

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Mai/Juni 2003 – 24. Jahrg.

Übersicht

Herpes zoster

Ätiologie, Epidemiologie

Das Varizella Zoster-Virus (VZV) weist zahlreiche Gemeinsamkeiten mit dem Herpes simplex-Virus (HSV) auf. Beide Viren sind elektronenmikroskopisch kaum zu unterscheiden und auch hinsichtlich ihres Verhaltens als Krankheitserreger bestehen Parallelen. Nach der Erstinfektion persistieren die Viren in sensorischen Ganglien und während dieser Latenzphase können sie reaktiviert werden. In diesem Punkt besteht aber auch ein wichtiger Unterschied: Während die Häufigkeit der Rezidive bei einer Herpesinfektion im Laufe des Lebens abnimmt, ist ein höheres Lebensalter der wichtigste Risikofaktor für eine Reaktivierung des VZV und die Entwicklung eines Zosters.

Bis zum 50. Lebensjahr liegt die Inzidenz des Zosters bei etwa zwei bis drei Fällen im Jahr pro 1.000 Personen; zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr ist die Inzidenz zwei- bis dreimal so hoch. Statistisch gesehen hat jeder zweite Mensch, der das 85. Lebensjahr erreicht, während seines Lebens eine Reaktivierung des „Windpockenvirus“ in Form eines Zosters erfahren. Neben dem fortgeschrittenen Lebensalter erhöhen Krankheiten, die mit einer Immunsuppression einhergehen, das Risiko für einen Zoster. Jeder fünfte HIV-Patient erleidet innerhalb von 12 Jahren nach Serokonversion eine Reaktivierung des Varizella Zoster-Virus. Da die Lebenserwartung der Menschen kontinuierlich steigt und auch Patienten mit Immunsuppression häufiger werden, kann eine Zunahme des Zosters festgestellt werden. Für den praktisch tätigen Arzt stellt sich somit immer öfter die Frage, ob und wie die Erkrankung behandelt werden soll.

Klinisches Bild

Ein Zoster beginnt bei immunkompetenten Personen typischerweise im Thorax- oder Kopfbereich mit einem einseitigen Erythem, das auf ein bis drei Dermatome begrenzt ist. Bereits einige Tage zuvor können Allgemeinsymptome wie Müdigkeit oder leichtes Fieber bestehen; die Patienten spüren Parästhesien und Schmerzen unterschiedlicher Intensität in dem betroffenen Bereich. Es bilden sich

innerhalb von 12 bis 24 Stunden nach der Rötung gruppiert stehende Bläschen, die als Ausdruck der Virusreplikation über ein bis fünf Tage neu auftreten können. Die Hautveränderungen sind normalerweise nach etwa zwei bis vier Wochen abgeheilt; Pigmentierungsstörungen, Narben und Schmerzen können persistieren. Disseminierte Verläufe sind selten (ca. 1 bis 2%), eine Beteiligung innerer Organe (Lunge, ZNS!) ist möglich. Ein schwerwiegender Verlauf besteht vor allem, wenn beim „Zoster ophthalmicus“ der erste Ast des Trigeminus befallen ist. Die ophthal-

mologischen Komplikationen manifestieren sich meist als Konjunktivitis, aber auch als Uveitis, Skleritis oder Keratitis. Bei immunsupprimierten Patienten kommt es nicht selten zu chronischen Verläufen, die über Monate mit immer neuer Bläschenbildung anhalten können. Sekundäre bakterielle Infektionen sind möglich.

Die häufigste neurologische Komplikation der Erkrankung ist die postzosterische Neuropathie, die sich durch chronische Schmerzen für mehr als vier Wochen im Bereich der Hautläsionen äußert. Die Häufigkeit dieser

Inhalt

3/2003

Übersicht

- Herpes zoster Seite 17 – 18
- Postzosterische Neuralgie Seite 18 – 19

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (51)

- Endokarditis Seite 19

Neueinführungen

- Brivudin Seite 19 – 20

Pneumonie

- Makrolide bei bakteriämischen Infektionen Seite 20
- G-CSF nicht wirksam Seite 20 – 21

Zystitis

- Cefpodoxim versus Co-trimoxazol Seite 21

Arteriosklerose und Infektionserreger

- Azithromycin nicht effektiv bei Koronarsyndrom Seite 21
- Influenzavakzination protektiv? Seite 21 – 22

Resistenz

- Zunehmende Probleme bei gramnegativen Erregern Seite 22
- Irrationaler Ciprofloxacin-Einsatz Seite 22

Leserbrief

Seite 22 – 23

Aminoglykoside

- Pharmakokinetisches Drugmonitoring sinnvoll? Seite 23

Interaktionen

- Telithromycin vermehrt betroffen Seite 23 – 24

Schmerzen ist eindeutig altersabhängig. Sie treten nur bei einem Viertel der 55-jährigen, aber bei drei Viertel der über 70-jährigen Patienten auf. Sie kommt bei Frauen häufiger vor als bei Männern und betrifft relativ oft Patienten mit Zoster ophthalmicus. Eine Immunsuppression scheint dagegen kein unabhängiger Risikofaktor für chronische Zoster-schmerzen zu sein.

Therapie

Zoster ist eine selbstlimitierende Erkrankung. Bei jüngeren Menschen ohne Risikofaktoren verläuft die Krankheit auch unbehandelt ohne Folgen. Durch eine spezifische antivirale Therapie lässt sich jedoch der Verlauf verkürzen, wie mehrere kontrollierte Studien gezeigt haben. Eine Therapie mit Virustatika ist von besonderer Bedeutung, wenn ein komplizierter Verlauf erwartet werden muss und ist daher in den folgenden Situationen angezeigt:

1. Zoster bei Patienten ab dem 50. Lebensjahr (jede Lokalisation)
2. Zoster im Kopf- oder Halsbereich (jedes Alter)
3. Zoster am Stamm und an den Extremitäten mit schwerem Verlauf (häorrhagische Läsionen, mehr als ein Segment befallen u. a.)
4. Zoster bei immundefizienten Patienten
5. Zoster bei Patienten mit schwerer Dermatitis atopica und ausgedehnten Ekzemen

Zur oralen Therapie kommen die vier in der Tabelle genannten antiviralen Substanzen in Frage. Es handelt sich um Nucleosid-Analoga, die nach intrazellulärer Aktivierung zu den entsprechenden Triphosphaten eine Hemmung der viralen Replikation bewirken. In allen Fällen ist es entscheidend, mit der Therapie rechtzeitig – d. h. innerhalb von 48 bis maximal 72 Stunden nach Auftreten der Hautveränderungen – zu beginnen. Nur bei Patienten mit Immunsuppression, bei Beteiligung innerer Organe und bei persistierendem Zoster ophthalmicus oder oticus ist auch noch ein späterer Therapiebeginn sinnvoll.

Präparat	Dosierung
Aciclovir (ZOVIRAX u.a.)	5 x 800 mg
Valaciclovir (VALTREX)	3 x 1000 mg
Famciclovir (FAMVIR)	3 x 250 mg
Brivudin (ZOSTEX)	1 x 125 mg

Hinweis: Ausführliche Beschreibungen dieser Virustatika finden Sie auf der Internetseite der Zeitschrift für Chemotherapie unter www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen. **Aciclovir** war das erste antiviral wirksame Chemotherapeutikum, das breit bei Infektionen durch Herpesviren angewandt wurde und es ist nach wie vor eine Standardsubstanz zur Behandlung von Herpes simplex- und Varizella-Zoster-Infektionen. Pharmakokinetische Nachteile von Aciclovir sind die geringe und variable Bioverfügbarkeit von etwa 20% und die kurze Halbwertszeit, die eine hohe Dosierung von fünfmal täglich 800 mg erforderlich macht. Die in der Tabelle genannten Alternativen

weisen bei der oralen Therapie gewisse Verbesserungen auf; falls jedoch eine intravenöse Behandlung notwendig ist – z. B. bei immunsupprimierten Patienten – ist Aciclovir das einzige Virustatikum, das zur Infusion zur Verfügung steht.

