

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie September/Oktober 2002 – 23. Jahrg.

Übersicht

Therapie von Nagelmykosen

Onychomykosen sind häufige Erkrankungen: etwa 3% (bis 13 %) der Erwachsenen sind betroffen und die Prävalenz nimmt offenbar zu. Die Nägel am großen und am kleinen Zeh sind am häufigsten betroffen, Fingernägel (Daumen, Zeigefinger) sind seltener infiziert. Prädisponierende Faktoren für eine Pilzinfektion sind Mikrotraumen, die etwa durch anhaltenden Druck auf die Nagelplatte entstehen können, sowie Angiopathien, periphere Neuropathien und Stoffwechselstörungen, wie z. B. Diabetes mellitus.

Nach klinischen Kriterien ist eine Einteilung in mehrere Gruppen üblich:

1. distale und laterale subunguale Onychomykosen,
2. proximale subunguale Onychomykosen,
3. superfizielle Onychomykosen,
4. Endonyx-Onychomykosen (durch *T. soudanense* oder *T. violaceum*) und
5. totale dystrophische Onychomykosen.¹

Diagnose

Neben der klinischen Beurteilung durch einen Dermatologen muss die Diagnose durch mikrobiologische Untersuchungen bestätigt werden, um günstige Voraussetzungen für eine erfolgreiche Therapie zu schaffen. Differentialdiagnostisch müssen zum Beispiel chronische Nageldystrophien oder eine isolierte Nagelpsoriasis abgegrenzt werden. Untersuchungsmaterial vom infizierten Nagel wird in 10 - 20%iger Kalilauge nach einer Wartezeit von ca. zwei Stunden beurteilt. Der Nachweis von Hyphen oder Sporen zeigt eine Pilzinfektion an, die Identifizierung der Erregerart ist im Nativpräparat jedoch nicht möglich, diese erfolgt über die Kultur auf Spezialnährboden. Dermatophyten sind mit Abstand die wichtigsten Erreger der Nagelmykosen, am häufigsten wird *Trichophyton rubrum* nachgewiesen, des weiteren kommen *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans* und *Epidermophyton floccosum* vor; deutlich seltener verursachen auch Hefen und Schimmelpilze die Erkrankung.

Lokale Therapie

Die klinische Zuordnung zu einer der zuvor genannten Gruppen, zusammen mit dem mikro-

biologischen Befund, ermöglicht ein rationales therapeutisches Vorgehen. Distale und oberflächige Infektionen können oftmals durch eine ausschließlich topische Therapie hinreichend behandelt werden. Hierfür stehen zahlreiche Arzneizubereitungen zur Verfügung. Speziell zur Therapie der Nagelmykose wurden Lackzubereitungen mit den Wirkstoffen Amorolfin (LOCERYL) und Ciclopirox (NAGEL BATRAFEN) entwickelt. Die Freisetzung der Wirkstoffe aus den Lackzubereitungen ist in mehreren Studien nachgewiesen worden. Die besondere galenische Form verbessert die Compliance der Patienten. Weitere Substanzen, die sich zur lokalen Therapie bei Onychomykose als wirksam erwiesen haben, sind Miconazol (DAKTAR

u. a.), Clotrimazol (CANESTEN u. a.), Naftifin (EXODERIL) und Tioconazol (MYKONTRAL).

Die chirurgische Nagelextraktion wird heute nicht mehr durchgeführt, da neben anderen Nachteilen durch die Verletzung des Nagelbettes bleibende Nagelwachstumsstörungen verursacht werden können. Die atraumatische Entfernung des erkrankten Nagels durch eine 40%ige Harnstoffsalbe hat sich dagegen als Begleitmaßnahme bewährt. Im Handel ist eine entsprechende Salbenzubereitung, die darüber hinaus das antimykotisch wirksame Bifonazol enthält sowie Hilfsmittel zur Anfertigung der Okklusionsverbände (MYCOSPOR NAGEL-

Inhalt

5/2002

Übersicht

– Therapie von Nagelmykosen Seite 33 - 35

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (47)

– Orchitis bei Mumps Seite 35

Neueinführungen

– Voriconazol
– Voriconazol versus Amphotericin B Seite 35 - 36

Pädiatrie

– Weniger orale Antibiotika
– Risikofaktoren für resistente Pneumokokken
– Azithromycin: hohe Dosierung erforderlich Seite 36 - 38

Atemwegsinfektionen

– Inhaliertes Tobramycin bei zystischer Fibrose
– Empirischer Fluorchinoloneinsatz bei Tb-Verdacht? Seite 38

Resistenz

– Erstmalig Vancomycin-resistente Staphylokokken! Seite 38 - 39

Leserbrief

Seite 39

Mittel der Wahl

– Mupirocin vor chirurgischen Eingriffen?
– Bakterielle Meningitis Seite 39

Antibiotika und kardiale Verträglichkeit

– QT-Verlängerung durch Chinolone Seite 39 - 40

SET). Die Dauer der Nagelablösung beträgt im Durchschnitt etwa zehn Tage. Ein dauerhafter Behandlungserfolg ist nur zu erwarten, wenn erkrankte Nagelanteile regelmäßig abgelöst werden und die Behandlung nach Ablösung des Nagels mehrere Wochen durch Anwendung der entsprechenden Cremezubereitung ohne Harnstoffanteil (MYCOSPOR) fortgesetzt wird.

Systemische Therapie

Beim Befall der Nagelmatrix ist zusätzlich zur Lokalbehandlung die systemische Therapie mit Antimykotika angezeigt. Die Auswahl an Antimykotika zur oralen Therapie von Onychomykosen ist begrenzt. Die am längsten bekannte Substanz ist Griseofulvin (LIKUDEN u. a.). Sie galt Jahrzehnte lang als Mittel der Wahl, doch wird sie heute wegen der begrenzten klinischen Wirksamkeit und mäßigen Verträglichkeit nicht mehr empfohlen. Entsprechende Einschränkungen gelten auch für Ketoconazol (NIZORAL u. a.), das als erstes Azol-Antimykotikum zur systemischen Therapie Anfang der achtziger Jahre eingeführt wurde. Neben der mangelhaften Effektivität sind es vor allem schwerwiegende Leberschäden und andere unerwünschte Wirkungen, die gegen die Anwendung dieses Azols sprechen (vgl. ZCT 1981; 2: 43-44 oder www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen).

Zur systemischen Behandlung stehen damit drei Substanzen zur Verfügung: das Allylamin-Derivat Terbinafin (LAMISIL, vgl. ZCT 1992; 13: 27-28) und die beiden Triazole Itraconazol (SEMPERA; vgl. ZCT 1991; 12: 27-28) und Fluconazol (DIFLUCAN; vgl. ZCT 1990; 11: 36-37); die Beschreibungen dieser Antimykotika sind auch auf unserer Seite im Internet unter der Adresse www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen abrufbar. Für diese Substanzen liegen zahlreiche klinische Studien bei Patienten mit Nagelmykosen vor, aus denen ihr therapeutischer Stellenwert abgeleitet werden kann.^{2,3} In einer aktuellen Übersichtsarbeit wird über insgesamt 50 entsprechende Arbeiten berichtet, von denen 32 Publikationen detailliert ausgewertet wurden.⁴

Azol-Antimykotika hemmen die für Pilzzellen essentielle Ergosterolsynthese durch Inhibition einer Cytochrom-P450-abhängigen Demethylase; da auch Monoxygenasen im menschlichen Organismus gehemmt werden, ergeben sich Risiken durch Arzneimittelinteraktionen. Die Triazole, wie Fluconazol und Itraconazol, besitzen im Vergleich zu den älteren Imidazolen offenbar eine höhere Spezifität gegenüber dem mikrobiellen Enzym. Sie haben sich daher seit einigen Jahren zur antimykotischen Therapie bewährt und das Ketoconazol weitgehend abgelöst.

