

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Juli/August 2003 – 24. Jahrg.

Übersicht

Therapie der nosokomialen Pneumonie

Epidemiologie

Die nosokomiale Pneumonie ist die häufigste Todesursache unter den Krankenhausinfektionen. In der Intensivmedizin wurde die höchste Prävalenz der unteren Atemwegsinfektionen im Krankenhaus ermittelt; ihr Anteil an allen nosokomialen Infektionen liegt zwischen 50 und 65%.¹ Der wichtigste Risikofaktor für nosokomiale Pneumonien ist die maschinelle Beatmung mit endotrachealer Intubation; dabei steigt das kumulative Risiko, an einer Pneumonie zu erkranken, proportional zur Beatmungsdauer. In Deutschland treten jährlich etwa 200.000 Erkrankungsfälle an nosokomialer Pneumonie auf.² Die Sterblichkeit kann vor allem bei Patienten auf Intensivstationen bis zu 50% betragen, wobei die direkt auf die Pneumonie zurückzuführende Letalität ebenfalls bis zu 50% ansteigen kann.

Prävention

Um nosokomiale Pneumonien zu vermeiden, sollte in den jeweiligen Krankenhausbereichen ein überzeugendes Hygienekonzept vorliegen. Seit dem 1. Januar 2001 ist die fortlaufende Erfassung und Dokumentation nosokomialer Infektionen durch §23 des Infektionsschutzgesetzes (IFSG) vorgeschrieben. Die wichtigste Einzelmaßnahme zur Verhütung der nosokomialen Pneumonie ist die Händedesinfektion. Darüber hinaus werden zahlreiche weitere Maßnahmen mit unterschiedlicher Wertigkeit empfohlen (Ausbreitungskontrolle typischer exogener Erreger, Kontrolle multiresistenter Erreger über Isolierungsmaßnahmen, subglottische Sekretabsaugung, geschlossene Absaugsysteme, Hochlagerung des Patientenoberkörpers u. a.). Ein ganz wesentlicher präventiver Schritt ist die Vermeidung der Intubation zu Gunsten von nichtinvasiver Beatmung.

Diagnostik

Die klinische Diagnostik der nosokomialen Pneumonie anhand eines neuen persistierenden Infiltrats im Thorax-Röntgenbild mit zusätzlich mindestens zwei von drei weiteren

Kriterien (Leukozytose oder Leukopenie, Fieber über 38,3 °C oder Hypothermie unter 36 °C, purulentes Bronchialsekret) ist häufig mit falsch-positiven Diagnosen verbunden. Eine höhere Sensitivität und Spezifität hat der so genannte klinische pulmonale Infektionsscore (CPIS), der in einer kürzlich publizierten internationalen Konsensuskonferenz ausdrücklich empfohlen wurde.³ Neben den klinischen Parametern wird heute allgemein auch eine aussagefähige mikrobiologische Diagnostik mit mindestens semiquantitativen Techniken (Trachealaspirate, bronchoskopische Verfahren wie BAL sowie PSB) empfo-

len, um insbesondere bei spät auftretenden Beatmungspneumonien nicht nur den jeweiligen Keim, sondern auch dessen häufig problematische Resistenzsituation zu bestimmen.⁴ Antigennachweise im Urin für *S. pneumoniae* und *Legionella pneumophila* SG 1 können eine zusätzliche und nützliche diagnostische Information darstellen.

Therapie

Bei der zunächst immer empirisch einzuleitenden antibiotischen Therapie der nosokomialen Pneumonien sind einige Basisüberlegungen notwendig. Zunächst sollte

Inhalt

4/2003

Übersicht

– Nosokomiale Pneumonie

Seite 25 – 28

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (52)

– Myokarditis

Seite 27

Neueinführungen

– Peginterferon-alfa2a

Seite 28

SARS

– Therapie-Empfehlungen

Seite 28 – 29

Kongressbericht

– 13. ECCMID Glasgow

Seite 29 – 30

Akute Borreliose

– Therapiedauer?

Seite 30

Intestinale Obstruktion durch Antibiotika

– Hypertrophische Pylorusstenose durch Erythromycin?

Seite 30

– Intussuszeption durch Antibiotika?

Seite 31

Ambulant erworbene Pneumonien

– Blutkulturen sinnvoll?

Seite 31

– Betalaktamantibiotika günstiger bei Bakteriämien

Seite 31

Antiinfektiva im Internet

– Fachinformationen im Internet

Seite 32

unterschieden werden zwischen einer nosokomialen Pneumonie auf der Normalstation und einer Pneumonie auf der Intensivstation, wobei im letzteren Bereich auch die Unterscheidung zwischen nichtinvasiv beatmeten und intubierten Patienten notwendig ist. Weitere zu berücksichtigende Faktoren sind Alter über 65 Jahre, chronische Lungenvorerkrankungen, antiinfektive Vorbehandlungen, späte Manifestation der Pneumonie nach dem fünften Tag des Krankenhausaufenthaltes (nicht des Intensivstationsaufenthaltes!), die Entwicklung einer schweren respiratorischen Insuffizienz sowie ein extrapulmonales Organversagen.

Die fünf häufigsten Fragen bezüglich der Antibiotikatherapie sind die folgenden:

1. Wann sollte die Antibiotikabehandlung beginnen?
2. Welche Bedeutung haben die mikrobiologischen Ergebnisse bezüglich der Fortführung der Therapie?
3. Was ist die optimale Dosierung und Dauer der Antibiotikabehandlung?
4. Welche Erreger sollten erfasst werden?
5. Welches sind die optimalen Substanzen für die initiale empirische Therapie?