Durch Veresterung mit der Aminosäure Valin wurde mit **Valaciclovir** ein deutlich besser resorbierbares Prodrug von Aciclovir hergestellt, das wegen der günstigeren Bioverfügbarkeit nur dreimal am Tag genommen werden muss. Bei der Resorption wird Aciclovir freigesetzt und die Ausgangssubstanz Valaciclovir ist im Plasma nur in geringen Konzentrationen nachweisbar.

Auch **Famciclovir** ist ein Prodrug. Nach Abspaltung von Estergruppen und einem oxidativen Stoffwechselschritt entsteht der eigentliche Wirkstoff Penciclovir. Das biologisch aktive Penciclovir-Triphosphat weist eine deutlich längere intrazelluläre Weildauer als Aciclovir-Triphosphat auf; es werden niedrigere Dosierungen verabreicht.

Die höchste antivirale Aktivität in vitro besitzt **Brivudin**. Das Nucleosid wird nur einmal täglich eingenommen. Dies ist als vorteilhaft anzusehen, da die Einmal-tägliche Gabe die Behandlung vereinfacht und zu einer besseren Patienten-Compliance führt.

Aus britischer Sicht werden die kürzlich publizierten Richtlinien der „Deutschen Dermatologischen Gesellschaft“ zur Therapie des Zosters, die im Gegensatz zu den anglo-amerikanischen Empfehlungen die Behandlung mit Brivudin einschließen, kommentiert. Es wird darauf hingewiesen, dass mit dieser Substanz bei gleichzeitiger Gabe von 5-Fluoruracil (RIBOFLUOR u.a.) ein erhöhtes Risiko für toxische Wirkungen verbunden ist (siehe Beitrag in dieser Ausgabe der ZCT); des Weiteren wird angemerkt, dass die in Posterbeiträgen berichteten Vorteile des Brivudin hinsichtlich einer Reduktion des Risikos für die postzosterische Neuralgie bisher nicht im Detail publiziert wurden.^{1,2}

Unerwünschte Wirkungen, Risiken

Abgesehen von den Risiken bei gleichzeitiger Gabe von Fluoruracil, sind Art und Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen unter Brivudin ähnlich wie unter den anderen Nucleosiden. Im Vordergrund stehen bei allen Präparaten Übelkeit und andere gastrointestinale Symptome. Gelegentlich werden neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, aber auch Halluzinationen beobachtet. Mit Ausnahme von Brivudin ist die Elimination der in Frage kommenden Virustatika von der Nierenfunktion abhängig. Bei einer Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit Aciclovir, Valaciclovir oder Famciclovir muss die Dosierung reduziert werden, da sonst vermehrt neurologische und andere unerwünschte Wirkungen auftreten können.

Therapie während der Schwangerschaft

Im Gegensatz zu den Varizellen stellt ein Zoster während der Schwangerschaft offenbar kein Risiko für das Ungeborene dar. Die antivirale Therapie sollte sich während der

Schwangerschaft nach Möglichkeit auf allgemeine lokale und symptomatische Maßnahmen beschränken; die topische Verabreichung von Aciclovir oder anderen Virustatika ist jedoch nicht sinnvoll. Zu den möglichen Risiken einer parenteralen Behandlung mit Aciclovir während der Frühschwangerschaft liegen nach wie vor unzureichende Daten vor. In Tierexperimenten wurde eine dosisabhängige, teratogene Wirkung von Aciclovir bei parenteraler Gabe gezeigt. Beim Menschen wurden pränataltoxische Wirkungen nicht beobachtet, doch beziehen sich die bisher publizierten Erfahrungen ganz überwiegend auf Fälle, bei denen Frauen Aciclovir in niedrigerer Dosierung oral eingenommen haben. Diese Erfahrungen erlauben daher keinen Rückschluss auf ein mögliches Risiko unter anderen Bedingungen, etwa bei einer intravenösen Behandlung im ersten Trimenon.

ZUSAMMENFASSUNG: Das Risiko, an einem Herpes zoster zu erkranken, nimmt mit dem Alter zu. Zur Therapie des Herpes zoster stehen mehrere spezifisch wirksame antivirale Chemotherapeutika zur Verfügung. Während in der Regel die orale Therapie mit Aciclovir (ZOVIRAX u.a.), Valaciclovir (VALTREX), Famciclovir (FAMVIR) oder Brivudin (ZOSTEX) ausreichend ist, kann bei Komplikationen die intravenöse Gabe von Aciclovir notwendig sein. Alle Therapeutika sind als insgesamt gut verträglich anzusehen, bei Brivudin besteht eine strenge Kontraindikation für die zeitnahe oder gleichzeitige Behandlung mit Fluoruracil (RIBOFLUOR u.a.). Die spezifische, antivirale Therapie gilt bei jedem Patienten ab einem Lebensalter von 50 Jahren sowie bei schweren Verläufen als indiziert. Wichtige Voraussetzung für eine rationale Therapie ist ein rechtzeitiger Beginn der Behandlung. Auch bei optimaler Therapie kann es zur postzosterischen Neuralgie kommen.

1. GROSS et al.
J Clin Virol 2003; 26: 277-289
2. BREUER, J.
J Clin Virol 2003; 26: 291-293

Therapie der postzosterischen Neuralgie

Neben der Linderung der akuten Symptome verfolgt die Behandlung des Zosters vor allem das Ziel, eine postzosterische Neuralgie zu verhindern oder zumindest die Schmerzen zu reduzieren. Zahlreiche kontrollierte Studien sind zu dieser Fragestellung durchgeführt worden. Die Ergebnisse sind zwar teilweise widersprüchlich, insgesamt muss aber festgestellt werden, dass unter günstigen Bedingungen die spezifische antivirale Therapie Häufigkeit und Ausmaß der postzosterischen Neuralgie günstig beeinflussen kann. Dies gilt jedoch nicht für alle Patienten: Fast jeder fünfte Patient über 50 Jahre, der innerhalb von 72 Stunden nach Beginn der Symptomatik mit Famciclovir (FAMVIR) oder Valaciclovir

vir (VALTRES) behandelt wurde, klagt noch nach sechs Monaten über Schmerzen.¹

Es gibt mehrere therapeutische Ansätze zur Behandlung der postzosterischen Neuralgie, deren Wirksamkeit in klinischen Vergleichsstudien nachgewiesen wurde. Neben der lokalen Behandlung mit Lokalanästhetika (z. B. Lidocain [diverse Handelsnamen]), können übliche Analgetika wie Paracetamol (diverse Handelsnamen), aber auch Opioide wie Codein (diverse Handelsnamen), Tramadol (TRAMAL u.a.) oder Morphin (diverse Handelsnamen) in einer abgestuften Strategie verordnet werden. Bei ausgeprägten Neuralgien sind auch Antidepressiva wie Amitriptylin (diverse Handelsnamen) und Antiepileptika wie Carbamazepin (diverse Handelsnamen) oder Gabapentin (NEURONTIN) nachweislich wirksam. Die hoch dosierte Verabreichung von Glukokortikoiden kann zwar bei Erwachsenen die Dauer des akuten Zoster Schmerzes verkürzen, sie bringt aber keinen therapeutischen Zugewinn hinsichtlich der postzosterischen Neuralgie.

Nur wenige Studien liegen vor, in denen die verschiedenen möglichen Therapeutika direkt miteinander verglichen wurden. Die publizierten Daten deuten aber darauf hin, dass es durchaus Patienten gibt, deren Schmerzen auf eine der genannten Substanzklassen ansprechen, während Arzneimittel aus einer anderen Gruppe keine Wirkung hatten. In einer entsprechenden Studie wurde zum Beispiel die Wirksamkeit von trizyklischen Antidepressiva mit der von Opioiden und Placebo verglichen. Beide Medikamentengruppen waren Placebo überlegen, die Opioide erwiesen sich in dieser Studie als die bevorzugte Alternative.²

Jede der therapeutischen Vorgehensweisen erfordert einschlägige Erfahrung und eine individuelle Berücksichtigung der speziellen Situation des Patienten. Bestehende Krankheiten und gleichzeitig gegebene Medikamente müssen bei der Auswahl der Therapeutika ebenso beachtet werden wie etwaige Risiken durch unerwünschte Wirkungen der eingesetzten Substanzen. Eine Behandlung durch spezialisierte Ärzte in Schmerzkliniken oder entsprechenden Ambulanzen sollte daher rechtzeitig in Betracht gezogen werden.