Die therapeutischen Möglichkeiten mit Fluconazol wurden in umfangreichen, Placebo-kontrollierten Studien bei Pilzkrankungen der Finger- und Zehennägel untersucht. Die Substanz wurde in diesen Studien nur einmal pro Woche für neun bis 12 Monate verabreicht, es wurden drei Dosierungen (150, 300 oder 450 mg) verglichen.^{5,6} Die sogenannte "Pulstherapie" ist möglich, da sich mit den Azolen im Nagel-

gewebe hohe und monatelang anhaltende Konzentrationen erreichen lassen. Die Behandlung war nach klinischen und mikrobiologischen Kriterien bei etwa 90% der Patienten erfolgreich und damit war Fluconazol dem Placebo-Präparat signifikant überlegen. Ein Unterschied zwischen den geprüften Dosierungen zeigte sich nicht, so dass die Gabe von 150 mg Fluconazol einmal pro Woche als ausreichend angesehen werden kann. Umfangreiche Studien im direkten Vergleich mit den anderen beiden in Frage kommenden Antimykotika liegen bisher nicht vor, daher kann die Bedeutung des Fluconazol in der Therapie der Onychomykose nicht abschließend beurteilt werden.

Itraconazol wird üblicherweise in Intervallen verabreicht. Die dreimonatige Intervalltherapie (pro Monat eine Woche lang täglich 400 mg) ist ebenso effektiv, wie die kontinuierliche Gabe von 200 mg täglich über den gleichen Zeitraum. Niedrigere Dosierungen (50 oder 100 mg täglich) waren nicht ausreichend wirksam, so dass heute die Intervalltherapie als das geeignete Regime angesehen wird. Vorteilhaft ist die Intervalltherapie vor allem unter den Aspekten Verträglichkeit, Kosten und Compliance. Die Substanz erwies sich unter den Bedingungen der Intervalltherapie als gut verträglich.

Terbinafin beeinflusst ähnlich wie die Azole die Ergosterolsynthese der Pilzzellen, jedoch wird nicht die Lanosterol-Demethylase gehemmt, sondern die Cytochrom-unabhängige Squalenepoxidase. Aus der Anreicherung von Squalenen resultiert für Dermatophyten eine fungizide Wirkung. Die inhibitorischen Terbinafin-Konzentrationen gegen Dermatophyten sind um mehrere Größenordnungen niedriger als die der Azole; auch dieser Wirkstoff persistiert im Nagelgewebe. Mehrere Doppelblindstudien zeigen die Gleichwertigkeit oder Überlegenheit des Terbinafin im direkten Vergleich mit Itraconazol.^{5,7} Signifikant bessere klinische und mikrobiologische Resultate wurden mit Terbinafin (250 mg täglich) als mit Itraconazol bei kontinuierlicher Einnahme von 200 mg täglich oder bei einer Intervalltherapie erzielt. In beiden Studien nahmen mehrere hundert Patienten teil, die Behandlung erstreckte sich jeweils über 12 oder 16 Wochen. In einem Teilkollektiv wurde die Nachbeobachtungszeit auf mehr als vier Jahre ausgedehnt. Die Rezidivhäufigkeit war bei den mit Itraconazol behandelten Patienten signifikant höher als bei denen, die Terbinafin erhalten hatten.^{8,9,10}

Nutzen-Risiko-Abwägungen

Nagelmykosen sind keine lebensbedrohlichen Erkrankungen, daher spielen die Fragen der Verträglichkeit und Kosten der Therapie eine besondere Rolle. Andererseits wird eine Einordnung als ausschließlich "kosmetisches Problem" der Situation nicht gerecht. Das therapeutische Vorgehen muss der individuellen Situation entsprechen und unter Berücksichtigung der exakten Diagnose, etwaiger Begleiterkrankungen sowie nach Ausmaß der Infektion entschieden werden. Als ein Nachteil der zahlreich durchgeführten klinischen Studien ist die Tatsache an-

zusehen, dass die Nachbeobachtungszeit meist nicht ausreichend war. Angesichts der häufigen Rezidive der Erkrankung sind Nachbeobachtungszeiten von mehreren Jahren gefordert worden.

In den vorgeschlagenen Dosierungsregimen sind alle drei in Frage kommenden Antimykotika (Fluconazol, Itraconazol, Terbinafin) gut verträglich. Im Vordergrund stehen reversible gastrointestinale Störungen sowie gelegentliche ZNS- und Hautreaktionen. Transaminasenerhöhungen sind bei den Azolen nicht selten. Wegen ihrer Affinität zu Cytochrom-P450-abhängigen Monoxygenasen kommt es während der Therapie mit den Azolen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln. Tendenziell scheinen die unerwünschten Wirkungen bei Terbinafin etwas häufiger zu sein als bei den Azolen. Die zwar seltenen, aber schwerwiegenden Hautreaktionen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse), wie sie bei Terbinafin beobachtet wurden, müssen in der Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigt werden. Geschmacksveränderungen treten mit dieser Substanz bei etwa 0,6% der Patienten auf, Frauen berichten häufiger über diese Nebenwirkung, in Einzelfällen war dieser Effekt nicht reversibel.

ZUSAMMENFASSUNG: Zur lokalen Therapie der Onychomykose stehen zahlreiche Antimykotika zur Verfügung. Bei ausgeprägtem Befall kommt auch eine systemische Behandlung in Frage. Hierzu eignen sich Fluconazol (DIFLUCAN), Itraconazol (SEMPERA) und Terbinafin (LAMISIL). Die Azole werden in Form der Puls- oder Intervalltherapie verabreicht. Diese Substanzen sind den älteren Antimykotika hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit eindeutig überlegen, wie zahlreiche klinische Studien belegen. In direkten Vergleichsstudien erwies sich Terbinafin als gleich gut oder besser wirksam als Itraconazol. Seltene unerwünschte Wirkungen, wie schwere Hautreaktionen oder Geschmacksveränderungen unter Terbinafin, müssen bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden. Während der Therapie mit Azolen können zahlreiche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auftreten.

1. BARAN, R. et al.
Br J Dermatol 1998; 139: 567-571
2. GUPTA, A.K., SCHER, R.K.
Lancet 1998; 351:541-542
3. NIEWERTH, M., KORTING, H.C.
Drugs 1999; 58: 283-296
4. CRAWFORD, F. et al.
Arch Dermatol 2002; 138: 811-816
5. DRAKE, L. et al.
J Am Acad Dermatol 1998; 38: 87-94
6. SCHER, R.K. et al.
J Am Acad Dermatol 1998; 38: 77-86
7. EPSTEIN, E.
Arch Dermatol 2002; 138: 829 - 830

8. EVANS, E.G., SIGURGEIRSSON, B.
Brit Med J 1999; 318: 1031 - 1035

9. DE BACKER, M. et al.
J Am Acad Dermatol 1998; 38: 57-63

10. SIGURGEIRSSON, B. et al.
Arch Dermatol 2002;138: 353-357

Neueinführung

Voriconazol - eine neue Therapieoption bei systemischen Mykosen

Seit Jahrzehnten gilt Amphotericin B (AMPHOTERICIN B) als die Standardsubstanz zur Therapie systemischer Mykosen, obwohl die Behandlung aufgrund der häufigen toxischen Reaktionen bekannterweise problematisch ist. Die besser verträgliche liposomale Zubereitung des Arzneimittels (AMBISOME, s. ZCT 1993; 14: 27 - 28 oder www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen) hat sich wegen des extrem hohen Preisniveaus nicht durchsetzen können. So ist verständlich, dass den neu entwickelten Antimykotika besondere Beachtung zukommt. Vor einigen Monaten wurde Caspofungin (CASPOFUNGIN) als eine neue Therapieoption bei systemischen Mykosen vorgestellt (ZCT 2002; 23: 3 - 4 oder www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen). Nun steht mit Voriconazol (VFEND) ein weiteres, vielversprechendes, neues Antimykotikum zur Verfügung. Da sich derzeit weitere Arzneimittel für systemische Pilzinfektionen in der Entwicklung befinden, lässt sich absehen, dass sich die Therapiestandards in den kommenden Jahren wesentlich ändern werden.¹

Chemische Struktur, Struktur-Wirkungsbeziehungen

Voriconazol ist ein Antimykotikum aus der Gruppe der Azole; es gehört zu den Triazolen und besitzt eine ähnliche chemische Struktur wie Fluconazol (DIFLUCAN, ZCT 1990; 11: 36 - 37 oder www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen). Alle Azole, also Imidazole und Triazole, besitzen offenbar den gleichen Wirkungsmechanismus: sie hemmen die Umwandlung von Lanosterol in Ergosterol, einem essentiellen Bestandteil der Pilzzellmembran. Eine geringe Änderung des Fluconazolmoleküls in Form einer zusätzlichen Methylgruppe bewirkt jedoch bereits eine etwa zehnfach ausgeprägtere Hemmung der Lanosteroldemethylase aus *A. fumigatus*. Eine nochmalige Aktivitätssteigerung konnte durch den Ersatz eines Triazolrestes durch einen fluorinierten Pyrimidinring erreicht werden. So ergibt sich schließlich beim Vergleich von Fluconazol und Voriconazol eine Senkung der IC₅₀ (= Konzentration, bei der die Enzymaktivität um 50% gehemmt wird) von 4,8 µM auf 0,053 µM.²

Wirkungsmechanismus und antimykotische Aktivität.

