Candida* Spezies oder anderen schwer behandelbaren und seltenen Erregern muss frühzeitig ein operativer Klappenersatz vorgenommen werden.

1. BAYER, A. S. et al.
Circulation 1998; 98: 2936-2948
2. Working Party of British Society for Antimicrobial Chemotherapy
Heart 1998; 79: 207-210
3. WILSON, W. R. et al.
JAMA 1995; 274: 1706-1713
4. MYLONAKIS, E.; CALDERWOOD, S. B.
N. Engl. J. Med. 2001; 345: 1318-1330

Enterokokken-Endokarditis – Ergebnisse aus Schweden

In den Jahren 1995 bis 1999 wurde in Schweden eine prospektive Studie zu Fragen der Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis durchgeführt. In diesem Zeitraum wurden fast 900 entsprechende Fälle registriert. Insgesamt 93 Episoden (11 %) waren durch Enterokokken verursacht, was der größten bisher publizierten Patientengruppe mit Enterokokken-Endokarditis entspricht. Etwa jeder sechste Patient verstarb (16 %), die Rückfallquote lag bei 3 %; damit konnten also 81 % der Patienten geheilt werden. Zur Therapie wurde ein Zellwand-aktives Antibiotikum [meist Ampicillin (BINOTAL u. a.) oder Vancomycin (VANCOMYCIN CP)] in Kombination mit einem Aminoglykosid verabreicht. Während das Zellwand-wirksame Antibiotikum 42 Tage gegeben wurde, wurde mit dem Aminoglykosid nur 15 Tage

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (43)

Harnwegsinfektion bei Dauerkatheterismus

Kasuistik: Ein 76 Jahre alter Patient trägt seit 12 Wochen einen transurethralen Dauerkatheter wegen einer Harnverhaltung bei Prostatahypertrophie; eine Operation ist wegen schwerer Grunderkrankungen und angesichts eines kürzlich abgelaufenen Herzinfarktes zur Zeit nicht möglich. Der Patient klagt über Schmerzen in der Harnblasenregion, Fieber und in den letzten Tagen auch über rechtsseitige Flankenschmerzen. Weiterhin bestehen Abgeschlagenheit, Inappetenz und der Urin sei in den letzten Tagen zunehmend trübe geworden.

Diagnostik: Bei der körperlichen Untersuchung wird ein deutlicher Klopf- und Druckschmerz im Bereich des rechten Nierenlagers festgestellt. Die Kreislaufverhältnisse sind mit Ausnahme einer Tachykardie um 105/Minute unauffällig; die erhöhte Körpertemperatur mit 38,2°C axillär wird bestätigt. Die Sonographie der Nieren ergibt keinen Hinweis auf ein gestautes Nierenbecken. Die mikroskopische Untersuchung des Urins zeigt eine deutliche Leukozyturie und Bakteriurie. Im Katheterurin kann *Klebsiella pneumoniae* (10⁷/ml) nachgewiesen werden mit Resistenz gegenüber Co-trimoxazol (diverse Handelsnamen), Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) sowie Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.).

Pathogenese: Bei einem transurethralen Harnblasenkatheter besteht ein hohes Risiko für eine ascendierende Infektion der Harnwege – etwa 50 % der Patienten mit einem derartigen Katheter werden innerhalb von zwei Wochen bakteriologisch. Erreger können entweder während der Einlage des Katheters in die Blase gelangt sein, können entlang der Außenfläche des Katheters ascendierend die Blase erreichen oder es kann zur Kontamination des Drainagesystems – insbesondere bei Diskonnektionen zwischen Katheter und Sammelbeutel – kommen.

Therapie: Die symptomlose Bakteriurie wird nicht antibiotisch behandelt. Treten hingegen eindeutige Infektionssymptome auf und besteht eine deutliche Leukozyturie, sollte gezielt auf der Basis der Resistenzbestimmung über sieben bis 14 Tage antibiotisch behandelt werden. Bei dem hier geschilderten Patienten wird eine Behandlung mit zweimal 500 mg Cefuroxim-Axetil (ELOBACT u. a.) eingeleitet. Alternativen wären Fluorchinolone wie Ofloxacin (TARIVID u. a.) oder Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) bzw. Aminobenzyl-Penicilline mit Beta-Laktamase-Inhibitoren wie Sultamicillin (UNACID) oder Coamoxiclav (AUGMENTAN). Weiterhin wird empfohlen, den Blasen-katheter nach Therapiebeginn zu wechseln sowie mittelfristig einen suprapubischen Katheter anzulegen.

behandelt (jeweils Medianwerte). Damit unterscheidet sich die Dauer der Aminoglykosid-Therapie in Schweden von den meisten internationalen Empfehlungen, die überwiegend von einer vier- bis sechswöchigen Kombinationstherapie ausgehen. Da die Verträglichkeit der Aminoglykoside wesentlich von der Behandlungsdauer abhängt, ist bei der kürzeren Therapie eine geringere Rate nephro- und ototoxischer Reaktionen zu erwarten – eindeutige Daten dazu lassen sich aus dieser Studie jedoch nicht ableiten. Das Risiko für einen tödlich endenden Verlauf der Infektion schien nicht durch die kürzere Behandlungszeit erhöht zu sein. Beim Vorliegen von Komplikationen, wie z. B. künstlichen Herzklappen oder verringerter Empfindlichkeit der Erreger, sowie bei spätem Therapiebeginn sollte aber dennoch die Antibiotikakombination über den gesamten empfohlenen Zeitraum verabreicht werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Zur Therapie einer Enterokokken-Endokarditis scheint eine relativ kurzfristige Gabe eines Aminoglykosids für zwei bis drei Wochen zusammen mit Ampicillin

(BINOTAL u. a.) oder einem anderen Zellwand-wirksamen Antibiotikum ausreichend zu sein. Wenn keine Komplikationen vorliegen, kann damit die Therapie ohne Wirksamkeitsverlust verträglich werden.