In der Praxis wird häufig eine Kombination der zuvor genannten therapeutischen Möglichkeiten bei einer postzosterischen Neuralgie zur Anwendung kommen. Leider gibt es kaum klinische Studien, in denen die Wirksamkeit verschiedener Kombinationen vergleichend überprüft wurden. Dringend wünschenswert wäre ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge bei dieser bedeutsamen Komplikation eines Zosters. Ausgehend von genaueren Kenntnissen über die Ursachen könnte eine rationale und zielgerichtete Therapie möglich werden.

ZUSAMMENFASSUNG: Die postzosterische Neuralgie ist eine der bedeutsamsten Komplikationen eines Herpes zoster. Auch bei adäquater, spezifischer Therapie mit Virustatika tritt die Komplikation auf. Zur

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (51)

Endokarditis

Kasuistik: Eine 47-jährige Patientin kommt in die Praxis und klagt über seit mehreren Wochen bestehende Mattigkeit, Müdigkeit, Nachtschweiß, Leistungsabfall, Inappetenz und Gewichtsverlust. Anamnestisch von Bedeutung sind ein seit mehreren Jahren bekannter Mitralklappenprolaps und eine vor acht Wochen vorgenommene Zahnextraktion.

Diagnostik: Bei der körperlichen Untersuchung fällt eine Tachykardie um 110/min. auf, weiterhin wird die Milz vergrößert getastet und über dem Herzen, insbesondere über der Mitralklappe, ist ein holosystolisches Geräusch mit Ausbreitung in den Axillarbereich auskultierbar. Im Bereich von zwei Fingerendgliedern zeigen sich embolische Veränderungen der Haut. Die Körpertemperatur wird mit 38,2°C mäßig erhöht gemessen, Atemfrequenz und Blutdruck sind noch im Normbereich. Weitere Hinweise für andere Organinfektionen lassen sich nicht finden. Die Echokardiographie zeigt thrombotische Vegetationen auf den Mitralklappensegeln. Bei den Blutuntersuchungen fallen ein deutlich erhöhtes CRP mit 70 mg/dl, eine erhöhte BSG von 45 mm in der ersten Stunde sowie eine mäßige Leukozytose von 12.000 Zellen/µl und eine geringe Anämie mit einem Hb von 11,2 g/dl auf.

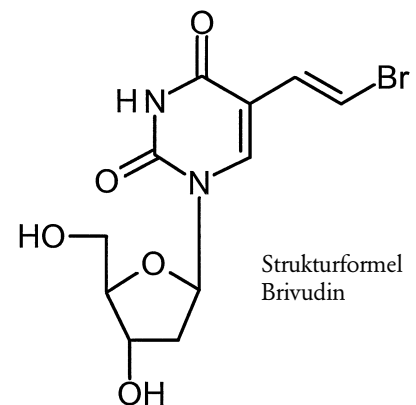
Pathogenese: Ein ausgeprägter Mitralklappenprolaps disponiert zu einer bakteriellen Endokarditis. Im Rahmen der anamnestisch geschilderten Zahnextraktion vor einigen Wochen ist es offensichtlich zu einer Bakteriämie gekommen mit Infektion der vorgeschädigten Mitralklappe. Als Erreger kommen bei einer derartigen Konstellation vorwiegend Bakterien der Mundflora wie Streptococcus viridans in Betracht.

Therapie: Wegen der Schwere des Krankheitsbildes und der offensichtlich schon abgelaufenen Mikroembolien erfolgte eine stationäre Einweisung. Dort wurde in mehreren Blutkulturen Streptococcus mitis nachgewiesen und eine intravenöse Therapie mit 20 Mill. Einheiten Penicillin G Natrium (diverse Handelsnamen) plus 3 mg/kg Gentamicin (REFOBACIN u.a.) täglich eingeleitet. Diese kombinierte Therapie wird über zwei Wochen durchgeführt, danach noch eine weitere zweiwöchige Penicillin-Monotherapie. Die Therapiekontrollen erfordern regelmäßige echokardiographische Überwachungen und auch die Bestimmungen von CRP sowie Geräuschbefund. Bei Allergie gegen Penicillin G wird Ceftriaxon (ROCEPHIN) in einer Dosis von täglich 2 g i.v. über den gleichen Zeitraum verabreicht, diese Therapieform kann prinzipiell auch ambulant vorgenommen werden. Die Patientin sollte darüber hinaus einen Endokarditisausweis mit klaren Hinweisen auf eine gezielte Antibiotikaphylaxe bei bestimmten Eingriffen erhalten.

Therapie der oft lang anhaltenden und quälenden Schmerzen kommt neben lokalen Maßnahmen der Einsatz von Opioiden, trizyklischen Antidepressiva und Antiepileptika in Frage. Die Wirksamkeit dieser therapeutischen Ansätze gegenüber Placebo ist durch mehrere klinische Studien belegt.

1. DWORKIN, R.H., SCHMADER, K.E.
Clin Inf Dis 2003; 36: 877-882
2. RAJA, S.N. et al.
Neurology 2002; 59: 1015-1021

tionsänderung von viermal täglich auf einmal täglich reduziert.



Neueinführungen

Brivudin – eine lang bekannte Substanz mit neuer Indikation

Brivudin (ZOSTEX) ist kein neues Virustatikum, aber es ist für eine neue Indikation zugelassen. Das Nucleosidanalogon wurde bereits in den siebziger Jahren in der damaligen DDR und in England synthetisiert. Während es bis zum Jahr 2000 unter dem Handelsnamen HELPIN zur Therapie von Herpes simplex-Infektionen angeboten wurde, steht es seit 2001 zur Behandlung eines Herpes zoster bei immunkompetenten Erwachsenen unter dem Handelsnamen ZOSTEX zur Verfügung. Die Empfehlung zur Häufigkeit der täglichen Einnahme wurde gleichzeitig mit der Indika-

Antivirale Wirkung

Ähnlich wie Aciclovir (ZOVIRAX u.a.) oder andere Nucleoside muss die Substanz erst zum Triphosphat umgewandelt werden, bevor es durch Hemmung der DNA-Polymerase seine Hemmwirkung gegen Herpesviren entfalten kann. Da die Phosphorylierung vor allem in virusinfizierten Zellen abläuft, werden diese Zellen bevorzugt betroffen. Im direkten Vergleich mit den anderen Virustatika, die zur Zostertherapie angeboten werden, besitzt es in vitro eine mehr als 100fach höhere antivirale Aktivität als Aciclovir oder Penciclovir/Famciclovir (FAMVIR). Bereits niedri-

ge Konzentrationen im Bereich von 0,001 mg/l reichen zur Hemmung des Varizella-Zoster-Virus aus.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Einnahme unterliegt die Substanz einem erheblichen „first-pass-Effekt“ – die Bioverfügbarkeit liegt daher nur bei etwa 30%. Eine Stunde nach Einnahme einer Dosis von 125 mg werden im Plasma mittlere Konzentrationen von etwa 1,7 mg/l gemessen – die Konzentrationen liegen also um ein Vielfaches über den in vitro erforderlichen Konzentrationen zur Hemmung der Viren. Die Resorption wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme zwar verzögert, aber insgesamt nicht beeinflusst. Der Wirkstoff wird zu >95% an Plasmaproteine gebunden, das Verteilungsvolumen wird mit 75 Litern angegeben. Brivudin wird durch das Enzym Pyrimidinphosphorylase, welches die Zuckerkomponente abspaltet, zu Bromvinyluracil (BVU), einem Metaboliten ohne virustatische Aktivität abgebaut. Nach weiteren metabolischen Schritten wird die Substanz überwiegend in metabolisierter Form im Urin ausgeschieden, die terminale Halbwertszeit wurde mit 16 Stunden berechnet. Eine Anpassung der Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Leberinsuffizienz (Child-Pugh A-B) ist nicht erforderlich.¹