Beginn der antibiotischen Therapie

In den letzten zehn Jahren sind zahlreiche Studien erschienen, die eine erhöhte Letalität bei einer zu spät begonnenen antibiotischen Therapie demonstrieren haben. Die inadäquate initiale Therapie mit Substanzen, die nicht den verantwortlichen Erreger erfassen oder aber auf einen resistenten Erreger traf, waren ebenfalls mit einer erhöhten Letalität verbunden. Die antibiotische Therapie sollte daher unmittelbar nach Abnahme der mikrobiologischen Diagnostik mit einem die wesentlichen Erreger erfassenden Spektrum zumeist parenteral beginnen. Die zuvor erwähnten Informationen, insbesondere die Grunderkrankung des Patienten, der Zeitpunkt der Infektion und eine vorangegangene antibiotische Exposition sind die wesentlichen Parameter für eine optimale Auswahl des initialen Antibiotika-Regimes.

Bedeutung der mikrobiologischen Resultate

Die Bedeutung von bronchoskopischen Techniken zur Gewinnung mikrobiologischer Materialien ist immer noch ein kontroverses Thema, allerdings deuten die Konsensuskonferenzen der letzten Jahre zunehmend auf die positive Beurteilung dieser Verfahren hin.³ Insbesondere die Möglichkeit, auf der Basis quantitativer mikrobiologischer Ergebnisse die antibiotische Therapie gezielt zu verändern, zu justieren oder auch eine Deeskalation der empirisch eingesetzten Antibiotika vorzunehmen, werden als positive Aspekte angesehen. Da *P. aeruginosa* und *S. aureus* die führenden Erreger von Beatmungspneumonien sind, ist es zweifellos notwendig, deren Vorkommen und ihre individuelle Resistenzsituation im Einzelfall nachzuweisen.

Dosis und Dauer der Antibiotikabehandlung

Die Wirkung der verschiedenen Antibiotikaklassen wird durch unterschiedliche pharmakodynamische Parameter erzielt, was bei den Dosierungen, Dosisintervallen und auch der Dauer der antibiotischen Therapie berücksichtigt werden sollte. Zum Beispiel sollten β -Laktamantibiotika häufig oder sogar kontinuierlich verabreicht werden, um ihren zeitabhängigen bakteriziden Effekt besser auszunutzen. Aminoglykosid-Antibiotika und Fluorchinolone auf der anderen Seite haben eine konzentrationsabhängige Wirkung und sollten daher einmal täglich verabreicht werden, wie es zum Beispiel bei den Aminoglykosiden auch seit Jahren üblich ist. Moderne Erkenntnisse zu den relevanten pharmakodynamischen Parametern, wie die „Fläche unter der inhibitorischen Konzentrationskurve (AUC)“, können heute schnell kalkuliert werden; bei gramnegativen Erregern wird empfohlen, eine AUC von mindestens 125 zu erreichen, was sowohl zu günstigen klinischen Ergebnissen wie auch zur Vermeidung von Resistenzentwicklungen beiträgt.

Die Penetration in die unterschiedlichen Kompartimente der Lungen sollte ebenfalls berücksichtigt werden; zum Beispiel wird bei der Behandlung von MRSA-Pneumonien mit Vancomycin (VANCOMYCIN CP u. a.) eine kontinuierliche Infusion empfohlen mit Plateau-Serum-Vancomycinkonzentrationen zwischen 20 und 30 mg/l.

Die optimale Dauer einer antibiotischen Therapie ist bisher nicht ausreichend in kontrollierten Studien untersucht worden. In den meisten klinischen Protokollen werden zehn bis 14 Tage als optimal empfohlen, jedoch sind lange Therapiephasen über zehn Tage hinaus häufig mit der Selektion von resistenten Erregern (insbesondere bei *Pseudomonas aeruginosa*) verbunden. Ganz aktuelle, noch nicht publizierte Studien deuten darauf hin, dass eine achttägige Therapie zum Beispiel der Beatmungspneumonie nicht zu schlechteren Ergebnissen führt als eine doppelt so lange Behandlung.

Spektrum der Erreger

Bei spontan atmenden Patienten und nicht-invasiv beatmeten Patienten werden bei einer Pneumonie innerhalb der ersten vier Tage nach der Krankenhausaufnahme vorwiegend ambulant erworbene Erreger wie *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, Methicillin-sensible *S. aureus* sowie gut behandelbare Enterobakterien nachgewiesen. Allerdings muss bei Patienten mit fortgeschrittenen Grunderkrankungen oder auch vorangegangenen Antibiotikabehandlungen mit resistenteren Keimen gerechnet werden.

Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) müssen therapeutisch insbesondere bei langdauernder Intubation und vorangegangener antibiotischer Therapie berücksichtigt werden. Nosokomiale Pneumonien verursacht durch *P. aeruginosa* sind häufig bei Patienten mit fortgeschrittenen obstruktiven Lungen-

erkrankungen, Bronchiektasen, langen Intubationsperioden (über acht Tage) sowie auch wiederholter Exposition gegenüber Antibiotika. Auch *Acinetobacter baumannii* sowie *Stenotrophomonas maltophilia* sind gefürchtete, oft polyresistente gramnegative Erreger, die bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen und bei bestimmten uniformen Antibiotikabehandlungen vermehrt selektioniert werden können. Der häufige Nachweis von *Candida*-Spezies auch in hohen Keimzahlen sowohl aus der Trachea wie auch über bronchoskopische Verfahren stellt immer wieder eine therapeutische Herausforderung für den Intensivmediziner dar. In der überwiegenden Mehrzahl der Studien werden diese *Candida*-Befunde beim nichtneutropenischen Patienten als Kontamination eingestuft, eine spezifische Therapie ist nicht unbedingt notwendig und eine ungünstigere Prognose des Krankheitsverlaufs scheint ebenfalls bei einer derartigen Befundkonstellation nicht vorzuliegen.

Auswahl der initialen empirischen Therapie

Die initiale antimikrobielle Therapie muss in Unkenntnis des zu Grunde liegenden Erregers als kalkulierte Behandlung begonnen werden. Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme, Alter des Patienten, strukturelle Lungenerkrankungen sowie eine antibiotische Vorbehandlung sind die wesentlichen Faktoren für eine rationale Antibiotikaauswahl. Darüber hinaus sollte der spontan atmende Patient vom beatmeten Patienten unterschieden werden und von besonderer Bedeutung ist die lokale mikrobiologische Epidemiologie und Resistenzsituation.