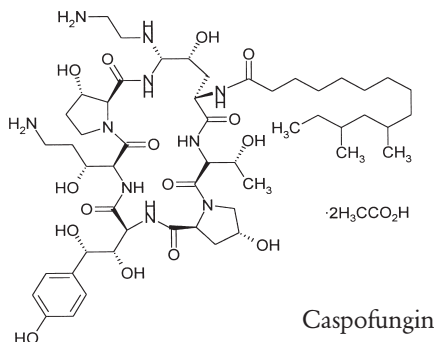
OLAISON, L. und SCHADEWITZ, K.
Clin. Infect. Dis. 2002; 34:159-166

Neueinführung

Caspofungin – ein neues Antimykotikum zur Behandlung von Aspergillus-Infektionen

Die Häufigkeit von Systemmykosen durch *Aspergillus* und *Candida* hat in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich zugenommen. Hintergrund dieser Entwicklung ist vor allem die steigende Zahl immunsupprimierter Patienten. Nach wie vor ist das Angebot an wirksamen Antimykotika bei diesen schweren, lebensbedrohlichen Infektionen dürftig und beschränkt sich auf Amphotericin B (AMPHOTERICIN B) und Azolantimykotika. Daher ist es zu

begrüßen, dass mit Caspofungin (CASPOFUNGIN MSD) ein neues Arzneimittel zur Behandlung systemischer Mykosen von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA zugelassen worden ist. Caspofungin ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, der Echinocandine. Das Antimykotikum hemmt die Synthese von β -(1,3)-D-Glucan, einem essentiellen Bestandteil der Zellwand von Pilzzellen.



Antimykotische Aktivität

Caspofungin weist *in vitro* ein breites antimykotisches Spektrum auf. Es wirkt gegen verschiedene Aspergillus- und Candida-Spezies, wobei auch Azol-resistente und Amphotericin-resistente Aspergillus-Stämme erfasst werden. Die *in vitro* vorhandene antimykotische Aktivität wurde in Tierexperimenten bestätigt. Allerdings bestand keine Wirksamkeit gegen *C. neoformans* bei immundefizienten Mäusen.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Caspofungin wird intravenös verabreicht und ist zu etwa 96 % an Plasmaproteine gebunden. Mit einer Halbwertszeit von 9 bis 10 Stunden (β -Phase) wird die Substanz überwiegend hepatisch eliminiert, ein geringer Teil wird langsamer ausgeschieden (HWZ: 40 bis 50 Stunden). Neben der N-Acetylierung spielen auch hydrolytische Vorgänge eine Rolle. Eine Anpassung der Dosierung bei renaler Insuffizienz scheint nicht notwendig zu sein, bei mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Score: 7–9) soll die Erhaltungsdosis auf 35 mg/Tag reduziert werden.

Klinische Wirksamkeit

Die klinischen Erfahrungen mit Caspofungin sind bisher noch sehr begrenzt. In den USA steht das Präparat unter dem Handelsnamen CANCIDAS schon seit einigen Monaten zur Behandlung therapierefraktärer Aspergillus-Infektionen zur Verfügung. Die Entscheidung der dortigen Zulassungsbehörde FDA gründete sich auf die ermutigenden Therapieergebnisse bei 63 Patienten mit invasiver Aspergillose, bei denen die Standardtherapie [Amphotericin B oder Itraconazol (SEMPERA u. a.)] ohne Erfolg blieb oder die die Standardtherapie nicht vertrugen. Bei etwa jedem zweiten Patienten wurde ein günstiges Ansprechen auf die alternative Therapie mit Caspofungin festgestellt. Die Dosierung beträgt initial 70 mg, danach werden 50 mg/Tag verabreicht.

Unerwünschte Wirkungen, Interaktionen

Auch die Fragen zur Verträglichkeit und Sicherheit lassen sich bei diesem Arzneimittel bisher nur unzureichend beantworten, da erst Erfahrungen mit etwa 600 Patienten vorliegen. Am häufigsten waren Fieber, entzündliche Reaktionen an der Infusionsstelle, Übelkeit, Erbrechen oder Kopfschmerzen. Bei etwa jedem 10. Patienten kam es zum Anstieg der Transaminasen. Bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin (SANDIMMUN) waren die AUC-Werte von Caspofungin um ein Drittel erhöht, die Kinetik von Ciclosporin blieb unbeeinflusst. Ob es weitere klinisch relevante Interaktionen mit anderen hepatisch metabolisierten Arzneistoffen gibt, ist derzeit noch nicht geklärt.

ZUSAMMENFASSUNG: Caspofungin (CASPOFUNGIN MSD) ist ein Antimykotikum mit neuartigem Wirkmechanismus zur intravenösen Verabreichung. Es besitzt *in vitro* ein breites Spektrum, die klinischen Erfahrungen sind aber noch sehr begrenzt. Daher sollte es zunächst nur restriktiv zur Behandlung von Aspergillus-Infektionen bei Versagen der Standardtherapie angewandt werden.