Klinische Wirksamkeit

Eine siebentägige Therapie mit täglich einmal 125 mg Brivudin ist wirksam bei Herpes zoster, wenn das Präparat innerhalb von 48 (bis maximal 72) Stunden nach Beginn der Symptomatik eingenommen wird. Für Brivudin wird vom Hersteller eine überlegene klinische Wirksamkeit in Anspruch genommen, die mit der hohen antiviralen Wirkung in vitro erklärt wird. Als Kriterium wird die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum letztmaligen Auftreten neuer Bläschen herangezogen: in Vergleichsstudien mit Aciclovir war diese Zeitspanne von 18 Stunden auf etwa 13 bis 14 Stunden reduziert; darüber hinaus wird darauf hingewiesen, dass die Häufigkeit der post-zosterischen Neuralgie in einer Vergleichsstudie nach Behandlung mit Brivudin seltener war (33%), als nach Behandlung mit Aciclovir (43%). Die entsprechende Untersuchung wurde allerdings nicht als ausführliche wissenschaftliche Veröffentlichung publiziert, sondern nur in Form eines Posterbeitrags, Details sind daher nicht verfügbar. Auf die generellen Limitierungen solcher Einzelstudien wurde hingewiesen.³ Generell ist die Datenlage zu Brivudin nicht so umfangreich wie bei den anderen Virustatika, die für die Indikation „Zoster“ angeboten werden. Dieses Nucleosid ist international nicht so verbreitet wie Aciclovir, Valaciclovir oder Famciclovir.

Unerwünschte Wirkungen, Risiken

Die Daten aus klinischen Studien zeigen, dass Brivudin insgesamt gut vertragen wird. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt. Über Übelkeit

klagten etwa 2% der Patienten, Störungen des Nervensystems (Kopfschmerzen, Schwindel etc.) waren seltener.

Bei einer Behandlung mit Brivudin kann es zu ernsthaften Komplikationen kommen, wenn eine gleichzeitige oder zeitnahe Therapie mit dem Zytostatikum 5-Fluoruracil (RI-BOFLUOR u.a.) oder anderen 5-Fluoropyrimidinen erfolgt. Zwischen der Gabe dieser Medikamente muss ein zeitlicher Abstand von mindestens vier Wochen liegen, denn Brivudin hemmt das Enzym Dihydropyrimidin-dehydrogenase (= DPD), welches für den Abbau physiologischer Pyrimidine und entsprechender halbsynthetischer Derivate zuständig ist. Die ausgeprägte und nachhaltige Hemmung des Enzyms erfolgt durch den Metaboliten Bromvinyluracil (BVU) und führt zu einer Kumulation und verstärkten Toxizität von 5-Fluoruracil, die sich in erheblichen gastrointestinalen Symptomen, Neutropenie und Knochenmarkdepression äußern kann. Bei Gabe der nahe verwandten Substanz Sorivudin (in Deutschland nicht im Handel) zusammen mit 5-Fluoruracil ist es zu Todesfällen aufgrund dieser Interaktion gekommen – dies ist in diesem Zusammenhang von Interesse, da sowohl Brivudin als auch Sorivudin zum gleichen Metaboliten Bromvinyluracil (BVU) abgebaut werden.²

ZUSAMMENFASSUNG: Brivudin (ZOSTEX) weist in vitro eine hohe Aktivität gegen Herpesviren auf; die Substanz wird in ausreichendem Maße aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Ein Herpes zoster lässt sich durch die einmal tägliche orale Gabe von 125 mg behandeln. Dabei ist das Virustatikum mindestens ebenso wirksam wie Aciclovir (ZOVIRAX u.a.), Valaciclovir (VALTREX) oder Famciclovir (FAMVIR). Klinische Daten deuten sogar eine Überlegenheit im Vergleich zu den genannten Virustatika an; jedoch sind weitere Untersuchungen notwendig, um diese Ergebnisse zu verifizieren.

1. NN, Fachinfo Zostex, Berlin Chemie, März 2003
2. DIASIO, R.B.
Br J Pharmacol 1998; 46: 1-4
3. GROSS, G. et al.
J Clin Virol 2003; 26: 277-289

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

Pneumonie

Makrolidantibiotika nützlich bei bakteriämischen Pneumokokkenpneumonien?

Internationale Richtlinien empfehlen bei der empirischen Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie die Kombinationstherapie aus einem Beta-Laktam-Antibiotikum mit einem Makrolid. Der rationale Hintergrund für diese Empfehlung ist die Erweiterung des Spektrums auf atypische Erreger wie Myko-

plasmen, Chlamydien oder/und Legionellen. In einer retrospektiven Analyse von 409 Patienten mit einer bakteriämischen Pneumokokkenpneumonie in einem Universitätsklinikum in Spanien im Zeitraum von 1991 bis 2000 wurde diese Hypothese überprüft. 35 der 409 Patienten verstarben (9%), davon zehn innerhalb von zwei Tagen nach der Krankenhauseinweisung. Die Analyse zeigte, dass bei jenen Patienten, die eine Kombination aus Beta-Laktam-Antibiotika und Makrolid erhalten hatten, die Letalität im Krankenhaus signifikant niedriger lag als bei den restlichen Patienten, die nur mit einem Beta-Laktam-Antibiotikum behandelt wurden. Andere signifikante Risikofaktoren für einen letalen Verlauf waren Schock, Alter über 65 Jahre, Einsatz von anderen Antibiotika als Beta-Laktame und Makrolide sowie eine Infektion mit Penicillin- und Erythromycin-resistenten Erregern. Die Penicillin-Resistenz der isolierten Pneumokokken erreichte in der Mitte des Studienzeitraums ihren Höhepunkt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Wie schon in einigen früheren Studien gezeigt werden konnte, scheint die Kombination eines Beta-Laktam-Antibiotikums mit einem Makrolid-Antibiotikum bei bakteriämischen Pneumokokkenpneumonien zu einem besseren klinischen Ergebnis zu führen. Allerdings müssen bezüglich der vorgelegten Studie einige Probleme wie zum Beispiel die mangelnde Randomisierung bezüglich des antibiotischen Behandlungsverfahrens sowie auch die retrospektive Anlage der Studie berücksichtigt werden. Weiterhin muss bedacht werden, dass ein Drittel der Todesfälle innerhalb von 48 Stunden nach der Krankenhauseinweisung auftrat, was nicht mit dem Versagen einer antibiotischen Therapie, sondern mit der ausgeprägten Infektion bei der Aufnahme zu erklären ist. Der Effekt der Makrolide könnte neben der Erweiterung des Spektrums auch durchaus in einer bedeutsamen Immunmodulation liegen.