Biochemische Untersuchungen haben ergeben, dass Azolantimykotika das Cytochrom-P450-Enzym Lanosterol-14a-Demethylase

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (47)

Orchitis bei Mumps

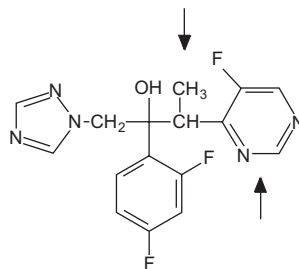
Kasuistik: Ein 24 Jahre alter Patient kommt in die Praxis und klagt über Schmerzen, Spannungsgefühl und erhebliche Schwellungen im Bereich beider Hoden. Einige Tage vorher habe er ein allgemeines Krankheitsgefühl mit Muskelschmerzen, Gliederschmerzen und Nachtschweiß verspürt sowie eine Anschwellung in beiden Kiefergelenksbereichen. Beschwerden bei der Miktion, ein Auslandsaufenthalt oder auch ungeschützter Sexualverkehr werden anamnestisch verneint.

Diagnostik: Bei der körperlichen Untersuchung fällt zunächst eine bilaterale teigige und druckschmerzhaftige Schwellung beider Parotiden auf. Weiterhin besteht eine deutliche Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung beider Hoden bei unauffälligen Nebenhoden und ohne vermehrtes Urethralsekret. Die rektale Untersuchung ist unauffällig, die Körpertemperatur ist mit 37,5°C nur unwesentlich erhöht.

Pathogenese: Etwa 30% der erwachsenen Patienten, die an Mumps erkranken, entwickeln als Komplikation eine Orchitis. Mumps stellt eine Paramyxovirusinfektion dar und kann mit weiteren Komplikationen wie Neuritis, Myokarditis, Arthritis, Keratitis, Retinitis und Nephritis einhergehen. Auch eine Meningoenzephalitis als schwere zentralnervöse Verlaufsform einer Mumpsinfektion wird in ein bis drei Prozent aller zentralnervösen Manifestationen beobachtet. Diagnostisch können für den serologischen Nachweis von Antikörpern die KBR, der Hämagglutinationshemmungstest oder der Neutralisationstest eingesetzt werden, Methode der Wahl ist heute jedoch der Elisa. Der Nachweis von spezifischen IgM-Antikörpern in einer Serumprobe spricht für eine Infektion, die in der Regel nicht länger als ein bis maximal drei Monate zurückliegt. Bei positivem Nachweis von IgG-Antikörpern darf hingegen nicht ohne weiteres auf eine frische Mumps-Virusinfektion geschlossen werden. Eine weitere Laboruntersuchung, die auf eine Mumpserkrankung hinweisen kann, ist die Erhöhung der Amylase im Serum.

Therapie: Mumps ist eine selbstlimitierende virale Infektionskrankheit. Eine spezifische Behandlung existiert nicht. Im vorliegenden Fall wird eine symptomatische Behandlung mit lokaler Kühlung und bei Bedarf auch mit Analgetika vorgenommen. In der Regel beträgt die Dauer der klinisch manifesten Erkrankung nicht länger als fünf bis acht Tage. Die Bedeutung der Orchitis für eine komplette Infertilität wird heute eher als gering eingeschätzt.

(= CYP51A1) inhibieren und dadurch die Abspaltung einer Methylgruppe vom Kohlenstoffatom 14 des Lanosterols verhindern. Die MHK₉₀-Werte von Voriconazol sind gegenüber einer Vielzahl von Pilzisolaten, darunter pathogene Hefen, Fadenpilze und dimorphe Pilze, ermittelt worden. Bei Hefen zeigt Voriconazol nur eine relativ geringe Wirkungssteigerung im Vergleich zu Fluconazol, ein bedeutender Unterschied zwischen den beiden Triazolen besteht jedoch in der fungiziden Wirkung von Voriconazol gegen *Aspergillus*-Spezies. In diesen In-vitro-Experimenten wurde trotz der erheblichen Aktivitätssteigerung allerdings die fungizide Aktivität von Amphotericin B nicht ganz erreicht.³ Erreger mit reduzierter Empfindlichkeit gegen Fluconazol und Itraconazol (SEMPERA u.a.; vgl. ZCT 1991; 12: 27 - 28 oder www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen) reagieren gewöhnlich auch gegen Voriconazol weniger empfindlich.



Voriconazol
(Pfeile markieren die Unterschiede zu Fluconazol)

Pharmakokinetische Eigenschaften

Voriconazol steht zur oralen und parenteralen Therapie zur Verfügung. Die Substanz wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert; da Nahrungsaufnahme die Resorption beeinflusst, sollte das Arzneimittel frühestens ein bis zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Bei kontinuierlicher Einnahme von zweimal täglich 200 mg wurden Spitzenspiegel von etwa 2 bis 3 mg/l gemessen, bei höherer Dosierung steigen die Spiegel überproportional, Voriconazol weist also ein nicht-lineares pharmakokinetisches Verhalten auf.⁴

Das Antimykotikum wird durch mehrere hepatische Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen metabolisiert (CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4). Für CYP2C19 sind genetische Polymorphismen bekannt, bei Patienten mit geringer metabolischer Kapazität können die Plasmakonzentrationen etwa vierfach erhöht sein. Bei hepatischer Insuffizienz (Child-Pugh A und B) ist eine Dosisanpassung notwendig, bei Niereninsuffizienz kann die Dosierung der Tabletten unverändert bleiben. Eine intravenöse Therapie sollte jedoch bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion nicht erfolgen, da das Vehikel der Infusionslösung, ein Cyclodextrinderivat, renal eliminiert wird.

Indikationen und Dosierung

Die Zulassung des neuen Antimykotikums zur Therapie von systemischen Infektionen durch

Aspergillus und einige andere, seltene Pilzarten, wie *Scedosporium*- oder *Fusarium*-Spezies, basiert auf mehreren umfangreichen klinischen Vergleichsstudien. Bei 277 Patienten mit invasiven Aspergillus-Infektionen wurde das Azol mit Amphotericin B verglichen: 12 Wochen nach Beginn der Behandlung hatten 53% der Patienten zufriedenstellend auf Voriconazol angesprochen, jedoch nur 32% in der Vergleichsgruppe; auch der Anteil der überlebenden Patienten war in der Voriconazol-Gruppe deutlich höher als in der Amphotericin B - Gruppe.⁵ Bei neutropenischen Patienten mit Fieber erwies sich Voriconazol in einer umfangreichen Vergleichsstudie als ähnlich wirksam wie Amphotericin B.⁶

Die Standarddosierung beträgt zweimal täglich 200 mg oral oder zweimal täglich 4 mg/kg als intravenöse Kurzinfusion; am ersten Behandlungstag wird bei beiden Applikationsarten eine höhere Dosis verabreicht (oral: 400 mg; intravenös: 6 mg/kg), um rasch ausreichende Wirkspiegel zu erhalten.