KEATING, G.M. und JARVIS, B.
DRUGS 2001; 61:1121-1129

Diesen und andere „Neueinführungsartikel“ der ZCT können Sie auch über unsere Seite im Internet unter www.zct-berlin.de abrufen.

Sie können dort auch direkte Verbindungen zu den meisten der von uns zitierten Originalarbeiten herstellen.

Infektionen der Atemwege

Ältere Antibiotika genauso effektiv jedoch kostengünstiger bei der akuten Sinusitis

Die Verwendung antibiotischer Substanzen bei der Behandlung der akuten Sinusitis ist weit verbreitet. In Nordamerika stellt die akute und chronische Sinusitis die fünft häufigste Diagnose bei der Verschreibung von Antibiotika dar. Immer öfter kommen dabei neuere Breitspektrum-Antibiotika zum Einsatz.

In einer großen, retrospektiven Kohortenstudie wurden zwischen Juli 1996 und Juni 1997 Daten von insgesamt 29102 erwachsenen Patienten (66,5 % Frauen, 33,5 % Männer, durchschnittliches Alter 38,6 Jahre), die aufgrund einer unkomplizierten akuten Sinusitis antibiotisch behandelt wurden, hinsichtlich der Effektivität von sogenannten Erst- und Zweitlinien-Anti-

biotika ausgewertet. Etwa 60 % der Patienten erhielten relativ preisgünstige, länger bekannte Erstlinien-Antibiotika [39,6 % Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.), 15,9 % Cotrimoxazol (COTRIM u. a.), 4 % Erythromycin (ERYCIN u. a.)], 40,5 % wurden mit neueren, sogenannten Zweitlinien-Antibiotika behandelt [9,8 % Clarithromycin (KLACID), 9,4 % Azithromycin (ZITHROMAX), 7,3 % Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN), 5 % Cefuroxim-Axetil (ELOBACT u. a.) u. a.]. Allgemeinmediziner verschrieben eher die lange bewährten Präparate (60 %), wohingegen Fachärzte häufiger die neueren Antibiotika verordneten (63 %). Der klinische Erfolg lag insgesamt bei 90 %, die Versagerrate bei 3,4 %. Bei männlichen Patienten wurde eine geringfügig höhere klinische Erfolgsrate als bei weiblichen Patienten ermittelt (91,9 % versus 89,6 %; $p < 0,001$). Ein Periorbitalabszess trat bei zwei Patienten auf (einer in jeder Gruppe). Beim Vergleich der Therapiekosten zeigte sich, dass die Kosten in der Gruppe der Zweitlinien-Substanzen doppelt so hoch waren wie in der Gruppe der älteren Präparate (\$ 135 versus \$ 69; $p < 0,001$). Generell sollte die antibiotische Therapie der akuten Sinusitis, insbesondere wegen der Resistenzentwicklung, nur schweren Verläufen vorbehalten bleiben. In der Regel benötigen zwei von drei Patienten keine antibiotische Therapie.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Hinsichtlich der klinischen Erfolgsrate bei der antibiotischen Therapie der unkomplizierten akuten Sinusitis zeigten sich keine eindeutigen Unterschiede zwischen den älteren Antibiotika und den neueren Präparaten bei jedoch deutlich höheren Therapiekosten der zuletzt genannten Gruppe.

PICCIRILLO, J. F. et al.
JAMA 2001; 286: 1849-1856

Ambulant erworbene Pneumonie: orale oder intravenöse Antibiotika-Gabe?

Bei stationär aufgenommenen Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie stellt sich bei leichteren Verläufen häufig die Frage nach dem vorteilhaftesten Applikationsweg (oral oder i. v.) bzw. bei schweren Verläufen nach dem Zeitpunkt der Umstellung von der intravenösen Therapie auf die orale Antibiotikagabe.

Um diese Fragen zu klären, wurden zwischen Oktober 1997 und Dezember 1999 in drei spanischen Krankenhäusern insgesamt 235 Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie in einer prospektive Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden je nach Schweregrad in zwei Gruppen eingeteilt. 85 Patienten wurden als „nicht schwere Pneumonie“ eingestuft. In dieser Gruppe erhielten 41 Patienten eine orale antibiotische Therapie mit Cefuroxim-Axetil

(ELOBACT u. a.) oder Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN), bei Verdacht auf atypische Erreger zusätzlich Clarithromycin (KLACID) oder Erythromycin (ERYCIN u. a.); die anderen 44 Patienten wurden zuerst intravenös antibiotisch behandelt mit Cefonicid [in Deutschland nicht im Handel] oder mit Cefuroxim (ZINACEF u. a.) oder Amoxicillin/Clavulansäure, bei vermuteten atypischen Erregern wurde zusätzlich Clarithromycin oder Erythromycin gegeben. 72 Stunden nach Entfieberung wurden diese Patienten ebenfalls auf eine orale antibiotische Therapie umgestellt. Die Therapiedauer betrug in beiden Studienarmen sieben Tage. Ein Patient der parenteral behandelten Gruppe verstarb, vier Patienten (10 %) der oralen Therapiegruppe sowie 14 Patienten (32 %) des parenteralen Behandlungsarmes waren sogenannte Therapieversager.