MARTINEZ, J. A. et al.
Clin Infect Dis 2003; 389-395

G-CSF unwirksam bei schwerer Pneumonie mit Sepsis

Neutrophile Granulozyten verfügen über eine bedeutsame Rolle in der immunologischen Abwehr des Wirtes bei der bakteriellen Pneumonie. In präklinischen tierexperimentellen Studien konnten durch die Gabe von G-CSF (Filgrastim N) als prophylaktischer Ansatz positive Effekte bezüglich des Pneumonieverlaufes beobachtet werden. In einer internationalen kontrollierten Studie wurden vom April 1996 bis zum Dezember 1998 701 erwachsene Patienten in 96 Krankenhäusern mit einer schweren Pneumonie und Sepsis entweder mit Placebo oder G-CSF behandelt. Die Patienten im G-CSF-Arm erhielten Filgrastim (NEUPOGEN) in einer Dosis von 300 µg täglich über fünf Tage. Beide Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht hin-

sichtlich der demographischen Parameter oder der verabreichten antibiotischen Therapie. Etwa ein Drittel der Patienten wiesen eine Bakteriämie auf, Pneumokokken und *Staphylococcus aureus* waren die dominierenden Erreger. Die höchsten Leukozyten-Zahlen im peripheren Blut lagen bei 19.300/ μl in der Placebogruppe und 31.000/ μl in der Filgrastim-Gruppe. Bei der Analyse der Studie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patienten-Gruppen bezüglich der 29-Tages-Letalität, der Inzidenz von Organdysfunktionen, bezüglich der Beatmungstage, der Zeitdauer bis zum Tod, der Dauer bis zur Entlassung von der Intensivstation oder der Häufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen. Auch die Analyse von Subgruppen ergab kein positives Ergebnis für die Filgrastim-behandelten Patienten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Trotz der recht günstigen tierexperimentellen Ergebnisse mit G-CSF konnte in dieser umfangreichen klinischen Studie kein Effekt von Filgrastim (NEUPOGEN) in der Behandlung der schweren Pneumonie mit Sepsis gefunden werden.

ROOT, R. K. et al.
Crit Care Med 2003; 31: 367-373

Zystitis

Cefpodoxim versus Co-trimoxazol bei unkomplizierter Zystitis

Der unkomplizierte Infekt der unteren Harnwege ist eine häufige Erkrankung bei prä- und postmenopausalen Frauen. Eine Kurzzeittherapie über drei Tage mit Co-trimoxazol (EUSAPRIM, COTRIMHEXAL FORTE u.a.) oder mit Fluorchinolonen ist der bisherige Standard. Die zunehmende Resistenz der Erreger (vorwiegend *E. coli*) gegenüber Co-trimoxazol und auch die nicht-optimale Verträglichkeit dieser Substanz erfordert alternative Therapiemöglichkeiten. Andere Substanzen wie Amoxicillin (CLAMOXYL, AMOXIHEXAL u.a.) oder ältere orale Cephalosporine sind bei dieser Indikation nur wirksam, wenn sie mindestens fünf Tage und länger eingesetzt werden. 163 Frauen mit unkomplizierter Zystitis wurden in eine multizentrische randomisierte Studie in Griechenland eingeschlossen und erhielten entweder zweimal 100 mg Cefpodoxim-Proxetil (PODOMEXEF u.a.) täglich oder zweimal täglich eine Co-trimoxazol forte Tablette über insgesamt drei Tage. 30 Patientinnen in beiden Untersuchungsgruppen mussten aus unterschiedlichen Gründen von der Endanalyse ausgeschlossen werden. Vier bis sieben Tage nach Beendigung der Behandlung waren 62 von 63 (98,4%) der Cefpodoxim-Behandelten klinisch geheilt und wiesen eine bakteriologische Eradikation auf, die entsprechende Zahl für Co-trimoxazol betrug 100% (70 von 70). Vier Wochen nach Behandlungsende betragen die entsprechenden Zahlen 87,2% für die klinische Heilung und 86% für die bakte-

riologische Eradikation in der Cefpodoxim-Gruppe; die entsprechenden Zahlen für Co-trimoxazol lagen in der gleichen Größenordnung mit 85% bzw. 84%. Die weitaus überwiegende Zahl der vor Therapiebeginn nachgewiesenen Erreger waren *E. coli* gefolgt von sehr geringen Zahlen von *Proteus mirabilis* und *Klebsiella pneumoniae*. Bei vier Patientinnen im Co-trimoxazol-Arm war der prätherapeutisch nachgewiesene Erreger resistent, weshalb diese Patientinnen aus der Studie ausgeschlossen wurden. Misserfolge wurden nur bei Patientinnen nachgewiesen, die in ihrer Krankengeschichte über drei oder mehr Zystitis-Episoden in den vorangegangenen zwölf Monaten berichtet hatten. Eine Patientin im Co-trimoxazol-Arm beendete die Therapie frühzeitig wegen gastrointestinaler Beschwerden, ansonsten wurden beide Substanzen sehr gut vertragen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser vergleichenden Studie zur Behandlung der unkomplizierten Zystitis mit einer dreitägigen Gabe von Cefpodoxim-Proxetil (PODOMEXEF u.a.) versus Co-trimoxazol (EUSAPRIM, COTRIMHEXAL FORTE u.a.) konnten gleichwertige und sehr gute Ergebnisse erreicht werden. Diese Studie zeigte darüber hinaus zum ersten Mal die Wirksamkeit eines oralen Cephalosporin-Antibiotikums in einer Kurzzeittherapie über drei Tage bei unkomplizierten unteren Harnwegsinfektionen der erwachsenen Frau.

KAVATHA, D. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 897-900

Arteriosklerose und Infektionserreger

Kurzzeitige Azithromycin-Behandlung nicht wirksam bei akutem Koronarsyndrom

Rezidivierende ischämische Episoden innerhalb von zwei bis sechs Monaten nach einem abgelaufenen akuten Myokardinfarkt oder einer instabilen Angina pectoris sind relativ häufig und treten in etwa 12 bis 20% der Patienten auf. Die Inflammation der Koronargefäße führt zu Aufbrüchen von arteriosklerotischen Plaques und sekundär zur Thrombusbildung, was möglicherweise durch eine chronische Infektion mit *Chlamydia pneumoniae* zu erklären ist. In einer multizentrischen doppelblinden randomisierten Studie an 1.439 Patienten mit instabiler Angina pectoris oder einem akuten Myokardinfarkt erhielten die Patienten entweder 500 mg Azithromycin (ZITHROMAX) am ersten Tag, gefolgt von täglich 250 mg über vier Tage, oder ein Placebo. Der Einschluss der Patienten erfolgte in sieben Zentren in Europa, Israel und den USA. Die Patienten wurden über sechs Mo-

nate beobachtet und die primären Endpunkte dieser Studie waren Tod, Rezidiv eines Myokardinfarktes oder wiederholte Ischämien mit der Notwendigkeit zur Revaskularisation. Bei der Auswertung der Studie zeigte sich, dass Azithromycin weder die individuellen Endpunkte oder irgendeinen der primären Endpunkte verminderte. Von 716 Patienten in der Azithromycingruppe verstarben 23 (3%), 17 (2%) entwickelten einen Myokardinfarkt, 65 (9%) hatten rezidivierende Ischämien und insgesamt 100 (14%) hatten eines oder mehrere dieser Endpunktereignisse. Die vergleichbaren Zahlen in der Placebogruppe ($n = 723$) waren 24 Todesfälle (4%), 22 Infarkte (3%), 59 rezidivierende Ischämien (8%) und insgesamt 106 (15%) der Patienten mit einem oder mehreren Endpunktereignissen. 62 (9%) der Azithromycinpatienten und 59 (8%) der Placebopatienten wiesen den sekundären Endpunkt (stationäre Einweisung wegen Ischämie oder myogener Herzinsuffizienz) auf. In beiden Gruppen bestanden keine Unterschiede bezüglich der eingesetzten kardial wirksamen Medikamente. Hinsichtlich der Verträglichkeit gab es keine besonderen Probleme.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser prospektiven, doppelblinden, randomisierten Studie, die nicht von dem Hersteller gesponsert worden war, ergab sich bei Patienten nach einem akuten Herzinfarkt oder einer instabilen Angina pectoris mittels einer fünftägigen Behandlung mit Azithromycin (ZITHROMAX) kein positiver Effekt dieser Therapie. Innerhalb des Zeitraums bis zu sechs Monaten nach der Behandlung bestanden keine Unterschiede bezüglich Letalität, erneutem Myokardinfarkt, rezidivierender Angina pectoris oder auch stationärer Einweisungsfrequenz zwischen beiden Behandlungsgruppen.