Unerwünschte Wirkungen und Interaktionen

Bei etwa einem Drittel aller Patienten, die mit Voriconazol behandelt werden, treten vorübergehende Sehstörungen auf. Es kommt zu verschwommenem Sehen, zu Störungen des Farbsehens oder zur Photophobie, die als alleinige Symptome oder in Kombination auftreten können. Aufgrund der Symptomatik bestehen Risiken beim Autofahren oder dem Bedienen von Maschinen. Der Mechanismus dieser unerwünschten Wirkung ist unklar, nach den bisherigen Erfahrungen sind die Veränderungen rasch reversibel. Es ist bemerkenswert, dass im Rahmen einer doppelblind durchgeführten Studie zur Pharmakokinetik und Verträglichkeit auch bei etwa 10% der mit Placebo behandelten Patienten Sehstörungen auftraten, die vom Untersucher als Substanz-bezogen eingeschätzt wurden.⁴

Darüber hinaus wurden während der klinischen Prüfung ähnliche unerwünschte Wirkungen beobachtet, wie sie von anderen Azolen bereits bekannt sind: gastrointestinale Störungen, wie Übelkeit und Erbrechen, Exantheme und Anstieg der Transaminasen. Im direkten Vergleich zu Amphotericin B war vor allem die signifikant bessere renale Verträglichkeit des Voriconazol von Bedeutung.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung wirksame Verhütungsmaßnahmen ergreifen, weil tierexperimentell ein teratogenes Potential von Voriconazol erkannt wurde.⁷

Die Elimination von Voriconazol verläuft über hepatische Monooxygenasen, sodass zahlreiche Interaktionen mit anderen Arzneistoffen, die über den gleichen Weg metabolisiert werden, möglich sind. Die gleichzeitige Gabe von Sirolimus (RAPAMUNE), Terfenadin (TERFENADIN-ratiopharm u. a.), Pimozid (ORAP), Mutterkornalkaloiden und einigen anderen Substanzen ist kontraindiziert, da Voriconazol deren Plasmaspiegel erhöhen kann. Andererseits können Rifampicin (RIFA u. a.), Carbamazepin (TEGRETAL u. a.) und ähnliche Arzneistoffe

mit Induktionspotential zu einer Reduktion der Voriconazol-Spiegel führen. Eine gleichzeitige Behandlung mit diesen Pharmaka ist somit ebenfalls kontraindiziert. Eine ausführliche Tabelle über mögliche Interaktionen zwischen Azolen und anderen Medikamenten steht auf unserer Internetseite zur Verfügung (www.zct-berlin.de/interaktionen).

ZUSAMMENFASSUNG: Voriconazol (VFEND) ist ein neues Azol zur Therapie invasiver Mykosen. Es leitet sich vom Fluconazol (DIFLUCAN) ab, besitzt aber eine deutlich höhere Aktivität gegen *Aspergillus niger*. Es wird zweimal täglich oral oder intravenös verabreicht. Im direkten Vergleich mit Amphotericin B (AMPHOTERICIN B) erwies es sich als therapeutisch gleichwertig oder überlegen. Die Substanz verursacht häufig Sehstörungen, die nach bisheriger Kenntnis nur kurzfristig auftreten und vollständig reversibel sind. Die übrigen unerwünschten Wirkungen und Interaktionen entsprechen weitgehend denen der anderen Azole. Insbesondere die im Vergleich zu Amphotericin B fehlende Nephrotoxizität ist als wichtiger Vorteil anzusehen.

- MASCHMEYER, G.
J Antimicrob Chemother 2002; 49: 239-241
- CHANDRASEKAR, P.H. und MANAVATHU, E.
Drugs of Today 2001; 37:135-148
- MANAVATHU, E.K. et al.
Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 3018-3021
- PURKINS, L. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:2546-2553
- HERBRECHT R. et al.
N Engl J Med 2002; 347: 408 - 415
- WALSH, T.J. et al.
N Engl J Med 2002; 346: 225 - 234
- Fachinformation VFEND
Pfizer GmbH, Karlsruhe; 2002

Voriconazol versus Amphotericin B bei invasiver Aspergillose

Die invasive Aspergillose ist eine bedeutsame infektiöse Komplikation sowohl bei neutropenischen als auch bei organtransplantierten Patienten. Bei diesen Hochrisikogruppen besteht eine Inzidenz zwischen fünf bis 20% für diese Infektion. Amphotericin B (AMPHOTERICIN) war für viele Jahrzehnte die Standardtherapie für die invasive Aspergillose, obwohl diese Substanz mit zahlreichen Unverträglichkeitsreaktionen verbunden war. Voriconazol (VFEND) ist ein Triazolderivat mit einer guten Wirksamkeit gegen *Aspergillus* Spezies. In einer randomisierten nicht-verblindeten Studie in Europa, Australien und Nordamerika erhielten 144 Patienten Voriconazol intravenös in einer Dosis von zweimal 6 mg/kg Körpergewicht am Tag 1 gefolgt von 4 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich über mindestens sieben Tage, gefolgt von zweimal 200 mg oral; 133 Pa-

tienten wurden mit Amphotericin B in einer Dosierung von ein bis 1,5 mg/kg Körpergewicht täglich intravenös behandelt. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einer definitiven oder sehr wahrscheinlichen invasiven Aspergillose sowie zusätzlichen Grunderkrankungen mit erheblichen Immundefiziten. Die Mehrzahl der Patienten litten an einer akuten Leukämie, anderen hämatologischen Grunderkrankungen oder waren einer Knochenmarktransplantation unterzogen worden. Zwölf Wochen nach Beginn der Therapie gab es eine erfolgreiche Behandlung in 52,8% der Patienten in der Voriconazol-Gruppe (kompletter Erfolg in 20,8%, partieller Erfolg in 31,9%), die Vergleichszahlen für Amphotericin B lagen bei 31,6% (kompletter Erfolg in 16,5%, partieller Erfolg in 15%); dieser Unterschied war signifikant. Die Überlebensrate nach zwölfwöchiger Beobachtungsphase betrug 70,8% in der Voriconazol-Gruppe und 57,9% in dem Amphotericin B-Behandlungsarm; auch dieser Unterschied war signifikant zu Gunsten von Voriconazol. Bezüglich der Unverträglichkeitsreaktionen schnitt Voriconazol ebenfalls besser ab. In der Amphotericin B-Therapiegruppe wurden 19 Nierenfunktionsverschlechterungen, sechs Hypokaliämien und sieben Patienten mit den typischen systemischen Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost und Muskelschmerzen beschrieben; Voriconazol wies etwas mehr hepatische Unverträglichkeitsreaktionen und bei 44,8% der Patienten auch vorübergehende Sehstörungen auf.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser umfangreichen globalen Therapiestudie bei insgesamt 277 Patienten mit einer invasiven Aspergillose (in 87% pulmonale Lokalisation) ergab sich mit dem neuen Triazolderivat Voriconazol (VFEND) ein statistisch signifikant besseres Therapieergebnis und auch eine signifikant höhere Überlebensrate im Vergleich zur Standardtherapie mit Amphotericin B (AMPHOTERICIN). Auch die Verträglichkeit von Voriconazol war deutlich günstiger, wobei allerdings fast die Hälfte der Patienten über kurzzeitige visuelle Störungen klagten.

HERBRECHT, R. et al.
N Engl J Med 2002; 347: 408-415

Pädiatrie

Orale Antibiotika bei Kindern: Gute Nachrichten

In den letzten zehn Jahren hat es zahlreiche Anstrengungen und Aktionen von professionellen ärztlichen Organisationen aber auch vom öffentlichen Gesundheitswesen gegeben, den irrationalen Einsatz von Antibiotika bei Kindern zu verhindern. Zwei kürzlich erschienene Studien deuten daraufhin, dass diese Aktionen offensichtlich erfolgversprechend waren. Wissenschaftler der zentralen Gesundheitsbehörde in den USA (CDC) beobachteten eine bemerkenswerte Senkung der Verordnung von oralen Antibiotika bei Kindern im Lebensalter unter 15

Jahren zwischen den Jahren 1989 bis 2000. Die Anzahl der Antibiotika-Verschreibungen pro 1000 Kinder sank von 838 in den Jahren 1989 bis 1990 signifikant auf 503 zehn Jahre später. Auch die Anzahl der Verschreibungen pro 1000 Arztbesuche reduzierte sich signifikant von 330 auf 234. Die eindrucksvollste Verminderung in der Verschreibung pro Arztbesuch wurde bei der Indikation "Infektionen des oberen Respirationstraktes" registriert.