103 Patienten erfüllten die Kriterien der schweren Pneumonie. 48 Patienten dieser Gruppe wurden in den ersten 48 Stunden intravenös behandelt [Ceftriaxon (ROCEPHIN) oder Cefotaxim (CLAFORAN) plus Clarithromycin oder Erythromycin], danach erfolgte die Umstellung auf eine orale Therapie [Cefpodoxim (PODOMOXEF) plus Clarithromycin oder Erythromycin [early-switch Gruppe]]. Die anderen 55 Patienten in der Gruppe der schweren Pneumonie erhielten über den gesamten Therapiezeitraum von 10 Tagen eine intravenöse antibiotische Therapie [i. v. Gruppe]. Ein Patient der early-switch Gruppe verstarb, 12 Patienten (25 %) bzw. 13 Patienten (24 %) galten als Therapieversager in der early-switch bzw. der i. v. Gruppe. Sowohl in der oralen Therapiegruppe der nicht schweren Pneumonie als auch in der early-switch Gruppe zeigten sich deutlich weniger Nebenwirkungen als in den entsprechenden anderen Behandlungsarmen. Des Weiteren waren die Kosten in der early-switch Gruppe deutlich niedriger als in dem anderen Therapiearm; dies war in erster Linie durch den kürzeren Krankenhausaufenthalt zu erklären (6±4 Tage versus 11±3 Tage, p<0,001).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei stationär aufgenommenen Patienten mit einer als "nicht schwer" beurteilten Pneumonie ist eine ausschließlich orale antibiotische Therapie genauso effektiv und sicher wie die Sequential-Therapie. Patienten mit einer schweren, ambulant erworbenen Pneumonie können ebenfalls frühzeitig auf eine orale antibiotische Therapie umgestellt werden.

CASTRO-GUARDIOLA, A. et al.
Am. J. Med. 2001; 111: 367-374.

Antibiotika sinnvoll bei der exazerbierten chronischen Bronchitis mit Ateminsuffizienz

Die Bedeutung von Antibiotika in der Behandlung von Patienten mit einer

Exazerbation ihrer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) wird immer noch kontrovers diskutiert. Auch der Einsatz bei schweren Exazerbationen der COPD mit Ateminsuffizienz und Notwendigkeit der intensiv-medizinischen Behandlung ist umstritten und wurde in der vorliegenden Studie aus Tunesien analysiert. Von insgesamt 213 ateminsuffizienten Patienten mit einer chronischen Bronchitis, die in zwei tunesische Intensivstationen eingewiesen wurden, wurden nach Ausschluß von Pneumonien 93 Patienten in die Studie aufgenommen. 45 Patienten erhielten zweimal 200 mg Ofloxacin (TARIVID) oral als Tabletten bzw. durch eine Magensonde, 45 erhielten Placebo; drei Patienten wurden wegen zu kurzer Beatmung (< drei Tage) letztlich von der Analyse ausgeschlossen. 68 % bzw. 69 % der Patienten wurden nicht invasiv beatmet, der Rest der Patienten wurde konventionell über eine endotracheale Intubation beatmet. Die primären Endpunkte der Studie waren Letalität im Krankenhaus und die Notwendigkeit für eine zusätzliche Antibiotikabehandlung.

Zwei (4 %) Patienten in der Ofloxacin-Gruppe starben im Krankenhaus, zehn (22 %) waren es in der Placebo-Gruppe; dieses stellte eine signifikante Risikoverminderung dar. Bei etwa 60 % der Patienten konnten bakterielle Erreger nachgewiesen werden, führend waren mit großem Abstand Haemophilus influenzae gefolgt von Pneumokokken. Zusätzliche Antibiotika bei Verschlechterung der Infektion waren bei sechs Prozent der Ofloxacin-Patienten notwendig und bei 35 % der Placebo-Patienten. Auch die sekundären Endpunkte wie Dauer der Beatmung, Länge des Aufenthaltes auf der Intensivstation und Gesamtaufenthalt im Krankenhaus unterschieden sich signifikant zu Gunsten der Ofloxacin-Behandlung.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser prospektiven randomisierten Doppelblindstudie mit Placebo-Kontrolle konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit akuter Exazerbation ihrer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung und der Notwendigkeit zur Beatmung eine antibiotische Therapie signifikant günstigere Ergebnisse erbrachte im Vergleich zur Placebogabe.

NOUIRA, S. et al.
Lancet 2001; 358: 2020-2025

Anmerkung der Redaktion: In einem Kommentar zu dieser Publikation wird auf die besonderen ethischen und antibiotischen Probleme dieser Studie näher eingegangen. Allerdings erscheint den Kommentatoren und auch den Redaktionsmitgliedern der ZCT durch den Ausschluß von Patienten mit Pneumonien das Studiendesign ethisch vertretbar. Die Wahl des Antibiotikums (Ofloxacin) ist sicherlich unter heutigen

Gesichtspunkten nicht optimal wegen der niedrigen Dosierung und auch der nicht ausreichenden Erfassung von Pneumokokken im Vergleich zu neueren Fluorchinolonen. Wichtig erscheint auch, dass 13 Patienten nach dem dritten Tag in der Intensivstation nosokomiale Pneumonien entwickelten (zehn im Placebo-Arm, drei unter Ofloxacin), was ein weiteres Argument für eine frühzeitige antibiotische Therapie bei diesen Patienten darstellt.