Bei früher Manifestation der nosokomialen Pneumonie und nicht vorhandenen Risikofaktoren kann eine Monotherapie mit Cephalosporinen der Gruppe 2 oder 3 wie Cefuroxim (CEFUROXIM HEXAL u. a.), Cefotiam (SPIZEF), Cefotaxim (CLAFORAN) und Ceftriaxon (ROCEPHIN) eingesetzt werden, gleichwertige Alternativen sind Aminopenicilline in Kombination mit einem β -Laktamase-Inhibitor wie Ampicillin plus Sulbactam (UNACID) sowie Amoxicillin plus Clavulansäure (AUGMENTAN) und Fluorchinolone der Gruppen 3 oder 4 wie Levofloxacin (TAVANIC) oder Moxifloxacin (AVALOX). Auch ein neueres Carbapenem-Antibiotikum, das Ertapenem (INVANZ), ist für diese Indikation geeignet. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass einige dieser vorgeschlagenen Substanzen offiziell nicht für die Indikation „nosokomiale Pneumonie“ zugelassen sind.

Bei Patienten mit Risikofaktoren, einer späten Manifestation der Pneumonie sowie einer antiinfektiven Vorbehandlung, ohne Verdacht auf eine *Pseudomonas*- oder MRSA-Infektion kann durchaus auch eine Behandlung mit Acylamino-Penicillinen in Kombination mit einem β -Laktamase-Inhibitor wie zum Beispiel Piperacillin plus Tazobactam (TAZOBAC) oder plus Sulbactam (COMBACTAM) oder mit Cephalosporinen der Gruppe 3b wie Ceftazidim (FORTUM) oder

Cefepim (MAXIPIME) sowie mit Fluorchinolonen wie Levofloxacin oder Moxifloxacin oder Carbapenem-Antibiotika wie Meropenem (MERONEM) bzw. Imipenem/Cilastatin (ZIENAM) erfolgen.

Bei Beatmungspatienten nach dem fünften Tag des Krankenhausaufenthaltes mit oder ohne antiinfektiver Vorbehandlung, weiteren Risikofaktoren oder auch extrapulmonalem Organversagen ist zwingend eine Kombinationstherapie notwendig. Bei dieser Indikation werden die zuvor genannten Cephalosporine (Ceftazidim, Cefepim), Acylamino-Penicilline wie Piperacillin plus β -Laktamase-Inhibitor oder Carbapeneme (Meropenem, Imipenem) vorwiegend in Kombination mit Ciprofloxacin (CIPROBAY) oder einem Aminoglykosid wie Gentamicin (REFOBACIN u. a.), Tobramycin (GERNEBCIN), Netilmicin (CERTOMYCIN) oder Amikacin (BIKLIN) eingesetzt. Wie weit in der primären Anfangstherapie der schweren nosokomialen Pneumonie MRSA erfasst werden müssen, hängt von der lokalen Epidemiologie ab. Erst bei einer örtlichen Häufigkeit von mehr als zehn Prozent Methicillin-Resistenz unter den Staphylococcus aureus-Isolaten sollte initial in der Therapie ein Glykopeptid wie Vancomycin oder Teicoplanin (TARGOCID), ein Streptogramin (SYNERCID) oder ein Oxazolidinderivat wie Linezolid (ZYVOXID) berücksichtigt werden.

Diese Empfehlungen gelten ausschließlich für die empirische Anfangstherapie und sollten unbedingt an den klinischen Verlauf und an die Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik bei jedem Patienten individuell angepasst werden.

ZUSAMMENFASSUNG: Die nosokomiale Pneumonie ist die zweithäufigste Krankenhausinfektion und ist insbesondere auf den Intensivstationen eine kontinuierliche therapeutische Herausforderung. Bei den therapeutischen Entscheidungen sollte unbedingt unterschieden werden zwischen Infektionen beim Patienten auf der Normalstation sowie bei spontan atmenden bzw. beatmeten Patienten auf der Intensivstation. Weitere wesentliche Faktoren sind Grunderkrankungen, Zeitpunkt der Infektionsmanifestation nach der Krankenhausaufnahme, vorangegangene Antibiotikabehandlungen und Schwere des Krankheitsbildes. Insbesondere bei sich spät manifestierender Beatmungspneumonie sollte der Erreger und seine Resistenz bekannt sein. Hierzu sind quantitative diagnostische Verfahren einzusetzen. Die Auswahl der initialen Antibiotikatherapie sollte sich an den genannten Parametern abgestuft orientieren.

- VINCENT, J.-L.
Lancet 2003; 361: 2068-2077
- BODMANN, K.-F. et al.
Chemother J 2003; 12: 33-44
- HUBMAYER, R.D.
Intensive Care Med 2002; 28: 1521-1536
- MICHAUD, S. et al.
Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1320-1325

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (52)

Myokarditis

Kasuistik: Eine 52 Jahre alte Patientin kommt in die Praxis und klagt über milden Husten, Krankheitsgefühl, Schwäche und Herzpalpitationen; darüber hinaus habe sie sich in den letzten drei Tagen zweimal spontan erbrochen. Fragen nach Thoraxschmerzen, Atemnot oder Nachtschweiß werden verneint. Anamnestisch ist von Bedeutung, dass die Patientin 22 Tage zuvor im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit als Krankenschwester gegen Pocken geimpft wurde.

Diagnostik: Bei der körperlichen Untersuchung fällt sofort eine Tachykardie um 120 Herzschläge pro Minute mit Arrhythmie und geringem peripheren Pulsdefizit auf. Eine erhöhte Körpertemperatur besteht nicht, der Blutdruck liegt bei 130/85 mmHg, die weiteren Untersuchungsbefunde sind unauffällig. Im EKG wurden Vorhofflimmern und unspezifische Veränderungen der ST-Strecke sowie der T-Welle registriert. Routine-Blutuntersuchungen einschließlich TSH waren unauffällig, ebenso die CK- und Troponin-Konzentrationen; allerdings war die CK-MB-Konzentration bei dreimaliger Bestimmung mäßig erhöht. Vor der nachfolgenden echokardiographischen Untersuchung kommt es zu einer spontanen Konversion in einen Sinusrhythmus; die Ejektionsfraktion wird mit 60 % bei der echokardiographischen Untersuchung bestimmt, die Herzklappen sind normal und auffällige Wandbewegungsstörungen werden nicht gesehen.