CERCEK, B. et al.
Lancet 2003; 361: 809-813

Influenza-Vakzination vermindert Krankenhausbehandlungen wegen arteriosklerotischer Erkrankungen

Ältere Patienten sind durch Komplikationen einer Influenza-Infektion wie Pneumonien und Verschlechterung anderer Grunderkrankungen gefährdet, was zu vermehrten Krankenhauseinweisungen und auch Todesfällen führen kann. Frühere Studien konnten schon nachweisen, dass eine Influenza-Vakzination verminderte Krankenhausaufenthalte wegen Pneumonien bewirkten und außerdem eine geringere Todesrate zu beobachten war. In einer sehr umfangreichen retrospektiven Analyse aus den USA wurde der Effekt einer Influenza-Vakzination bei Patienten mit einem Lebensalter über 65 Jahre während zwei Influenza-Perioden in den Jahren 1998 bis 2000 analysiert. Im Jahr 1998 bis 1999 wurden 140.055 Personen erfasst und im darauffolgenden Jahr 146.328. Fast 60% dieser Personen waren gegen Influenza immunisiert. Interessanterweise bestanden bei den geimpften Personen häufiger Grunderkrankungen,

als bei den nicht-vakzinierten Personen. Sie erhielten auch eine intensivere ambulante Versorgung und wurden häufiger wegen einer Pneumonie im Krankenhaus behandelt. Die exakten Daten bezüglich der Grunderkrankungen und der Entlassungsdiagnosen wurden mittels der internationalen Klassifikation von Erkrankungen computerisiert erfasst und die Studienendpunkte (Hospitalisierung wegen Pneumonie oder Influenza, akute cerebro-vaskuläre Erkrankung, kardiale Erkrankung, Todesursachen) analysiert. Es ergaben sich eindrucksvolle positive Effekte zu Gunsten der Influenza-Vakzination. Das Risiko einer Krankenhauseinweisung wegen einer kardialen Erkrankung wurde in beiden Influenzaperioden um 19% gesenkt, das Risiko bezüglich einer cerebro-vaskulären Erkrankung wurde um 16 bzw. 23% vermindert und die Notwendigkeit, wegen einer Pneumonie oder Influenza eingewiesen zu werden, wurde um 32 bzw. 29% reduziert. Noch eindrucksvoller war die Verminderung der Todesraten, die um 48% in der Saison 1998 bis 1999 gesenkt wurde und um 50% in der Saison 1999 bis 2000. Diese Ergebnisse wurden mittels Multivariationsanalyse erhalten, unter Justierung beider Patientengruppen bezüglich Basiserkrankungen, Lebensalter und anderer demographischer Faktoren.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei älteren Patienten mit einem Lebensalter über 65 Jahre senkt eine Influenza-Vakzination signifikant das Risiko einer Krankenhausbehandlung wegen einer Herzerkrankung, einer cerebro-vaskulären Erkrankung und einer Pneumonie oder Influenza. Auch das Risiko, an irgendeiner anderen Ursache zu versterben, wird eindrucksvoll vermindert. Als Erklärung verweisen die Autoren auf den Zusammenhang zwischen erhöhten inflammatorischen Stimuli und den daraus resultierenden endothelialen Schädigungen bzw. vermehrten prothrombotischen Mechanismen.

NICHOL, K. L. et al.
N Engl J Med 2003; 348: 1322-32

Resistenz

Resistenzentwicklung gegen gramnegative Bakterien auf der Intensivstation

In einer früheren Studie konnte zwischen 1990 und 1993 in den USA ein Anstieg von Cefotaxim-resistenten *K. pneumoniae* und Enterobacter sp. auf Intensivstationen gezeigt werden. In einer neueren Studie wurden im Zeitraum zwischen 1994 und 2000 erneut die Resistenzraten bei gramnegativen aeroben Bakterien auf Intensivstationen in Abhängigkeit vom Verbrauch der einzelnen antibiotischen Substanzen untersucht. An dieser Studie nahmen mehr als 40 US-Staaten teil. Es wurden 35.790 gramnegative aerobe Bakterien isoliert, am häufigsten fanden sich dabei *P. aeruginosa* (23%), gefolgt von Enterobacter

sp. (14%), *K. pneumoniae* (13,6%) und *E. coli* (11,3%). Die verbleibenden 38,1% der Isolate verteilten sich auf Acinetobacter sp., *S. marcescens*, *S. maltophilia*, *P. mirabilis*, *Citrobacter* sp., und *M. morgani*. Die getesteten antibiotischen Substanzen wurden nach ihrer generellen in-vitro-Aktivität gegen gramnegative Bakterien in drei große Gruppen unterteilt: Gruppe 1 beinhaltete die antibiotischen Substanzen, gegen die $\geq 90\%$ der Erreger empfindlich waren (Amikacin [BIKLIN u.a.]), Gruppe 2 diejenigen mit einer Empfindlichkeit zwischen 80–90% (Imipenem [ZIENAM], Tobramycin [GERNEBCIN u.a.] und Ciprofloxacin [CIPROBAY]). Die Gruppe 3 umfasste die Substanzen mit einer Empfindlichkeit $\leq 79\%$ (Cefepim [MAXIPIME], Cefotaxim [FORTUM], Gentamicin [REFOBACIN u.a.], Piperacillin/Tazobactam [TAZOBAC u.a.]).

Während die antibiotische Aktivität der meisten getesteten Substanzen im Studienzeitraum (1994–2000) in nur einem Fall um 6% (Gentamicin [REFOBACIN u.a.]) sonst zwischen 0–5% abnahm, zeigte sich bei Ciprofloxacin im jetzigen Untersuchungszeitraum eine deutliche Einbuße der Aktivität um 10% (89% im Zeitraum 1990–1993, 86% 1994 und 76% im Jahre 2000). Am ausgeprägtesten war der Rückgang der Empfindlichkeit bei den *P. aeruginosa*-Isolaten zu beobachten (89% im Zeitraum 1990–1993 und 68% im Jahre 2000). Die Abnahme der Aktivität korrelierte dabei mit einem 2,5fachen Anstieg der Chinolonmedikation in diesem Zeitraum. In der vorliegenden Studie konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Ciprofloxacin-resistenten *P. aeruginosa*-Stämme sowie die Enterobacter sp. und *K. pneumoniae*-Stämme ebenfalls hohe Resistenzraten im Sinne einer Kreuzresistenz gegen Gentamicin, Cefotaxim und Amikacin aufwiesen. Imipenem zeigte hingegen nur bei den Ciprofloxacin-resistenten *P. aeruginosa*-Stämmen mit 37,6% eine ebenfalls hohe Resistenzrate. Enterobacter sp. und *K. pneumoniae*-Stämme mit einer Ciprofloxacinresistenz wiesen in der Regel nur niedrige Kreuzresistenzen gegen Imipenem auf (3,9 bzw. 3,2%). Eine Ciprofloxacinresistenz geht unter Umständen auch mit deutlich eingeschränkten Therapiealternativen bei anderen Substanzklassen einher.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser Studie konnte im Zeitraum von 1994 bis 2000 ein deutlicher Anstieg der Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.)-Resistenz von gramnegativen aeroben Bakterien auf der Intensivstation beobachtet werden. Diese Resistenzzunahme korrelierte dabei mit einer Zunahme der Chinolonmedikation im entsprechenden Zeitraum, so dass darin ein Zusammenhang gesehen wird. Eine wohl überlegte rationale Verschreibung von Chinolonen ist deshalb notwendig, um diesen Trend aufhalten zu können.