Impfraten und Gründe für Nichtcompliance bei Influenza- und Pneumokokkenvaccinationen

Influenzaimpfungen werden generell allen Menschen über 60 Jahre sowie bestimmten Risikogruppen empfohlen. Die Kombination mit einer Pneumokokkenvaccination stellt gerade für ältere Menschen eine attraktive Erweiterung des Impfschutzes dar. In den Niederlanden bestehen diese Empfehlungen seit 1996, wobei die Compliance hinsichtlich der Influenzavaccination mit über 80 % sehr hoch ist.

Unbekannt ist, ob diese günstige Compliance negativ beeinflusst wird, wenn eine zusätzliche Impfung (Pneumokokken) empfohlen wird. Diese Frage sollte im Rahmen einer Studie geklärt werden.

Im Oktober 1999 verschickten niedergelassene Ärzte an alle Patienten > 65 Jahre (n=3365) Briefe, in denen sie die Pneumokokkenimpfung zusammen mit der jährlichen Influenzaimpfung empfahlen. Zusätzlich erhielten fast 1000 Patienten noch einen Fragebogen. 2488 (74 %) Patienten erhielten beide Impfungen, 324 (10 %) nur die Influenzaimpfung, 41 (1 %) nur die Pneumokokkenimpfung und 512 (15 %) ließen sich nicht impfen. Gründe für die Nichtcompliance bei der Pneumokokkenimpfung waren die ungenügende Empfehlung seitens der niedergelassenen Ärzte (OR = 4,6) sowie die Angst vor Nebenwirkungen (OR = 2,8). Patienten, die beide Impfungen ablehnten, gaben folgende Gründe an: Keine Neigung den Empfehlungen der Ärzte zu folgen (OR=6,1), Furcht, dass eine Impfung die eigene Abwehr schwächen könnte (OR = 2,7), oder der Glaube, dass Influenzenerkrankungen nicht gefährlich seien (OR =2,9), sowie die Angst, erst durch die Pneumokokkenimpfung krank zu werden (OR=2,9). Auffällig war, dass Personen, die sich nicht krank fühlten, die privat krankenversichert waren oder die jünger als 75 Jahre waren, sich seltener impfen ließen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Kombination von Influenza- und Pneumokokkenvaccinationen bei einem bereits bestehenden Impfprogramm führt zu hohen Impfraten.

OPSTELTEN, W. et al.
Am. J. Med. 2001; 111: 474-479

Antiretrovirale Therapeutika

Tabelle 1: Virustatika zur antiretroviralen Therapie

Stoffklassen	Zulassung seit	ZCT*	Freiname (Abkürzung)	Handelsname	Empfohlene Dosierung
Nukleosidische RT-Inhibitoren (NRTI)	1987	4 / 1987	Zidovudin (AZT)	Retrovir	2 x 250 mg/d
	1991	6 / 1992	Didanosin (ddI)	Videx	2 x 200 mg/d
	1992	3 / 1994	Zalcitabin (ddC)	Hivid	3 x 0,75 mg/d
	1994	3 / 1996	Stavudin (d4T)	Zerit	2 x 40 mg/d
	1995	6 / 1996	Lamivudin (3TC)	Epivir	2 x 150 mg/d
	1998	6 / 1998	Zidovudin (AZT) + Lamivudin (3TC)	Combivir	2 x 150 + 300 mg/d
	1998 2001	4 / 1999 2 / 2001	Abacavir (ABC) Zidovudin + Lamivudin + Abacavir	Ziagen Trizivir	2 x 300 mg/d 2 x 150 + 300 + 300 mg/d
Nicht-Nukleosidische RT-Inhibitoren (NNRTI)	1996	3 / 1998	Nevirapin (NVP)	Viramun	2 x 200 mg/d
	1997	1 / 1999	Delavirdin (DLV)	Rescriptor	3 x 400 mg/d
	1999	2 / 1999	Efavirenz (EFV)	Sustiva	1 x 600 mg/d
Protease-Inhibitoren (PI)	1995	1 / 1997	Saquinavir (SQV)	Invirase / Fortovase	2 x 400 - 600 mg/d 3 x 1200 mg/d
	1996	2 / 1997	Ritonavir (RTV)	Norvir	2 x 600 mg/d
	1996	3 / 1997	Indinavir (IDV)	Crixivan	3 x 800 mg/d
	1998	4 / 1998	Nelfinavir (NFV)	Viracept	3 x 750 mg/d
	1999	1 / 2001	Amprenavir (APV)	Agenerase	2 x 1200 mg/d
	2001	5 / 2001	Lopinavir (LPV) + Ritonavir (RTV)	Kaletra	2 x 400 + 100 mg/d

* angegeben ist das Heft und der Jahrgang der „Zeitschrift für Chemotherapie“, in dem die Substanz als „Neueinführung“ beschrieben wurde; alle Artikel sind auch über unsere Seite im Internet kostenlos abrufbar (www.zct-berlin.de)

Mittel der Wahl

Welches Antibiotikum bei akuter Zystitis?

Unkomplizierte Infektionen der Harnwege kommen bei jungen Frauen häufig vor. Da *E. coli* ganz überwiegend der Erreger der akuten Zystitis ist, wird die Erkrankung fast immer ohne vorherige mikrobiologische Diagnostik behandelt. Zahlreiche Studien belegen die Wirksamkeit von Antibiotika aus verschiedenen Wirkstoffgruppen bei der Erkrankung. Als Mittel der Wahl gilt nach wie vor Trimethoprim (diverse Warenzeichen) - entweder in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit Sulfamethoxazol [Cotrimoxazol (diverse Warenzeichen)]. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Resistenz gegen die üblicherweise angewandten Antiinfektiva zunimmt und dass daher die gängigen Empfehlungen von Zeit zu Zeit kritisch überprüft werden müssen.