In einer weiteren Studie in Tennessee (USA) wurde der Effekt eines über ein Jahr laufenden Erziehungsprogramms mit Vorträgen und schriftlichem Material für Ärzte, Eltern und die allgemeine Öffentlichkeit analysiert. Ein Jahr nach Beginn dieser Aktion sank die Verordnung von Antibiotika bei Kindern in dem betreffenden Landkreis um 19% im Vergleich zu nur acht Prozent in drei anderen Landkreisen, die als Kontrolle dienten. Am häufigsten beobachtet wurde ein Rückgang an Verschreibungen bei ein- bis fünfjährigen Kindern. Hinsichtlich der Resistenz von Pneumokokken-Isolaten wurde allerdings keine Abnahme registriert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser Studien demonstrieren, dass die anhaltende Diskussion und gezielte Informationsaktionen die Verschreibungen von Antibiotika vermindern können. Wie weit diese zurückhaltende Praxis auch zu Veränderungen in der bakteriellen Resistenz beitragen kann, bleibt jedoch ungeklärt. Es ist jedoch zu erwarten, dass eine gezieltere Verschreibungspolitik letztlich auch mittel- bis langfristig die Entwicklung von Resistenzen gegenüber neuen Antibiotika vermindern hilft. Unabhängig davon bleibt unbestritten, dass die Medikamentenkosten gesenkt werden und die Anzahl von unerwünschten Medikamentenreaktionen ebenfalls reduziert wird.

Mc CAIG, L.F. et al.
JAMA 2002; 287: 3096-3102

PERZ, J.F. et al.
JAMA 2002; 287: 3103-3109

Risikofaktoren für resistente Pneumokokken bei Kindern

Über die zunehmende Resistenz von Pneumokokken gegenüber Beta-Laktam- und anderen Antibiotika, haben wir in dieser Zeitschrift schon wiederholt berichtet. Mehrere Studien bezüglich der Risikofaktoren für derartige resistente Keime bei Kindern in großen Städten sind wiederholt publiziert worden. In der vorliegenden Analyse aus dem Jahre 1998 wurden in zwei ländlichen Städten im nordamerikanischen Westen erneut diese Risikofaktoren analysiert. Beide Städte lagen 300 km voneinander entfernt und wurden wegen des unterschiedlichen Antibiotika-Einsatzes für diese Studie ausgewählt. 368 Kinder in der Stadt A und 369 in der Stadt B mit einem mittleren Lebensalter von acht Jahren wurden einem nasopharyngealen Abstrich unterzogen, um die Kolonisation durch Pneumokokken zu bestimmen. Die angezüchteten Isolate wurden auf ihre antibiotische Empfindlichkeit untersucht und zusätzlich mittels Pulsfeld-Gel-Elektrophorese charakterisiert. Fragebögen wurden für die Eltern entworfen, um den Antibiotikagebrauch zu erfassen und weitere demographische Informationen zu erlangen.

In der Stadt A wurde ein signifikant häufigerer Cephalosporin-Gebrauch festgestellt; 28% der Patienten in den letzten vier Monaten und 47% in den letzten zwölf Monaten hatten diese Antibiotika erhalten. Im Vergleich hierzu betragen die entsprechenden Zahlen in der Stadt B nur 12 und 20%. Penicillin-Behandlung wiederum war häufiger in der Stadt B im Vergleich zur Stadt A. Eine deutlich höhere Kolonisation mit Pneumokokken war mit 24% in der Stadt A gegenüber 14% in der Stadt B nachweisbar. Weitere Risikofaktoren für eine signifikant vermehrte Pneumokokken-Kolonisation waren neben dem Cephalosporin-Gebrauch ein Lebensalter unter fünf Jahren, Kolonisation der Geschwister, große Familien und der Aufenthalt im Kindergarten. Eine Resistenz von Pneumokokken war vermehrt assoziiert mit einer vorangegangenen Cephalosporin-Behandlung, mit einem Lebensalter unter zwei Jahren und einer Kolonisation mit resistenten Pneumokokken bei Geschwistern. Isolate von acht Geschwisterpaaren wiesen identische Gentyphen auf.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Studie bei Kindern aus relativ ländlichen Gebieten bestätigte wiederum die Bedeutung einer vorangegangenen Antibiotika-Therapie - insbesondere mit oralen Cephalosporinen - bezüglich des erhöhten Risikos für die Kolonisation mit resistenten Pneumokokken. Auch die Bedeutung einer Übertragung innerhalb der Familie konnte in dieser Studie erneut belegt werden.

SAMORE, M.H. et al.
Pediatrics 2001; 108: 856-865

Azithromycin: hohe Dosierung erforderlich bei Streptokokken-Pharyngitis

Die zehntägige Therapie mit Penicillin V (div. Warenzeichen) gilt nach wie vor als Standardtherapie bei Streptokokken-Pharyngitis. Azithromycin (ZITHROMAX) besitzt in vitro ebenfalls eine hohe Aktivität gegen den Erreger und erreicht am Ort der Infektion hohe Konzentrationen. Aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit und der persistierenden Gewebespiegel ist eine dreitägige Verabreichung des Antibiotikums ausreichend. In einigen vergleichenden Studien wurde jedoch unter Azithromycin eine unerwartet hohe Rückfallquote beobachtet.¹ Daher wurde von Pädiatern in der Schweiz eine weitere umfangreiche Vergleichsstudie bei fast 300 Kindern mit akuter, bakterieller Tonsillopharyngitis durchgeführt.²

Die Patienten erhielten entweder Azithromycin (drei Tage lang, je einmal tgl. 10 mg/kg) oder Penicillin V (zehn Tage lang, dreimal tgl. 20 mg/kg). Das Therapieergebnis war in beiden Gruppen gleich: bei der Kontroll-Untersuchung nach vier Wochen wurde die Therapie bei 95 bzw. 94% der Patienten als erfolgreich eingestuft. Das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung fiel dagegen zugunsten des Penicillins aus: die Beseitigung der Erreger wurde nur bei 38% der Azithromycin-behandelten Patienten festgestellt, im Gegensatz zu 68% der mit Penicillin behandelten Kinder; der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Trotz der geringen bakteriologischen Erfolgsrate wurden innerhalb einer sorgfältigen Nachbeobachtung über sechs Monate keine Streptokokkenbedingten Folgeerkrankungen diagnostiziert. Wie entsprechende Untersuchungen zeigten, ließ sich die niedrige Eradikationsrate unter Azithromycin nicht durch eine geringe Empfindlichkeit der Erreger bei Beginn der Behandlung oder durch gleichzeitige Erkrankungen der Eltern bzw. Betreuer erklären. Der wahrscheinlichere Grund ist eine zu geringe Dosierung des Azalids.