Pathogenese: Enteroviren wie Coxsackieviren und Echoviren sind die überwiegenden Erreger der idiopathischen Myokarditis. Allerdings müssen auch bakterielle Erreger wie Streptokokken, Mykobakterien, aber auch gramnegative Erreger berücksichtigt werden; letztere sind dominierend bei der Perikarditis. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass die Schädigung des Myokards vorwiegend immunologisch vermittelt wird über monoklonale Antikörper gegen bestimmte virale oder bakterielle Proteine, die mit dem menschlichen kardialen Myosin reagieren. Ein gleichartiger Mechanismus wird auch bei der sehr seltenen Myokarditis nach Pockenimpfungen diskutiert. Diese Myokarditis wird in den USA in einer Frequenz von 1:1.700 Geimpften zurzeit beobachtet.

Therapie: Eine kausale Therapie existiert nicht. Bis zur Stabilisierung sollte körperliche Schonung eingehalten werden. Nicht empfohlen werden Kortikosteroide, Betablocker, Antikoagulanzen, nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen oder Antibiotika. Eine symptomatische Therapie sollte mit Digitalis-Glykosiden, Diuretika und Antiarrhythmika bei entsprechenden klinischen Befunden erfolgen.

- SANDIUMENGE, A. et al.
Intensive Care Med 2003; 29: 876-883

Cefepim – empfohlene Dosierung nicht ausreichend bei Pseudomonas-Infektionen

Cefepim (MAXIPIME) ist ein Cephalosporin zur parenteralen Gabe. Es besitzt ein breites antibakterielles Spektrum, das Enterobakterien, *P. aeruginosa* und Staphylokokken einschließt. Das Antibiotikum wird primär unverändert mit einer Halbwertszeit von etwa zwei Stunden über die Niere ausgeschieden, bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz kann die Halbwertszeit bis auf etwa 14 Stunden verlängert sein (vgl. ZCT 1995; 16: 28–29 oder www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen).

In-vitro-Daten zeigen, dass β -Laktamantibiotika eine zeitabhängige – und kaum konzentrationsabhängige – Bakterizidie aufweisen: die Zeitdauer, während der die Konzentration im Blut bzw. Gewebe des Patienten oberhalb der minimalen Hemmkonzentration ($T > \text{MHK}$) liegt, ist der entscheidende Wert für die therapeutische Wirksamkeit. Demzufolge wurden in den vergangenen Jahren immer häufiger Studien mit einer Dauerinfusion von β -Laktamantibiotika durchgeführt. Eine derartige Applikation kann natürlich nur erwogen werden, wenn

der Arzneistoff über mehrere Stunden bei Umgebungstemperatur in wässriger Lösung stabil ist. Diese Voraussetzung ist offenbar bei Cefepim erfüllt, wie eine aktuelle Untersuchung bestätigte, in der das Arzneimittel in einer Infusionspumpe für 24 bis 36 Stunden am Körper getragen wurde.¹

Ein anderer Aspekt, der berücksichtigt werden muss, ist die Frage nach der optimalen Dosierung bei Patienten mit unterschiedlich stark eingeschränkter Nierenfunktion. Das Ziel sollte sein, dass die minimalen Konzentrationen im Plasma unabhängig von der Nierenfunktion stets oberhalb der Hemmkonzentration der Erreger liegen. Diese Fragestellung wurde von Ärzten in Detroit und New York (USA) bearbeitet. Sie untersuchten das pharmakokinetische Verhalten von Cefepim bei insgesamt 36 Patienten mit unterschiedlich stark eingeschränkter Nierenfunktion. Die minimalen Plasmakonzentrationen unterschieden sich deutlich: sie lagen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) von >100 ml/min nur bei etwa 3 mg/l, bei geringfügig eingeschränkter Funktion (CrCl: 60 bis 100 ml/min) bei etwa 20 mg/l und bei Patienten mit einer Clearance von <60 ml/min bei etwa 14 mg/l. Während alle Patienten der ersten beiden Gruppen mit zweimal tgl. 2 g behandelt wurden, erhielten die Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von <60 ml/min nur einmal am Tag 1 bis 2 g

Cefepim. In allen Gruppen war die Variabilität der Konzentrationen bei den einzelnen Patienten erheblich.

Die gemessenen Konzentrationen wurden mit den minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von 120 P. aeruginosa-Isolaten verglichen, die in dem gleichen Krankenhaus isoliert worden waren. Die Werte schwankten zwischen 0,5 und >32 mg/l, mit einem MHK₅₀-Wert von 2 mg/l und einem MHK₉₀-Wert von >32 mg/l. Bei einem Vergleich mit den Plasmakonzentrationen wurde festgestellt, dass die geltenden Dosierungsempfehlungen für Cefepim vor allem bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl von >120 ml/min) nicht zu optimalen Plasmakonzentrationen führen, insbesondere wenn relativ unempfindliche Bakterien, wie P. aeruginosa, die Infektionserreger sind. In diesen Fällen sollte eine häufigere Infusion (dreimal täglich!) oder eine höhere Dosierung oder eine Kombinationsbehandlung erwogen werden. Als Ziel sollte immer versucht werden, die Wirkstoffkonzentrationen kontinuierlich oberhalb der minimalen Hemmkonzentrationen zu halten, um die Voraussetzungen für eine „konzentrationsabhängige Bakterizidie“ zu erfüllen.