In einer umfangreichen Analyse der anonymisierten Daten von mehr als 75.000 Patientinnen aus Allgemeinpraxen wurde in Großbritannien überprüft, welches als Initialtherapie verabreichte Antibiotikum die besten Therapiresultate brachte. Die Frauen waren zwischen 15 und 44 Jahre alt. Als Kriterium für ein Versagen der Primärtherapie wurde die erneute Verschreibung

eines Antibiotikums innerhalb von 28 Tagen nach der Erstverordnung gewertet. Die folgenden Resultate sind besonders bemerkenswert:

1. Insgesamt wurde bei 14 % der Frauen innerhalb von vier Wochen abermals ein Antibiotikum verschrieben. Trimethoprim als Monotherapie wurde zur Primärtherapie am häufigsten verordnet; die Unterschiede zwischen den einzelnen Präparaten waren gering, aber einige Vergleiche zeigten doch signifikante Differenzen auf.
2. Verglichen mit der Trimethoprim-Monotherapie war die Verordnung von Cotrimoxazol signifikant seltener mit Misserfolgen verbunden (11,4 vs. 13,3 %); bei Verordnung von Amoxicillin (diverse Warenzeichen) war dagegen signifikant häufiger eine Zweitbehandlung notwendig (15,5 %).
3. Andere Antibiotika, wie Cefalexin (diverse Warenzeichen), Norfloxacin (BARAZAN u. a.) oder Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) führten im Vergleich zu Trimethoprim nicht zu signifikant besseren Ergebnissen. Insgesamt wurden Chinolone bei akuten Harnwegsinfektionen jedoch nur selten verordnet (< 3 % der Verschreibungen).
4. Die dreitägige Therapie mit Trimethoprim war ebenso wirksam, wie die

Einnahme der Substanz über fünf oder sieben Tage.

5. Die Daten wurden über einen Zeitraum von acht Jahren erhoben (1992 bis 1999), in diesem Zeitraum war kein Hinweis auf eine Veränderung der Therapieerfolgchancen – etwa durch zunehmende Resistenzentwicklung – erkennbar.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die dreitägige Behandlung mit Cotrimoxazol (diverse Warenzeichen) ist immer noch die Therapie der Wahl bei der unkomplizierten Zystitis junger Frauen. Vor allem gegen β -Laktamantibiotika, wie Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.), besteht eine ungünstige Resistenzlage, die signifikant häufiger zum Therapieversagen führt als bei der Behandlung mit Trimethoprim in Form von Cotrimoxazol oder als Monotherapie.

LAWRENSON, R. A. und LOGIE, J. W.
J. Antimicrob. Chemother. 2001; 48:895-901

Intrathekales Quinupristin / Dalfo- pristin bei VRE-Meningitis?

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) nehmen als nosokomiale Infektionserreger zu und stellen erhebliche therapeutische Herausforderungen dar. Meningitiden verursacht durch VRE sind in der Regel assoziiert mit neurochirurgischen Operationen

oder implantierten Kunststoffmaterialien; derartige Infektionen sind ausserordentlich schwierig zu behandeln. Neue wirksame Substanzen wie Quinupristin / Dalfopristin (SYNERCID) mit einer günstigen Aktivität gegen VRE könnten als alternative therapeutische Substanzen bei dieser Indikation Fortschritte darstellen. In einer offenen, multizentrischen und Hersteller-gesponsorten Studie erhielten von sechs Patienten (vier pädiatrische und zwei erwachsene Patienten) mit einer VRE-Meningitis Quinupristin / Dalfopristin intrathekal in einer Dosierung von ein oder zwei mg täglich über fünf bis 33 Tage. Fünf Patienten hatten einen ventrikulo-peritonealen Katheter, der sechste Patient hatte eine lumbale Drainage. Ein klinischer Erfolg oder eine deutliche Verbesserung trat bei fünf Patienten ein, die über einen Monat bis vier Jahre nachbeobachtet werden konnten; ein Patient entzog sich der Nachbeobachtung. Die Kunststoffmaterialien wurden bei allen sechs Patienten mit Beginn der Antibiotikatherapie entfernt. Obwohl alle Patienten auch systemische Antibiotika erhalten hatten, einschließlich Quinupristin / Dalfopristin bei fünf Patienten, wurde ein klinisches Ansprechen erst mit dem Beginn der intrathekalen Applikation bemerkt. Nebenwirkungsreaktionen der intrathekalen Gabe dieser Substanz wurden nicht beobachtet, allerdings wurde ein Apoplex unklarer Ursache registriert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei allen Einschränkungen einer retrospektiven Analyse und auch der kleinen Fallzahl kann doch festgestellt werden, dass die intrathekale Applikation von Quinupristin / Dalfopristin (SYNERCID) bei der VRE-Meningitis therapeutisch erfolgreich angewandt werden kann. Allerdings sollte die intrathekale Gabe immer kombiniert werden mit der Entfernung des Fremdkörpermaterials und einer systemischen Antibiotikabehandlung. Die Verträglichkeit dieser Applikationsform war gut. Weitere robustere Studien sind allerdings notwendig, bevor diese Therapie breit empfohlen werden kann.