Wie eine Untersuchung an insgesamt 56 Kindern zeigte, wurden mit der Substanz Konzentrationen im Tonsillargewebe von etwa 5 bis 15 mg/kg während des Untersuchungszeitraumes erreicht, die etwa hundert mal höher als im Plasma lagen. Die Gewebekonzentrationen nach Behandlung mit der höheren Dosis von 20 mg/kg waren zu allen Zeitpunkten etwa 50% höher als nach Gabe von 10 mg/kg; die Unterschiede waren auch etwa eine Woche nach der letzten Dosis noch statistisch signifikant. Ein entsprechender Unterschied bestand bei den Spitzenkonzentrationen im Plasma nicht.³

In einer weiteren klinischen Studie wurde in Frankreich die Therapie mit Azithromycin in zwei verschiedenen Dosierungen (10 mg/kg und 20 mg/kg für drei Tage) mit einer Penicillin V-Behandlung (45 mg/kg für zehn Tage) verglichen, um die Bedeutung der höheren Dosis für das Therapieergebnis zu überprüfen.⁴ Die Ergebnisse mit dem niedrig dosierten Azithromycin fielen ähnlich enttäuschend wie in der zuvor beschriebenen Studie aus, mit der höheren Dosierung ergab sich jedoch kein Unterschied zu Penicillin V; die Gleichwertigkeit war nach klinischen und bakteriologischen Kriterien gegeben. Während der Behandlung mit Azithromycin kam es häufiger zu vorübergehenden gastrointestinalen Störungen, ein Unterschied zwischen den beiden Dosierungen bestand in dieser Hinsicht nicht. Auch die Abbruchraten waren in beiden Azithromycin-Gruppen gleich (3,6 bzw. 4,1%), jedoch insgesamt höher als unter Penicillin V (0,6%). Erwartungsgemäß war die Compliance bei den Patienten in den Azithromycin-Gruppen deutlich besser als bei den mit Penicillin behandelten Kindern. Fast alle Teilnehmer hatten das Azithromycin vorschriftsmäßig eingenommen (94% bzw. 95%), aber nur 62% der Kinder hatten zehn Tage lang dreimal täglich ihr Penicillin erhalten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Azithromycin (ZITHROMAX) stellt eine wirksame Alternative zu Penicillin V (div. Warenzeichen) bei der Behandlung der Tonsillopharyngitis im Kindesalter dar. Das Azalid-Antibiotikum muss aber in einer Dosierung von 20 mg/kg verordnet werden, dann ist die Dreitagestherapie ebenso wirksam, wie die Gabe von Penicillin über zehn Tage. Ein wichtiger Vorteil des Azalids ist in der besseren Compliance zu sehen.

1. SCHAAD, U.B. et al.
Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 791-795

2. SCHAAD, U.B. et al.
Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 304-308

3. BLANDIZZI, C. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1594-1596

4. COHEN, R. et al.
Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 297-303

Atemwegsinfektionen

Systemische Bioverfügbarkeit von inhaliertem Tobramycin bei Patienten mit zystischer Fibrose

Etwa 80% der Patienten mit einer zystischen Fibrose werden im Verlauf ihrer Erkrankung mit *Pseudomonas aeruginosa* kolonisiert. Systemische Aminoglykoside zusammen mit anderen *Pseudomonas*-wirksamen Substanzen stellen die Standardbehandlung dar; eine direkte inhalative Applikation kann hohe Antibiotikakonzentrationen direkt an die infizierte endobronchiale Schleimhaut bringen mit minimaler systemischer Exposition. Eine entsprechende Formulierung des Tobramycin in Inhalationsform (TOBI) steht heute zur Verfügung; in Phase III-Studien konnte eine hohe Wirksamkeit und Sicherheit des inhalierten Antibiotikums nachgewiesen werden. In der vorliegenden Publikation wurden aus diesen Studien die Daten zur Bioverfügbarkeit dieser Tobramycin-Präparation zusammengestellt. Patienten mit einer zystischen Fibrose und einer Infektion durch *P. aeruginosa* inhalierten Tobramycin in einer Dosis von zweimal täglich 300 mg über 28 Tage, daran schloss sich eine vierwöchige Therapiepause an. Sputum- und Serumproben wurden von 257 Patienten nach der ersten Dosis gewonnen sowie am Ende der Behandlung. Zehn Minuten nach der ersten Gabe lag die mittlere Tobramycin-Sputum-Konzentration bei 1237 µg/g, der Medianwert betrug 959 µg/g. Nach der letzten Gabe waren die gemessenen Mittelwerte nicht signifikant unterschiedlich gegenüber den Anfangswerten, obwohl es eine beträchtliche Streuung innerhalb der Patienten gab. Bei 95% der Patienten lag die am Ende gemessene Sputumkonzentration um den Faktor 25 oberhalb des minimalen Hemmwertes (MHK). Die mittleren Serumkonzentrationen lagen bei 1 µg/ml eine Stunde nach der Inhalation, sowohl nach

der ersten wie auch nach der letzten Gabe. Die gemessenen Maximalwerte überstiegen niemals mehr als 3,6 µg/ml. Die systemische Bioverfügbarkeit wurde mit 11,7% berechnet. Eine Anreicherung im Sputum oder Serum wurde nicht beobachtet.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die gemessenen und berechneten pharmakokinetischen Daten bestätigten das auch klinisch beobachtete Sicherheitsprofil des inhalierten Tobramycins (TOBI) bei Patienten mit zystischer Fibrose und Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa*. Die empfohlenen Therapiephasen von 28 Tagen mit einer gleich langen Therapiepause produzierten nur niedrige Serumkonzentrationen und damit wurde auch die potentielle systemische Unverträglichkeit des Tobramycins vermindert. Auf der anderen Seite reflektierten die hohen Sputumkonzentrationen sehr wirksame Spiegel am Infektionsort in den Bronchien.

GELLER, D.E. et al.
Chest 2002; 122: 219-226

Empirischer Einsatz von Fluorchinolonen kann eine aktive Tuberkulose maskieren

Im Gegensatz zu anderen Antibiotika für die empirische Therapie von Infektionen der unteren Atemwege verfügen die Fluorchinolone über eine exzellente Aktivität gegen *Mycobacterium tuberculosis*. Wie häufig Fluorchinolone zu einer vorübergehenden Verbesserung einer pulmonalen Tuberkulose bei alleiniger Gabe führen und damit die Diagnose der Tuberkulose verzögert wird, wurde in einer nordamerikanischen Studie untersucht. In einem Krankenhaus, in dem die Fluorchinolone als empirische Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie seit Januar 1998 eingesetzt wurden, analysierten die Autoren die Krankenblätter von 54 erwachsenen Patienten mit einer gesicherten Tuberkulose. Von den letztlich auswertbaren 33 Patienten mit respiratorischen Symptomen eines Infektes der tiefen Atemwege erhielten 16 eine empirische Therapie mit Fluorchinolonen wegen einer vermuteten Pneumonie vor der endgültigen Tuberkulose-Diagnose und 17 Patienten mit einer gesicherten Tuberkulose der Lunge erhielten keine Fluorchinolone. Die demographischen Charakteristika, die radiologischen Thorax-Veränderungen und die Häufigkeit eines mikroskopisch positiven Sputums unterschieden sich nicht in beiden Patientengruppen. Patienten mit einer Fluorchinolonthherapie waren bei der Erstuntersuchung signifikant mehr dyspnoisch im Vergleich zur anderen Kontrollgruppe. Zehn der 16 Fluorchinolone-Patienten wurden aus dem Krankenhaus entlassen bevor eine Tuberkulose-Diagnose gestellt wurde; dieses war nur bei fünf von 17 der Fall in der Gruppe von Patienten ohne Fluorchinolone-Behandlung. Der mediane Zeitraum zwischen der Erstuntersuchung im Krankenhaus und der Beginn der antituberku-

lotischen Therapie lag bei 21 Tagen bei den Patienten mit einer empirischen Fluorchinolone-Therapie, hingegen nur bei fünf Tagen bei den Patienten, die andere Antibiotika erhalten hatten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Studie ist sicherlich von der Patientenzahl nicht ausreichend, um das angesprochene Problem adäquat zu untersuchen. Dennoch sollten Ärzte immer bedenken, insbesondere bei Risikogruppen, dass eine mykobakterielle Infektion existieren kann und die empirische Fluorchinolone-Behandlung eine Diagnosestellung beträchtlich erschweren kann.

DOOLEY, K.E. et al.
Clin Infect Dis 2002; 34: 1607-1612

Resistenz

Vancomycin-resistente *S. aureus*-Stämme in den USA

Die Resistenzentwicklung der letzten Jahre war nicht nur gekennzeichnet durch die Penicillin-Resistenz von Pneumokokken, sondern auch durch zunehmende Resistenzprobleme gegenüber Staphylokokken-Stämmen. Schon seit vielen Jahren waren *S. aureus*-Stämme Penicillin-resistent und in den letzten 15 Jahren war insbesondere auf Intensivstationen eine Zunahme von Methicillin- oder Oxacillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) zu registrieren. Hier waren Glykopeptide, wie Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u. a.), Mittel der Wahl und Glykopeptid-Antibiotika wurden insbesondere in den USA auch in der empirischen Anfangstherapie umfangreich eingesetzt.