NEUHAUSER, M.M. et al.
JAMA 2003; 289: 885-888

Pharmamarkt

Irrationaler Einsatz von Ciprofloxacin gefährdet Chinolone

Im August 2001 lief das Herstellerpatent der Firma Bayer für das Chinolonpräparat Ciprofloxacin (CIPROBAY) aus. Während in den ersten sechs Monaten des Jahres 2001 monatlich zwischen 150.000 bzw. 100.000 Packungen von oralem Ciprofloxacin verordnet wurden, stiegen die Verordnungszahlen nach Einführung der Generika in einen Bereich zwischen monatlich 350.000 und 200.000 innerhalb weniger Monate an. Besonders beunruhigend ist die Tatsache, dass bei den Ciprofloxacin-Verschreibungen für Infektionen der Atemwege in 26,6% eine Dosierung von 2x250 mg täglich verordnet wurde. Die Verschreibung des Ciprofloxacin-Originals ging erwartungsgemäß deutlich zurück, bei den Generika-Präparaten kam es zu einer fast 100%igen Zunahme.

Kommentar der Redaktion:

Ciprofloxacin ist aufgrund seines antimikrobiellen Spektrums ungeeignet für die ambulante Therapie von Atemwegsinfektionen; sinnvolle Indikationen sind sicherlich komplizierte Harnwegsinfektionen und auch bakterielle intestinale Infektionen. Der offensichtlich durch die niedrigen Kosten induzierte irrationale Einsatz dieser Substanz führt zwangsläufig zu einer Ausbreitung resistenter Erreger, was mittelfristig auch zu erheblichen Resistenzproblemen bei den neueren Präparaten wie Moxifloxacin (AVALOX), Gatifloxacin (BONOQ) sowie Levofloxacin (TAVANIC) führen wird. Es muss daher ein rationaler und zurückhaltender Einsatz von Ciprofloxacin bei geeigneten Indikationen nachdrücklich empfohlen werden, um nicht die gesamte Substanzgruppe der Chinolone zu gefährden.

Eigenrecherche

Leserbrief

Zur Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (50)

Kasuistik Vaginitis ZCT 2003; 24: 11

Ihre Aussagen bei der Kasuistik halte ich für dringend korrekturbedürftig, insbesondere in Ihrer Aussage im letzten Satz: Eine Mitbehandlung des Sexualpartners ist nicht erforderlich.

Die ärztliche Praxis, und um die handelt es sich wohl im ärztlichen Alltag, zeigt unmissverständlich, dass die Diagnostik beim Sexualpartner durchgeführt werden sollte. Sehr häufig ergibt sich dann die Notwendigkeit einer Mitbehandlung.

Die Diagnostik der bakteriellen Vaginose mittels Hinzufügen von 10%iger KOH-Lösung und mit einer Gramfärbung halte ich für

nicht ausreichend. Ich empfehle hier zusätzlich das Anlegen einer so genannten Anaerobierkultur, da ein Gardnarellainfekt lediglich ein Mitverursacher einer Vaginitis ist und meist zusammen mit Anaerobiern gefunden wird.

Es macht sicherlich Sinn, Ihre Empfehlung nicht nur hinsichtlich ihrer Wissenschaftlichkeit zu überprüfen, sondern sich tatsächlich an der ärztlichen Praxis im Alltag zu orientieren.

gez. Prof. Dr. Dr. Hartwig W. Bauer
 Facharzt für Urologie
 München

Aminoglykoside

Pharmakokinetisch gesteuerte Dosierung von Aminoglykosiden

Die Aminoglykoside haben bei der Behandlung von gramnegativen Infektionen auf Grund ihrer guten Wirksamkeit gegen *P. aeruginosa* und *Enterobacter sp.* sowie ihres synergistischen Effektes mit β -Lactam-Antibiotika über viele Jahre eine wichtige Rolle gespielt. Jedoch haben das nephro- und ototoxische Potential ihren Gebrauch stets limitiert. Die Gefahr einer Nephrotoxizität unter einer Aminoglykosidtherapie wird mit etwa 15% angegeben. Außerdem kann es zu einer Schädigung des 8. Hirnnervs kommen, die sich als Minderung des Hörvermögens (8%) oder in Störungen des Gleichgewichtsorgans (3%) manifestiert. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die einmal tägliche Gabe des Aminoglykosides im Vergleich zur früher üblichen mehrmals täglichen Gabe die klinische Wirksamkeit signifikant steigert. In einer randomisierten, prospektiven Studie in Israel sollte untersucht werden, ob eine pharmakokinetisch gesteuerte Dosierung der Aminoglykoside die Nephrotoxizität reduzieren sowie das klinische Ergebnis von Patienten mit einer gramnegativen Sepsis bessern kann. In diese Studie wurden insgesamt 81 erwachsene Patienten mit einer nachgewiesenen oder dem hochgradigen Verdacht auf eine gramnegative Sepsis eingeschlossen. Die Patienten erhielten Gentamicin (REFOBACIN) oder Amikacin (BIKLIN) je nach Entscheidung der Ärzte aufgrund klinischer Kriterien. Danach wurden sie einem der zwei Studienarme zugeordnet. In die Studiengruppe mit der pharmakokinetisch gesteuerten Therapie wurden 43 Patienten eingeschlossen. Bei diesen Patienten wurde in den ersten drei Therapietagen 1, 8 und 16 Stunden nach der Aminoglykosidgabe der Aminoglykosidspiegel im Plasma bestimmt sowie die Eliminationshalbwertszeit und die Verteilungsvolumina ermittelt. Aufgrund dieser Daten wurden die nachfolgenden Dosierungen berechnet. Im Anschluss daran erfolgte alle drei Tage die Bestimmung des Aminoglykosidspitzenpiegels. Die Zielspitzenpiegel lagen für Gentamicin bei 20 $\mu\text{g/ml}$ und bei 60 $\mu\text{g/ml}$ für Amikacin. Die Talspiegel sollten bei beiden Substanzen < 1 $\mu\text{g/ml}$ betragen. Die Kontrollgruppe mit

der konstanten einmal täglichen Aminoglykosidgabe umfasste 38 Patienten. In dieser Gruppe wurden alle zwei bis drei Tage die Talspiegel der jeweiligen Aminoglykoside gemessen, bei einem Spiegel >2 $\mu\text{g/ml}$ als Zeichen einer Akkumulation oder möglichen Nierenschädigung wurde die Dosis bzw. das Dosisintervall angepasst. Die Endpunkte dieser Studie waren die renale Toxizität, definiert als ein Anstieg des Kreatinins im Serum $\geq 25\%$ des Ausgangswertes oder ein Kreatininwert $\geq 1,4 \text{ mg/dl}$ bei normalem Ausgangswert sowie die 28-Tage-Mortalität.

Zwei Patienten (5%) der Studiengruppe verglichen mit acht Patienten (21%) der Kontrollgruppe entwickelten Zeichen einer Nephrotoxizität ($p=0,03$). In der Kontrollgruppe wiesen 20% der Patienten, die Gentamicin erhielten, und 23% der Patienten, die mit Amikacin behandelt wurden, Symptome einer Nephrotoxizität auf. Die Serumkreatininwerte schwankten dabei zwischen 1,3 und 3,0 mg/dl , eine Hämodialyse war jedoch in keinem Fall notwendig. Bei 15 Patienten (39%) der Kontrollgruppe musste die Dosis angepasst werden. Kein signifikanter Unterschied bestand in dieser Studie zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (27 vs. 22%) oder der Heilungsraten (74 vs. 68%). Die Letalität lag deutlich höher bei den Patienten, die mit Amikacin (46%) behandelt wurden, verglichen mit denen, die Gentamicin erhielten (12%). Das ließ sich jedoch mit dem deutlich höheren APACHE II Score der Patienten erklären, die Amikacin erhielten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine pharmakokinetisch gesteuerte Aminoglykosidtherapie bei Patienten mit einer gramnegativen Sepsis kann die Gefahr der Nephrotoxizität signifikant reduzieren.

BARTAL, C. et al.
 Am J Med 2003; 114: 194-198

Interaktionen

Interaktionen bei der Therapie mit Telithromycin

Telithromycin (KETEK) wird seit 2001 in Deutschland zur Therapie von bakteriellen

Infektionen der Atemwege angeboten (vgl. ZCT 2001; 22: 44-45 oder www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen). Es ist das erste verfügbare Ketolid und gehört damit zu einer neuen Substanzklasse, die sich von den Makroliden ableitet. Im Gegensatz zu den Makroliden ist das Antibiotikum auch bei multiresistenten Pneumokokken wirksam und hat daher große Aufmerksamkeit gefunden. Bei der Therapie mit Telithromycin muss beachtet werden, dass es – ähnlich wie mit Erythromycin (div. Handelsnamen) oder anderen Makroliden – zu bedeutsamen Arzneimittel-Interaktionen kommen kann.