ZUSAMMENFASSUNG: Bei einer Therapie mit β -Laktamantibiotika sollte die Konzentration im Körper des Patienten stets oberhalb der minimalen Hemmkonzentration der Erreger sein. Bei schwach empfindlichen Erregern, wie z. B. P. aeruginosa, kann die übliche Dosierungsempfehlung von zweimal täglich 2 g Cefepim (MAXIPIME) zu niedrig sein, um diese Voraussetzung zu erfüllen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion werden auch bei reduzierter Dosis höhere Konzentrationen erreicht. Die Möglichkeiten für eine kontinuierliche Dauerinfusion des Cephalosporins werden derzeit untersucht.

1. SPRAUTEN, P.F. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2003;
47: 1991-1994
2. TAM, V.H. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2003;
47: 1853-1861

Neueinführungen

Peginterferon-alfa2a – ein weiteres Interferon mit verzögerter Wirkdauer

Die Standardtherapie der Hepatitis C besteht heute in der subkutanen Verabreichung von Interferon-alpha in Kombination mit der oralen Gabe von Ribavirin (REBETOL, COPEGUS).¹ Zwei geringfügig unterschiedliche Interferon-alfa-Präparate stehen zur Verfügung: Interferon-alfa-2a (ROFERON A) und Interferon-alfa-2b (INTRON A). Die beiden rekombinanten Proteine bestehen aus 166 Aminosäuren und sind damit um eine Aminosäure – ein Methionin am N-Terminus – länger als das natürliche Protein. Um auf diesen Unterschied hinzuweisen, wird die

Schreibweise „alfa“, anstatt „alpha“ benutzt. Die beiden natürlichen, von Leukozyten produzierten Interferone -alpha-2a und -alpha-2b unterscheiden sich nur durch einen Aminosäureaustausch an Position 23 (Lysin bzw. Arginin). Da diese Stelle im Protein nicht an der Rezeptorbindung beteiligt ist, wird sie als unwesentlich für die Wirkung angesehen.²

Struktur, Pharmakokinetik

Da die alpha-Interferone bereits bei der tubulären Rückresorption rasch proteolytisch abgebaut werden, besitzen sie nur eine kurze Wirkdauer. Daher wurden Derivate entwickelt, die durch Kopplung der Proteine an Polyethylenglykol (PEG) eine längere Verweildauer im Organismus aufweisen. Zwei dieser pegylierten Interferone sind im Handel. Das pegylierte Interferon-alfa2b (PEGINTRON) wurde in der „Zeitschrift für Chemotherapie“ bereits früher vorgestellt (ZCT 2001; 22:19-20 oder unter www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen), mittlerweile ist unter dem Handelsnamen PEGASYS auch pegyliertes Interferon-alfa2a im Handel. Trotz großer Ähnlichkeit der beiden Arzneistoffe gibt es im Polyethylenglykol-(PEG)-Anteil gewisse Unterschiede: Interferon-alfa2a wurde mit einem 40 kDa verzweigt-kettigen PEG-Molekül kovalent gebunden, Interferon-alfa2b mit einem 12 kDa linear aufgebauten PEG-Molekül konjugiert. Über mögliche therapeutisch relevante Unterschiede zwischen diesen beiden pegylierten Formen lässt sich derzeit keine Aussage machen – direkt vergleichende Studien liegen nicht vor.

Die pharmakokinetischen Unterschiede zwischen dem natürlichen und dem pegylierten Protein sind gut belegt. Nach subkutaner Injektion von 180 µg Peginterferon-alfa2a wird die Substanz fast vollständig und anhaltend resorbiert, wobei im Serum nach 72 bis 96 Stunden Höchstkonzentrationen nachweisbar sind. Die Metabolisierung ist nicht völlig geklärt. Die Clearance des pegylierten Moleküls ist etwa um den Faktor 100 geringer als die des nativen Interferon-alfa2a. Die terminale Halbwertszeit liegt bei 60 bis 80 Stunden gegenüber 3 bis 4 Stunden des nichtpegylierten Proteins.³

Klinische Studien

In einer Vergleichsstudie bei Patienten mit Hepatitis C wurde die pegylierte Form (einmal pro Woche 180 µg) mit der konventionellen Form des Interferon-alfa-2a (initial 6, dann 3 Mio. Einheiten dreimal pro Woche) verglichen. Unter diesen Bedingungen war das pegylierte Interferon signifikant wirksamer.⁴ In einer weiteren randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass auch bei Patienten mit Leberzirrhose die Therapie mit 180 µg des Arzneistoffs einmal pro Woche wirksam und dem unveränderten Interferon überlegen ist.⁵ Bei Gabe der Kombination aus Peginterferon-alfa2a plus Ribavirin konnte bei 56% der Patienten am Ende der Nachbeobachtungszeit ein dauerhaftes virologisches Ansprechen festgestellt werden, d. h., es wurde keine HCV-

spezifische RNS mehr nachgewiesen. Der entsprechende Wert lag in dieser Vergleichsstudie bei 44 % für die Kombination aus Standardinterferon und Ribavirin und bei nur 29 % bei Gabe des pegylierten Interferons als Monotherapie.⁶

Unerwünschte Wirkungen

Auch die pegylierten Interferone führen sehr häufig zu unerwünschten Wirkungen, die oftmals einen Therapieabbruch erforderlich machen. Im Vordergrund stehen allgemeine Störungen, wie Müdigkeit, Fieber, und Reaktionen an der Injektionsstelle. Die Patienten sind durch Übelkeit, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust beeinträchtigt. Ferner können auftreten: Muskel- und Gelenkschmerzen, Pruritus, trockene Haut, Haarausfall und andere Symptome. Besonders schwerwiegend sind Blutbildveränderungen und psychiatrische Nebenwirkungen, wie Depressionen. Häufigkeit und Schweregrad der unerwünschten Wirkungen waren in klinischen Studien etwa mit denen bei Behandlung mit konventionellen Interferonen vergleichbar.