Im Juli 2002 wurde zum ersten Mal von der zentralen Gesundheitsbehörde der USA (CDC) über die Isolierung eines komplett Vancomycin-resistenten *Staphylococcus aureus* (VRSA) berichtet. Dieser Erreger wurde im Juni 2002 an der Austrittsstelle eines Venenkatheters bei einer 40 Jahre alten Frau mit terminaler Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und peripherer arterieller Verschlusskrankheit isoliert. Vor der Isolierung von VRSA wurden wegen eines diabetischen Fußulkus über ein Jahr lang multiple Antibiotika eingesetzt, letztlich wurde aber der Fuß im April 2002 amputiert. Nach dem Eingriff entwickelte die Patientin eine MRSA-Sepsis ausgehend von einem infizierten Hämodialyse-Katheter; dieser Katheter wurde entfernt und die Patientin anschliessend mit Vancomycin und Rifampicin (RIFA u. a.) behandelt. Der isolierte VRSA war resistent gegenüber Oxacillin (MHK > 16 µg/ml), Vancomycin (MHK > 128 µg/ml) sowie Teicoplanin (MHK 32 µg/ml). Allerdings war der Stamm sensibel gegenüber Chloramphenicol (PARAXIN u. a.), Linezolid (ZYVOXID), Minocyclin (KLINOMYCIN u. a.), Quinupristin/Dalfopristin (SYNERCID), Tetracycline (diverse Handelsnamen) und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (COTRIM u. a.). Der isolierte, Vancomycin-resistente Staphylo-

coccus aureus trug ein VanA-Resistenzgen, welches häufig auch bei Vancomycin-resistenten Enterokokken nachgewiesen wird.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Entwicklung von Vancomycin-resistenten Staphylokokken war schon vor einigen Jahren erwartet worden; diese Resistenz dürfte durch eine direkte Selektion von resistenten Stämmen oder aber durch einen Transfer von Resistenzgenen von einem Erreger zum anderen entstanden sein. Zweifellos spielt der langdauernde und häufig unnötige Gebrauch von Antibiotika bei der Entstehung dieser Resistenzen eine ganz wesentliche Rolle, so dass der rationale Einsatz dieser Substanzen unverändert die beste Methode zur Verhinderung einer Resistenzentwicklung darstellt.

MMWR. 2002; 51: 565-567

Leserbrief

Leserbrief zu ZCT 2002; 23: 27 Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (46) - Epididymitis

Die vorliegende Kasuistik schildert eine bezüglich Vorgeschichte, Symptomatik und bakteriologischem Befund akute Gonorrhoe. Die sofortige mikroskopische Untersuchung des eitrigen Urethralsekrets ist dabei sehr wichtig und bei positivem Befund für das therapeutische Vorgehen entscheidend. Bei anbehandelten oder subakuten Fällen findet sich häufig eine weniger charakteristische Symptomatik und ebenso ein nicht eindeutiger mikroskopischer Befund. Der - abschließlich beweisende - positive kulturelle Befund benötigt aber zuviel Zeit, um bis dahin mit dem Therapiebeginn zu warten.

In diesen Fällen, bei denen häufig auch eine Prostatitis-Urethritis nicht sofort ausgeschlossen werden kann, haben sich Fluorchinolone als Antibiotika der Wahl bewährt, zumal hohe Konzentrationen im Prostatasekret erreicht und häufig bei venerischen Infektionen mit vorhandener Chlamydien therapiert werden.

Wenn gleichzeitig eine Epididymitis vorliegt - und demzufolge also ein Samenwegsinfekt - so spricht auch dieser Befund für den Einsatz von Fluorchinolonen.

Die Aussage, dass eine akute Epididymitis bei jüngeren Patienten "zumeist" auf Neisseria gonorrhoe zurückzuführen ist, kann ich nicht bestätigen. Vielmehr ist der in die Samenwege ascendierende Infekt ganz überwiegend Folge intra-vesikaler Strukturanomalien (z. B. Hamröhrenstrikturen) oder Folge eines vorangegangenen Katheterismus. Eine entsprechende urologische Abklärung ist dabei unverzichtbar.

Wenn Sie im Rahmen einer venerischen Infektion auf die Notwendigkeit hinweisen, eine Hepatitis B und eine Lues abzuklären, dann sollte natürlich der HIV-Test nicht fehlen!

Gez. Prof. Dr. med. Dr. med. habil. P. Carl,
Chefarzt Urologische Klinik
Klinikum Deggendorf

Mittel der Wahl

Mupirocin routinemäßig vor chirurgischen Eingriffen?

S. aureus ist ein häufiger Erreger bei postoperativen Infektionen insbesondere bei 25 bis 30% der Patienten, die diesen Erreger in ihrer Nasenschleimhaut kolonisieren. In einer umfangreichen prospektiven verblindeten Studie analysierten Infektiologen in Iowa (USA), ob der routinemäßige präoperative Einsatz des topisch angewandten Staphylokokken-Mittels Mupirocin (TURIXIN) die postoperativen Infektionen durch Staphylokokken vermindern kann. Insgesamt 3 568 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Mupirocin oder eine Placebosalbe in ihre Nasenöffnungen zweimal täglich bis zu fünf Tage vor der geplanten Operation. Einen Monat nach dem operativen Eingriff wurden die nosokomialen Infektionsraten erfasst. Diese unterschieden sich in der Anzahl nicht zwischen den beiden Studiengruppen; dieses Ergebnis galt auch für Staphylococcus aureus-Infektionen. Bei einer Subgruppe von 891 Patienten mit einer Kolonisation durch S. aureus in der Nase vor dem chirurgischen Eingriff waren die postoperativen Infektionsraten in beiden Gruppen ebenfalls nicht unterschiedlich. Allerdings entwickelten nur 4% der mit Staphylokokken kolonisierten Patienten unter Mupirocin eine postoperative Infektion im Vergleich zu 7,7% der kolonisierten Patienten mit einer Placebobehandlung (signifikante Differenz). Nebenwirkungen mit Bezug auf Mupirocin wurden nicht beobachtet und ebenfalls konnte keine signifikante Resistenzentwicklung gegenüber Mupirocin bei den postoperativen klinischen Isolaten registriert werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN UND EINES EDITORIALS: Zahlreiche kleinere Studien haben die Bedeutung von Mupirocin (TURIXIN) bei der Reduktion von einer nasalen Kolonisation und auch Infektion durch S. aureus belegt. Allerdings sollten die Ergebnisse der Studie aus Iowa nicht Veranlassung sein, eine routinemäßige Mupirocin-Anwendung präoperativ zu empfehlen. Die Substanz sollte reserviert werden für Patienten mit eindeutig nachgewiesener Kolonisation durch S. aureus; ein breitgefächertes Einsatz würde nur zu einer bedeutsamen Resistenzentwicklung führen.

PERL, T.M. et al.
New Engl J Med 2002; 346: 1871-1877

FARR, B.M.
New Engl J Med 2002; 346: 1905-1906

Bakterielle Meningitis bei Erwachsenen: Werden Antibiotika-Richtlinien befolgt?