NACHMAN, S. A. et al.
Infect. Dis. Clin. Pract. 2001; 10: 313-318

Leserbrief

Sehr geehrte Damen und Herren, Ihr Artikel zur Penicillinallergie (ZCT 2001; 22: 41-42) ist ja sehr schön, ich verstehe aber die geschilderte Desensibilisierung nicht. Sollen die Schritte der Tabelle 3 unmittelbar hintereinander gegeben werden (mit 15 Minuten Beobachtung), das würde dann bedeuten, dass die Desensibilisierung in vier Stunden abgeschlossen sein kann (und würde Sinn machen). Wenn die Schritte täglich durchgeführt werden sollten, dann macht das Ganze ja keinen Sinn.

gez. Prof. Dr. Michael M. Ritter
Chefarzt der Medizinischen Klinik
von-Bodenschwingh-Krankenhaus
49477 Ibbenbüren

Antwort der Redaktion:

Sehr geehrter Herr Prof. Ritter, wie Sie richtig verstanden haben, werden die einzelnen Gaben zur Desensibilisierung im Abstand von 15 Minuten gegeben – soweit sie vom Patienten vertragen werden.

Redaktion ZCT

Nebenwirkung

Unerwünschte Wirkungen der antiretroviralen Therapie

Die Bedeutung der Verträglichkeit der antiretroviralen Therapie nimmt ständig zu. Durch die therapeutischen Fortschritte, die mit der Kombinationstherapie (HAART) bei HIV-infizierten Patienten erzielt werden konnten, treten opportunistische Infektionen seltener auf und die Dauer der antiretroviralen Therapie nimmt zu. Da bekannterweiser jedoch die HIV-Eradikation nicht erreicht werden kann, muss damit gerechnet werden, dass in zunehmendem Ausmaß Patienten mit drei oder noch mehr Virustatika kontinuierlich behandelt werden. Es sollte nicht vergessen werden, dass angesichts der dramatischen Entwicklung der HIV-Epidemie die Mehrzahl der HIV-Chemotherapeutika rasch und ohne die sonst übliche, sorgfältige Prüfung auf den Markt gekommen sind. Vor allem ist eine toxikologische Prüfung der Kombinationen nicht erfolgt, obwohl die Substanzen aufgrund des Risikos einer Resistenzentwicklung nur in Kombination eingesetzt werden können. Da mittlerweile mehr als ein Dutzend antiretroviral wirksame Arzneimittel zur HIV-Therapie zugelassen sind (s. Tabelle 1), ergibt sich naturgemäß eine riesige Zahl möglicher Kombinationen, über deren Verträglichkeit bei langfristiger Gabe keine ausreichenden Informationen vorliegen. Bei der Auswahl der Kombinationspartner müssen aber die Aspekte der Verträglichkeit ebenso berücksichtigt werden, wie jene der antiviralen Aktivität und Resistenzproblematik. Einen Überblick über die wichtigsten Unverträglichkeitsreaktionen der antiretroviralen Chemotherapeutika gibt die Tabelle 2.

Schädigung der Mitochondrien

Die Nukleoside, wie zum Beispiel Zidovudin (RETROVIR), werden nach Umwandlung zum entsprechenden Triphosphat in die DNA eingebaut, die durch die reverse Transkriptase des HI-Virus synthetisiert wird. Als Folge kommt es zum Strangabbruch. Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen dieser Medika-

mentengruppe werden als Folge der Hemmung entsprechender Enzyme in den Mitochondrien aufgefasst. Wenn in diesen Zellorganellen die Polymerase gehemmt wird, kommt es zu einem Mangel an mitochondrialen Enzymen, die für die ATP-Produktion notwendig sind. Dies wird als Ursache für unterschiedliche toxische Wirkungen angesehen, die klinisch als Myopathie (Zidovudin), Neuropathie (Stavudin, Didanosin, Zalcitabin), Fettleber und Laktatazidose (Didanosin, Stavudin, Zidovudin) imponieren. Möglicherweise trägt die Wirkung auf die Mitochondrien auch zur Entstehung der Lipodystrophie bei.

Lipodystrophie

Wiederholt hatten wir in der ZCT über die Lipodystrophie berichtet, die sich bei langfristiger antiretroviraler Therapie manifestiert (vgl. ZCT 2000; 21: 46-48). Diese unerwünschte Wirkung wurde erstmals vor etwa drei Jahren beschrieben und scheint vor allem durch die Protease-Inhibitoren verursacht zu werden. Die Angaben zur Häufigkeit des Syndroms schwanken zwischen 18 und 83%, im Durchschnitt muss etwa bei jedem zweiten Behandelten mit einer Umverteilung des Körperfetts gerechnet werden. Charakteristisch für das Syndrom sind auch eine Hypertriglyceridämie, eine Hypercholesterinämie, eine Insulinresistenz (Anstieg der Spiegel des Insulins und des C-Peptids) und ein Diabetes mellitus. Die Pathogenese dieser unerwünschten Wirkungen ist unklar. Diskutiert wird unter anderem eine Beeinflussung des Retinoidstoffwechsels, die im Zusammenhang mit der Hemmung von Cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenasen durch die Protease-Inhibitoren stehen könnte.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit Arzneimitteln sind bei HIV-Infizierten etwa 100 mal häufiger als sonst. Die Reaktion manifestiert sich typischerweise als ein erythematöser, makulopapulöser, juckender, konfluierender Ausschlag mit oder ohne Fieber. Die Veränderungen treten bei 10 bis 20% der Patienten nach Behandlung mit Efavirenz, Nevirapin, Delavirdin und Amprenavir auf. Auch schwerwiegende Hautreaktionen sind relativ häufig: ein Stevens-Johnson Syndrom oder eine toxische epidermale Nekrolyse entwickelt sich in etwa 0,5% der Fälle. Etwa bei jedem zweiten Patienten bessert sich die Symptomatik spontan, trotz fortgesetzter Therapie. In 3 bis 7% der Fälle muss die Therapie allerdings wegen der Hautreaktionen abgebrochen werden. Dies sollte sofort erfolgen, wenn Schleimhäute mit betroffen sind, bei Bläschenbildung oder bei einer gleichzeitig bestehenden Leberfunktionsstörung (z. B. bei deutlichem Transaminasenanstieg!).