ZUSAMMENFASSUNG: Mit PEGASYS steht neben PEGINTRON ein weiteres pegyliertes Interferon-alfa2 zur Behandlung der Hepatitis C zur Verfügung; beide bieten den Vorteil einer längeren Verweildauer im Organismus. Daher müssen die derivatisierten Interferone nur einmal pro Woche injiziert werden, während die nicht pegylierten Interferone dreimal pro Woche gegeben werden müssen. In klinischen Studien zeigten beide Präparate eine vergleichbare Wirksamkeit wie die nicht pegylierten Interferone. Auch die vielfältigen unerwünschten Wirkungen waren ähnlich.

1. KEATING, G.M., CURRAN, M.P.
Drugs 2003; 63: 701-730
2. NN, 1999, Gentechnik, Biotechnik, Lehrbuch und Kompendium für Studium und Praxis, WVG, Dingermann, T., Zündorf, I., Hrg., S. 430-437
3. Fachinfo Pegasys, Roche, UK, 2003 (auch unter www.fachinfo.de)
4. ZEUZEM, S. et al.
N Engl J Med 2000; 343: 1666-1672
5. HEATHCOTE, E. J. et al.
N Engl J Med 2000; 343: 1673-1680
6. FRIED, M.W. et al.
N Engl J Med 2002; 347: 975-982

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

SARS

SARS – Therapie-Empfehlungen

Vom 1. November 2002 bis zum 28. Mai 2003 wurden insgesamt 8.240 SARS-Erkrankungen von der WHO aus 28 Ländern berichtet.

Insgesamt 745 Patienten (9,0 %) sind an dieser Coronavirus-Infektion verstorben. Ein höheres Lebensalter über 60 Jahre, schwere Grunderkrankungen und auch Diabetes mellitus sind ungünstige Risikofaktoren und können die Letalität auf über 40 % anheben. Auch wenn der epidemische Ausbruch dieser Erkrankung sich langsam dem Ende nähert, sollten bei entsprechendem Verdacht intensive Isolierungsmaßnahmen vorgenommen werden. Es gibt zwar gegen den zweifelsfrei nachgewiesenen Erreger von SARS, einem neuartigen Coronavirus, zur Zeit keine kausale Therapie, dennoch haben Ärzte aus Hongkong auf Grund ihrer therapeutischen Erfahrungen [Behandlungsempfehlungen](#) publiziert. Es muss betont werden, dass diese Empfehlungen aus einer unkontrollierten Studie an 31 Patienten mit einer sehr wahrscheinlichen SARS-Erkrankung stammen. Diese 31 Patienten wurden zwischen dem 9. und 29. März 2003 in einem Krankenhaus in Hongkong auf der Basis eines dem Verlauf angepassten Standardtherapie-Regimes behandelt. Alle 31 erwachsenen Patienten erhielten 500 mg Levofloxacin (TAVANIC) einmal täglich intravenös oder oral; alternativ wurden bei Schwangerschaft oder Verdacht auf Tuberkulose Clarithromycin (KLACID) zweimal 500 mg täglich oral plus Co-Amoxiclav (AUGMENTAN) 375 mg dreimal täglich verabreicht. Eine Kombination aus Ribavirin (REBETOL, VIRAZOLE) und Methylprednisolon (diverse Handelspräparate) wurde gegeben, falls es zu einer Ausbreitung oder bilateralen radiologischen Thoraxinfiltration kam, bei persistierendem radiologischen Lungeninfiltrat oder anhaltendem hohen Fieber über zwei Tage, bei einer Sauerstoffsättigung unter 95 % unter Luftatmung oder bei anderen klinischen, radiologischen oder laborchemischen Parametern mit Verschlechterungstendenz. Die Ribavirinbehandlung wurde über insgesamt zehn bis 14 Tage vorgenommen in einer Dosis von täglich dreimal 400 mg intravenös über drei Tage, danach 1.200 mg Ribavirin zweimal täglich oral. Das Kortikosteroid-Regime über 21 Tage bestand aus Methylprednisolon (URBASON u. a.) in einer Dosis von 1 mg/kg alle acht Stunden täglich für fünf Tage, dann erfolgte eine langsame Reduktion der Dosis (zunächst alle fünf Tage, später alle drei Tage). Bei erheblicher Verschlechterung wurde auch eine gepulste Methylprednisolon-Therapie mit zweimal 500 mg täglich über zwei Tage verabreicht. Eine [Beatmung](#) wurde entweder als nicht-invasive Maskenbeatmung oder auch als mechanische Beatmung mittels Intubation bei einer Sauerstoffsättigung unter 96 % während einer Sauerstoffatmung von mindestens sechs Liter pro Minute für notwendig gehalten. Alle 31 Patienten in einem mittleren Lebensalter von 39,6 Jahren überlebten, wobei 30 der 31 Patienten eine Kombinationsbehandlung benötigten. Vier Patienten wurden kurzzeitig nichtinvasiv beatmet, kein Patient musste intubiert werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei der hier vorgeschlagenen Therapie von SARS kann es sich nur um eine empirische Empfehlung handeln, da keine kontrollierte Studie vorlag. Wie weit diese Behandlungsvorschläge auch bei Patienten mit vermehrten Risikofaktoren effektiv sind, muss in weiteren, möglichst kontrollierten Studien analysiert werden.

SO, L.K.-Y. et al.
Lancet 2003; 361: 1615-1617

Kongressbericht

13. ECCMID, Glasgow 10.–13. Mai 2003

Dieser führende europäische Kongress auf dem Gebiet der klinischen Mikrobiologie und Infektionskrankheiten litt wie auch andere nationale und internationale Kongresse unter den erheblichen wirtschaftlichen Problemen, die zur Zeit auch die forschende pharmazeutische Industrie in Mitleidenschaft gezogen hat. Ausstellungsfläche und auch Teilnehmerzahl mit 4.000 Ärztinnen und Ärzten waren deutlich geringer als bei den vorangegangenen Kongressen.