Im Oktober 1997 wurden in den Niederlanden nationale Richtlinien zur Behandlung der bakteriellen Meningitis im Erwachsenenalter publiziert. Patienten in einem Lebensalter zwischen 16 und 60 Jahren ohne weitere Risikofaktoren sollten als empirische Anfangstherapie ein Oralpenicillin erhalten; ältere Patienten über 60 Jahre ohne wesentliche Risikofaktoren sollten mit Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) zusammen mit einem Drittgenerations-Cephalosporin behandelt werden. Patienten mit Risikofaktoren, wie zum Beispiel chronischem Alkoholismus, vermindertem Immunstatus, abgelaufenem Schädel-Hirn-Trauma etc. und einem Alter über 16 Jahren, sollten die gleiche Therapie wie die älteren Patienten erhalten und bei Patienten mit einem kürzlich abgelaufenen neurochirurgischen Eingriff wurde Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u. a.) zusammen mit einem Drittgenerations-Cephalosporin empfohlen. Von Oktober 1998 bis zum Januar 2000 wurde bei 365 Erwachsenen mit einer bakteriellen Meningitis überprüft, wie weit diese nationalen Therapieempfehlungen befolgt wurden. Bei vier unterschiedlichen Patientengruppen wurden auch differierende bakterielle Ätiologien nachgewiesen. Bei der ersten Patientengruppe in einem Lebensalter zwischen 16 und 60 Jahren ohne weitere Risikofaktoren waren Meningokokken in 53% die führenden Erreger; 62 dieser 172 Patienten (49%) wurden entsprechend der Richtlinien behandelt. In der zweiten und dritten Kategorie von Patienten mit einem Lebensalter über 60 Jahren ohne Risikofaktoren und/oder Patienten mit Risikofaktoren unabhängig vom Lebensalter wurden Pneumokokken in 61% bzw. 58% nachgewiesen. Die Compliance der Ärzte mit den Richtlinien bei diesen beiden Kategorien betrug nur 17%. Wurde allerdings das mikrobiologische Spektrum der eingesetzten Antibiotika analysiert, so war bei Befolgung der Richtlinien eine Erfassung der Erreger in 98% erfolgt, bei Nicht-Befolgung in 93%.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei insgesamt 365 erwachsenen Patienten mit einer nachgewiesenen bakteriellen Meningitis wurden ein Jahr nach der Publikation von nationalen Therapierichtlinien nur 33% der Patienten in Übereinstimmung mit diesen Empfehlungen behandelt.

VAN DE BEEK, D. et al.
J Antimicrob Chemother 2002; 49: 661-666

Kardiale Nebenwirkungen

QT-Verlängerung durch Chinolone - wie groß ist das Risiko?

Spätestens seit der Marktrücknahme von Grepafloxacin (VAXAR) im Jahre 1999 aufgrund

einer Assoziation der Chinolontherapie mit plötzlichen Tachykardien und mehreren Todesfällen wird dem Problem der QT-Verlängerung durch Chinolone eine große Aufmerksamkeit zuteil.

Ein ähnlich hohes Potential für diese Form der Kardiotoxizität besitzt Sparfloxacin (ZAGAM) - auch dieses Chinolon steht seit einiger Zeit nicht mehr zur Verfügung. Beide Substanzen weisen ein gemeinsames Merkmal in ihrer chemischen Struktur auf: die Moleküle sind in Position 5 der Grundstruktur substituiert.¹ Weitere Derivate mit diesem Merkmal wurden nicht entwickelt. Trotzdem lassen sich auch bei anderen, heute weit verbreiteten Chinolonen, wie Moxifloxacin (AVAXOX), Gatifloxacin (BONOQ) und Levofloxacin (TAVANIC), geringe Arzneimittelbedingte Veränderungen des QT-Intervalls nachweisen und einzelne Fallberichte über plötzliche, kardial bedingte Todesfälle unter der Therapie mit diesen Chinolonen wurden publiziert. So berichteten unlängst Kardiologen aus den USA über vier Patienten, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Gatifloxacin schwere Tachykardien bzw. Synkopen entwickelten.² Damit stellt sich die Frage nach der Sicherheit dieser Antiinfektiva in der täglichen Anwendung in Klinik und Praxis. Eine Orientierung kann anhand der folgenden Fakten erfolgen:

1. Das QT-Intervall im EKG unterliegt einer erheblichen individuellen Variabilität, die innerhalb eines Tages bis zu 70 msec betragen kann. Als normale Werte für das QTc (c = korrigiert unter Berücksichtigung der Herzfrequenz) gelten 450 msec für Männer und 470 msec für Frauen.

2. Eine Verlängerung des QT-Intervalls stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung schwerwiegender Arrhythmien dar, die als "Torsades de pointes" bezeichnet werden. Sie können bei einer deutlichen Verlängerung des QT-Intervalls auftreten. Das Risiko ist leicht erhöht beim weiblichen Geschlecht und bei älteren Patienten.

3. Die heute üblichen Chinolone führen nur in sehr geringem Ausmaß zu einer Verlängerung des QT-Intervalls. So wurde in umfangreichen Untersuchungen während der Gabe von Moxifloxacin eine Verlängerung von 6 msec im Mittel festgestellt - allerdings bestand eine erhebliche Variabilität des Effektes.

4. Bedeutsamer als die durchschnittliche Verlängerung des Intervalls ist damit die Frage, wie häufig es zu deutlichen Veränderungen des QT-Intervalls kommt, etwa zu Verlängerungen um mehr als 10% oder auf Werte von > 500 msec. Im direkten Vergleich waren solche Veränderungen unter Moxifloxacin seltener als unter der Therapie mit dem Makrolid Clarithromycin (KLA-CID).

5. Neben Chinolonen und Makroliden führen zahlreiche andere Arzneimittel zu einer geringen Verlängerung des QTc-Intervalls (Antiarrhythmika, Antidepressiva, Antihistaminika etc.), wie aus

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
Steinplatz 1, 10623 Berlin
Tel. 030/3125059

den Beipackzetteln oder Fachinformationen hervorgeht. Im Zweifelsfall kann über das Internet eine ständig aktualisierte Liste der entsprechenden Arzneimittel abgerufen werden (www.qt4drugs.org).

6. Eindeutige Unterschiede zwischen den einzelnen Chinolonen hinsichtlich des Risikos für schwere kardiale Komplikationen lassen sich nicht feststellen. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass solch ein Risiko bei Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) offenbar extrem gering bzw. nicht vorhanden ist, während Moxifloxacin, Gatifloxacin und Levofloxacin unter ungünstigen Bedingungen Arrhythmien verursachen können. Wichtig ist die Beachtung der unter Punkt 7 genannten Risikofaktoren, die zusammen mit einer Chinolontherapie kardiale Zwischenfälle begünstigen können.

7. Chinolone sollten nicht oder nur unter sorgfältiger Überwachung angewandt werden bei:

- angeborener Verlängerung des QT-Intervalls
- fortgeschrittener Myokardinsuffizienz
- Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie)
- gleichzeitiger Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia oder III oder anderen Medikamenten, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können.

Bei allen vier oben erwähnten Patienten mit kardialer Symptomatik unter Gatifloxacin lag mindestens ein, überwiegend lagen jedoch mehrere dieser Risikofaktoren vor.

8. Das sehr geringe Risiko einer Chinolon-induzierten Arrhythmie muss vor dem Hintergrund beurteilt werden, dass auch die Therapie mit alternativ anwendbaren Antibiotika nicht frei von Risiken ist. So können bekanntlich Sulfonamide und β -Laktamantibiotika zu - teilweise schwerwiegenden - Überempfindlichkeitsreaktionen führen, und die meisten Antiinfektiva verursachen nicht selten Diarrhöen bis hin zur pseudomembranösen Kolitis. Diese Komplikationen treten unter der Behandlung mit Chinolonen jedoch seltener auf. Chinolone sind also unter diesen Aspekten günstiger zu beurteilen als die meisten Alternativen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Wenn die genannten zusätzlichen Risikofaktoren beachtet werden, sind die heute üblichen Chinolone als sicher und unbedenklich anzusehen. Die Häufigkeit schwerer kardialer Zwischenfälle ist sehr niedrig und wird auf etwa einen Fall auf 1 Million Verschreibungen geschätzt. Durch Beachtung der Risikofaktoren kann der behandelnde Arzt dazu beitragen, dass die Sicherheit der Chinolontherapie weiter erhöht wird. Eine Behandlung mit wirksamen Arzneimitteln ohne jedes Risiko gibt es bekanntlich nicht.

1. RUBINSTEIN, E. und CAMM, J.
J Antimicrob Chemother 2002; 49:593-596

2. BERTINO, J.S. et al.
Clin Infect Dis 2002; 34:861-863

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 Zimmermann (Redaktionsassistentin).

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

Kündigung der Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

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

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

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