Zahlreiche weitere toxische Wirkungen der antiretroviralen Therapie sind beschrieben worden. Dazu gehören unterschiedliche Formen von gastrointestinalen Störungen, sowie hämatotoxische und neurotoxische Unverträglichkeitsreaktionen sowie Wirkungen auf die Ausscheidungsorgane Leber und Niere. Dies macht deutlich, dass die antiretrovirale Therapie nur von Spezialisten durchgeführt oder zumindest begonnen werden sollte.

Angesichts der raschen Entwicklung auf diesem Gebiet stellen die Angebote im Internet eine wichtige Informationsquelle

Postvertriebsstück A 13140	Entgelt bezahlt
Zeitschrift für Chemotherapie Steinplatz 1, 10623 Berlin Tel. 030/312 50 59	

Tabelle 2: Unerwünschte Wirkungen von Virustatika zur antiretroviralen Therapie

Stoffklassen / Substanz	Freiname	Unerwünschte Wirkung / Toxizität (Gruppe / Einzelsubstanzen)
Nukleosidische RT-Inhibitoren (NRTI)	Gesamte Gruppe: Zidovudin Didanosin Zalcitabin Stavudin Lamivudin Abacavir	Laktatazidose, Fettleber, Lipodystrophie (peripherer Fettabbau) Myelosuppression, Übelkeit, Erbrechen, Myopathie Pankreatitis, trockener Mund, periphere Neuropathie, periphere Neuropathie, Mundulzerationen periphere Neuropathie, Hepatitis (relativ wenig Nebenwirkungen) Überempfindlichkeitsreaktionen, Übelkeit
Nicht-Nukleosidische RT-Inhibitoren (NNRTI)	Nevirapin Delavirdin Efavirenz	Exanthem, Hepatitis, Steven-Johnson-Syndrom Exanthem, gastrointestinale Störungen Exanthem, ZNS-Effekte (z. B. Stimmungsänderung), Hypercholesterinämie, teratogene Wirkung bei nicht-menschlichen Primaten
Protease - Inhibitoren (PI)	Gesamte Gruppe: Saquinavir Ritonavir Indinavir Nelfinavir Amprenavir Lopinavir + Ritonavir	Lipodystrophie (Fettumverteilung), Hyperlipidämie, Diabetes mellitus (relativ wenig Nebenwirkungen) periorale und periphere Parästhesie, Hepatitis, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Gefäßerweiterung („Flush-Symptomatik“), Hyperbilirubinämie, Nephrolithiasis, Nagelveränderungen, trockene Haut Diarrhö, Exanthem Exanthem, Übelkeit, Diarrhö Diarrhö

dar. Für unsere Leser sind die wichtigsten Internet-Adressen auf unserer Seite im Internet unter der Rubrik „Internet-Empfehlungen der ZCT-Redaktion“ abrufbar.

ZUSAMMENFASSUNG: Medikamente zur antiretroviralen Therapie sollten idealerweise nur auf die Erreger wirken – tatsächlich sind jedoch auch eine Reihe von Wirkungen auf den menschlichen Organismus bekannt. Zu den wichtigsten, oftmals therapielimitierenden „Nebenwirkungen“ gehören neuro- und hämatotoxische Wirkungen, Hautreaktionen und metabolische Veränderungen, einschließlich des sogenannten Lipodystrophie-Syndroms. Die Pathogenese der meisten unerwünschten Wirkungen ist unklar. Da in Zukunft immer mehr Patienten diese Medikamente chronisch einnehmen werden, ist zunächst eine Information über die Risiken notwendig. Mittelfristig bleibt zu hoffen,

dass es der forschenden Industrie möglich sein wird, besser verträgliche Präparate zu entwickeln, nachdem es als primäres Ziel gelungen ist, durch die antiretrovirale Kombinationstherapie eine deutlich bessere Prognose der HIV-Patienten zu erreichen.

1. CARR, A. und COOPER, D.A. Lancet 2000; 356:1423-1430
2. WELLER, I.V.D. und WILLIAMS, I. G. Brit. Med. J. 2001; 322:1410-1412
3. SCHÜTZ, M. und WENDROW, A. Eur. J. Med. Res. 2001; 6:219-227

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Steinplatz 1, 10623 Berlin

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

Redaktion: Prof. Dr. med. G. Höffken, Dresden, Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Frau Dr. A. Lubasch, 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.