Eine [holländische Arbeitsgruppe in Utrecht](#) beschäftigte sich mit dem viel diskutierten Aspekt des zyklischen Einsatzes von Antibiotika in einer chirurgischen Intensivstation. Zwischen Februar 2001 und Oktober 2002 wurden rotierende Antibiotikaprotokolle über jeweils vier Monate mit insgesamt fünf Perioden auf dieser Station eingesetzt. In dem ersten Zyklus war Levofloxacin (TAVANIC) das empirische Antibiotikum der Wahl, gefolgt von Cefpirom (CEFROM in Österreich), in der dritten Periode wurde wiederum Levofloxacin verwandt und dieses in der vierten Periode durch Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) ersetzt. In dem fünften und letzten Zyklus verordneten die Ärzte die Antibiotika entsprechend der Krankenhausrichtlinien, ohne eine bestimmte Substanz zu bevorzugen. Mikrobiologische Kontrollen der wichtigsten Untersuchungsmaterialien erfolgten zum Zeitpunkt der Aufnahme, während des Intensivstationaufenthaltes und vor der Verlegung. 420 Patienten wurden in diesem Zeitraum auf der Intensivstation behandelt, woraus insgesamt 3.655 Erregernachweise resultierten. In der Periode 1 kam es zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Resistenz gegenüber Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) sowie zu einer Abnahme der Piperacillin/Tazobactam-Resistenz. Während des zweiten Zyklus erfolgte ein umgekehrter Trend, der wiederum im dritten Zyklus nach der Wiedereinführung von Levofloxacin sich umkehrte. Im vierten Zyklus mit Piperacillin/Tazobactam ergab sich wiederum eine Resistenzsteigerung gegenüber allen verordneten Studienantibiotika. Interessanterweise kam es zu einem Rückgang der Resistenz in der fünften Periode, indem kein Antibiotikum dominierend eingesetzt wurde. Die Autoren folgern, dass

ein deutlicher Zusammenhang der Resistenz zu den vorwiegend benutzten Antibiotikagruppen nachgewiesen werden konnte. Allerdings ließen sich keine eindeutigen Vorteile bezüglich der längerfristigen Resistenzentwicklung durch den zyklischen Antibiotikaeinsatz erkennen.

[Belgische Mikrobiologen](#) berichteten über das ESAC-System, welches ein europäisches Überwachungssystem bezüglich des Antibiotikaverbrauchs in den einzelnen europäischen Ländern darstellt. Dieser erste Bericht vermittelte vorwiegend retrospektiv erhobene Daten aus den Jahren 1997 bis 2001 von sowohl ambulant wie auch im Krankenhaus behandelten Patienten in insgesamt 25 Ländern. Als Definition wurde der Verbrauch angegeben als DDD/1.000 Einwohner pro Tag (DID). Die Ergebnisse waren erstaunlich. Im Jahre 2001 bewegte sich der Antibiotikaverbrauch im Extrem zwischen 10 DID in den Niederlanden und 32,9 DID in Frankreich. Andere Länder mit hohem Antibiotikaverbrauch über mindestens 24 DID waren Griechenland, Italien, Luxemburg, Polen und Belgien. Während der Beobachtungsperiode von 1997 bis 2001 kam es zu einem deutlichen Anstieg des Verbrauchs in Griechenland und Polen, hingegen zu einem verminderten Einsatz in Belgien und Estland. Ausgeprägte saisonale Veränderungen des Antibiotikaverbrauchs wurden in Belgien, Griechenland, Polen und Slowenien registriert. Bezüglich der unterschiedlichen Antibiotikagruppen ergab sich im Jahr 2001 ein Verbrauch von Penicillinen in 45 %, Cephalosporinen in 11 %, Tetrazyklinen in 10 %, Makroliden in 15 % und Chinolonen in 7 %. Eine genauere Analyse zeigte, dass in der Gruppe der Penicilline in 10 % Schmalspektrum-Penicilline, in 45 % Ampicillin/Amoxicillin und in 32 % die Kombination von Amoxicillin mit Clavulansäure (AUGMENTAN) eingesetzt worden waren. Insgesamt waren die skandinavischen Länder gekennzeichnet durch einen niedrigen Antibiotikaverbrauch und durch den Einsatz von Schmalspektrum-Penicillinen und Tetrazyklinen, während die südeuropäischen Länder einen hohen Antibiotikaverbrauch aufwiesen und vorwiegend Breitspektrumsubstanzen wie Cephalosporine, Makrolide und Fluorchinolone einsetzten. Die Erklärung für diese so unterschiedliche Antibiotikapolitik ist schwierig und soll durch weitere prospektive Daten geklärt werden.

Eine [englische Arbeitsgruppe](#) berichtete über eine globale Analyse während vier Jahre bezüglich der mikrobiologischen Empfindlichkeit von Candida-Spezies gegenüber Fluconazol (DIFLUCAN). Von 1997 bis 2001 wurden in 35 Ländern mit 89 Zentren fast 80.000 Pilzisolat gesammelt. Mehr als 50.000 Candida albicans-Stämme wurden hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol untersucht, 89,4 % waren sensibel. Die höchste Resistenzquote gegenüber C. albicans wurde mit 8,6 % bei 512 Isolaten in Ecuador gefunden. Während des Beobachtungszeitraumes kam es zu einer prozentualen Abnahme von C. albicans-Isolaten von 69,7 % im Jahre

1997 auf 63 % im Jahre 2001; dafür wurde ein Anstieg von *C. tropicalis* und *C. parapsilosis* registriert. Die Gesamtempfindlichkeit aller *Candida*-Spezies (bei Ausschluss von *C. krusei*) gegenüber Fluconazol lag bei 93 %.