Erhöhte Konzentrationen anderer Arzneistoffe

Telithromycin ist ein Hemmstoff der Cytochrome CYP3A4 und CYP2D6. Obwohl bei dieser relativ neuen Substanz die publizierten Daten noch spärlich sind, lassen sich doch aufgrund der vom Hersteller und von den Zulassungsbehörden veröffentlichten Informationen einige Angaben zu Medikamenten machen, die nicht zusammen mit Telithromycin gegeben werden sollen oder sogar als kontraindiziert anzusehen sind. Eine Kontraindikation besteht z.B. für die gleichzeitige Gabe von Pimozid (ORAP) oder Terfenadin (TELDANE u.a.), da aufgrund der möglichen QT-Verlängerung mit potentiell tödlich verlaufenden Tachyarrhythmien gerechnet werden muss. Auch die gleichzeitige Gabe von Mutterkorn-Alkaloiden, wie z. B. Ergotamin (ERGO SANOL u.a.), ist kontraindiziert, da es in Analogie zu den Erfahrungen mit Makroliden zum Ergotismus (= ausgeprägte Vasokonstriktion und Nekrosen der Extremitäten) kommen könnte.

Unter den Statinen ist vor allem die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin (SORTIS), Lovastatin (MEVINACOR) und Simvastatin (ZOCOR u.a.) zu vermeiden. Die Behandlung mit diesen Stoffen soll während der Anwendung von Telithromycin unterbrochen werden, um Myopathien zu vermeiden. Immerhin muss bei gleichzeitiger Gabe mit einem Anstieg der Plasmaspiegel von Simvastatin um das Fünffache gerechnet werden; die Konzentration des wirksamen Metaboliten, Simvastatinsäure, steigt sogar um das

Andere Arzneimittel (B)	Wirkung	Klinische Bedeutung
Telithromycin (A)		
Atorvastatin	↑ Spiegel von B	++
Ciclosporin	↑ Spiegel von B	++
Digoxin	↑ Spiegel von B	++
Ergot-Alkaloide	↑ Spiegel von B („Ergotismus“)	++
Lovastatin	↑ Spiegel von B	++
Midazolam	↑ Spiegel von B, ↑ sedative Wirkungen	+
Pimozid	↑ QT Intervall, ↑ Arrhythmie-Risiko	++
Rifabutin	↓ Spiegel von A	+
Rifampicin	↓ Spiegel von A	+
Simvastatin	↑ Spiegel von B	++
Tacrolimus	↑ Spiegel von B	++
Terfenadin	↑ QT Intervall; ↑ Arrhythmie-Risiko	++
Triazolam	↑ Spiegel von B, ↑ sedative Wirkungen	+

15fache an, wenn Telithromycin gegeben wird.

Bei gleichzeitiger oraler Gabe von Midazolam (DORMICUM u.a.) und Telithromycin erhöhten sich die AUC-Werte des Benzodiazepins um mehr als das Sechsfache. Die gleichzeitige Anwendung muss daher vermieden werden; ähnliche Empfehlungen gelten für die verwandten Präparate Triazolam (HALCION) und Alprazolam (TAFIL u.a.). Bei jenen Benzodiazepinen, die nicht durch CYP3A4 metabolisiert werden [z.B. Lorazepam (TAVOR u.a.)], ist dagegen eine Interaktion mit Telithromycin unwahrscheinlich.

Es wurde gezeigt, dass Telithromycin die Plasmakonzentrationen von Digoxin (LANICOR u.a.) erhöht. Obwohl bisher keine toxischen Wirkungen als Folge einer derartigen Interaktion beobachtet wurden, sollte eine Überwachung der Digoxin-Serumspiegel bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Arzneimittel erwogen werden. Dies gilt besonders in Anbetracht der geringen therapeutischen Breite des herzwirksamen Glykosids. Über einige weitere mögliche Interaktionen, die nachgewiesen wurden oder zumindest aufgrund des Hemmpotentials von CYP3A4 vermutet werden können, gibt die Tabelle Auskunft.

Erniedrigte Konzentrationen von Telithromycin

Unter gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin (RIFA u.a.) und Telithromycin waren die Spitzenkonzentration und die AUC-Werte des Ketolids um ca. 80% herabgesetzt. Angesichts der niedrigen Spiegel muss mit Wirkungsverlust des Antibiotikums und Versagen der Ketolid-Therapie gerechnet werden. Ähnliche Überlegungen gelten laut Angaben des Herstellers auch für andere CYP3A4-Induktoren wie Phenytoin (ZENTROPIL u.a.), Carbamazepin (TEGRETAL u.a.), Phenobarbital (div. Handelsnamen), aber auch Johanniskraut-Präparate. Es wird empfohlen, während und bis zu zwei Wochen nach der Behandlung mit CYP3A4-Induktoren Telithromycin nicht anzuwenden.

Klinisch relevante Interaktionen unwahrscheinlich

Die Kombination von Telithromycin mit Statinen, die nicht über CYP3A4 metabolisiert werden, wie z. B. Pravastatin (LIPREVIL u.a.), wird als unbedenklich angesehen. Ähnliches gilt für Theophyllin: Klinisch relevante Interaktionen mit Theophyllin in retardierter Form (div. Handelsnamen) wurden nicht beobachtet.

Arzneistoffe mit einer ausgeprägten Hemmwirkung auf CYP3A4 wie Itraconazol (SEMPERA u.a.) oder Ketoconazol (NIZORAL) führten zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Telithromycin, was aber nach bisherigen Kenntnissen ohne klinische Relevanz ist. H1-Antagonisten wie Ranitidin (div. Handelsnamen) oder mineralische Antazida beeinflussen die Kinetik von Telithromycin nicht. Der

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

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

Metabolismus von Levonorgestrel wird durch Telithromycin gehemmt – mit einem Wirkungsverlust von oralen Kontrazeptiva muss daher nicht gerechnet werden.

ZUSAMMENFASSUNG: Das Ketolid Telithromycin (KETEK) hemmt das Arzneimittel-metabolisierende Enzym CYP3A4 und kann dadurch zu erhöhten Plasmaspiegeln anderer Substanzen führen. Induktoren der Cytochrom-Enzyme können andererseits den Stoffwechsel von Telithromycin beschleunigen. Bei gleichzeitiger Gabe

des Ketolids zusammen mit anderen Arzneimitteln muss an die Möglichkeit klinisch relevanter Interaktionen gedacht werden.

1. Fachinformation Ketek, Aventis Pharma, Antony, Juli 2002
2. ZHANEL, G.G. et al. Drugs 2002; 62: 1771-1804

Fortlaufend aktualisierte Tabellen zur Interaktion zwischen Antiinfektiva und anderen Arzneimitteln sind über unsere Seite im Internet, www.zct-berlin.de abrufbar.

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Steinplatz 1, 10623 Berlin

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

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

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. 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 irgendeiner Sprache vervielfältigt werden. Obwohl die in dieser Publikation enthaltenen Informationen mit großer Sorgfalt zusammengestellt und auf Richtigkeit geprüft wurden, übernehmen weder die Verfasser, der Herausgeber, die Angestellten oder ihre Vertreter die Verantwortung dafür, dass die Informationen ihre Gültigkeit behalten, noch haften sie für Irrtümer, Auslassungen oder Ungenauigkeiten in dieser Publikation, die durch Fahrlässigkeiten oder andere Ursachen entstanden sind sowie für alle sich hieraus ergebenden Folgen.

Bestellschein

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

Vor- und Zuname _____

Anschrift _____

Datum und Unterschrift _____

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