[Italienische Mikrobiologen](#) untersuchten die Resistenz von *Helicobacter pylori*-Isolaten bei Patienten mit einem Misserfolg der *Helicobacter*-Therapie. 66 Isolate von *H. pylori* wurden aus Biopsie-Proben isoliert, nachdem die Behandlung mit zwei bis vier der üblichen Antibiotika nicht erfolgreich war. Es ergab sich eine Resistenz gegenüber Metronidazol (CLONT u. a.) sowie Clarithromycin (BIAXIN) in 53 % bzw. 51,5 % der Isolate. Eine doppelte Resistenz gegen beide Antibiotika wurde in 27,3 % festgestellt. Über 20 % der gegenüber Clarithromycin und Metronidazol resistenten Isolate stammten von Patienten, die zuvor mit beiden Antibiotika behandelt worden waren. Günstigere Resultate ergaben sich gegenüber Amoxicillin (AMOXYPEN u. a.), Tetracyklinen (diverse Präparate) und Cefixim (CEPHORAL) welche als Alternativen für die antibiotische Behandlung der *H. pylori*-Infektion empfohlen werden.

Eigenrecherche

Pleozytose im Liquor cerebrospinalis; er wurde wegen dieser Befunde zwei Wochen mit Ceftriaxon behandelt und erholte sich vollständig. Die Patientengruppe mit der Ceftriaxon-plus-Doxycyclin-Behandlung wies signifikant mehr Unverträglichkeiten auf als die anderen beiden Gruppen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine zehntägige orale Therapie mit Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) erscheint ausreichend für die frühe unkomplizierte Borrelien-Infektion. In einem Kommentar zu dieser Publikation weist ein ausgewiesener Experte auf diesem Gebiet darauf hin, dass Patienten mit meningitischen Symptomen unbedingt eine dreiwöchige Therapie mit Ceftriaxon intravenös erhalten sollten. Weiterhin wird betont, dass nach einer Standardtherapie später auftretende Symptome wie Muskelschwächen, Krankheitsgefühl und kognitive Probleme nicht erfolgreich antibiotisch behandelt werden können.

WORMSER, G. P. et al.

Ann Intern Med 2003; 138: 697-704

STEERE A.C.

Ann Intern Med 2003; 138: 761-762

einer metabolischen Alkalose gekennzeichnet ist. Die Spontaninzidenz dieser Erkrankung liegt bei etwa 1,5 bis 4 Promille der Lebendgeborenen, als Therapie ist meist eine Pyloromyotomie erforderlich.

Derartige Fälle von Pylorusstenose wurden bereits vor fast 30 Jahren bei Neugeborenen als Folge einer Therapie mit dem Makrolid Erythromycin beschrieben. Da es sich um Kasuistiken mit einem zweifelhaften Kausalzusammenhang zwischen Medikament und Wirkung handelte, wurde diesen Veröffentlichungen aber nur geringe Aufmerksamkeit geschenkt. Neuere, umfangreiche Untersuchungen an mehreren hundert Kindern machen jedoch einen Kausalzusammenhang wahrscheinlich.

Im Februar 1999 erhielten etwa 200 Neugeborene aus einer Klinik in den USA prophylaktisch Erythromycin, da es mehrere Pertussisfälle bei Kindern gegeben hatte, die in diesem Krankenhaus zur Welt gekommen waren. Als Ausgangspunkt der Epidemie wurde ein Mitarbeiter im Krankenhaus vermutet. Einige Wochen später bemerkten die Kinderchirurgen in einer benachbarten Klinik, dass sie innerhalb von zwei Wochen insgesamt sieben Säuglinge mit Pylorusstenose operiert hatten, die alle zuvor die Keuchhusten-Prophylaxe mit Erythromycin bekommen hatten. Epidemiologen aus den CDC (Zentrale Gesundheitsbehörden der USA) berechneten ein fast siebenfach erhöhtes relatives Risiko im Vergleich zu historischen Kontrollen.¹

Da die Studie einige Mängel aufwies, die ihre Aussagekraft einschränkte, wurde eine weitere, unabhängige Untersuchung im Bundesstaat Indiana, USA, durchgeführt. Es wurden die Daten von insgesamt fast 15.000 Kindern ausgewertet, die in einem Stadtkrankenhaus zwischen 1993 und 1999 zur Welt gekommen waren. Insgesamt 43 Säuglinge (0,29%) entwickelten eine Pylorusstenose; das Risiko für diese Erkrankung war etwa zehnfach erhöht, wenn die Kinder in den ersten Wochen systemisch mit Erythromycin behandelt worden waren. Eine Behandlung mit Erythromycin-haltiger Augensalbe war dagegen nicht mit einer Risikoerhöhung verbunden. Weitere Fragen, die von den Untersuchern gestellt wurden, konnten leider aufgrund zu geringer Patientenzahlen nicht mit der gebotenen Zuverlässigkeit beantwortet werden: dazu gehört die Frage nach einem Risiko bei Anwendung von Clarithromycin oder Azithromycin oder nach einem Risiko für das Kind bei mütterlicher Einnahme des Medikamentes in den letzten Wochen der Schwangerschaft.² Eine weitere, gezielt durchgeführte Studie zur Frage, ob eine Erythromycin-Therapie während der Schwangerschaft mit Risiken für das Kind verbunden sei, konnte jedoch keine entsprechende Assoziation feststellen.³

Bisher gibt es keine Hinweise, dass die neueren Makrolide/Azalide, wie Clarithromycin oder Azithromycin, ebenfalls zu einer Pylorusstenose bei Neugeborenen führen könnten. Falls die bisher vorliegende Erklärung des Mechanismus, die die Erkrankung mit der gastrokinetischen Wirkung von Erythromycin in

Akute Borreliose

Therapie der akuten Borreliose – zehn Tage ausreichend?

Die Dauer der Antibiotikatherapie einer frühen Borrelien-Infektion (LYME-Disease) ist in der klinischen Praxis ständig verlängert worden. In dieser Doppelblindstudie wurden 180 Patienten mit einem Erythema migrans von mindestens 5 cm Durchmesser bezüglich der optimalen Therapiedauer untersucht. Eine Gruppe der Patienten erhielt zu Beginn 2 g Ceftriaxon (ROCEPHIN) einmalig i. v., gefolgt von zehn Tagen Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) in einer Dosis von zweimal 100 mg täglich oral; weitere 60 Patienten erhielten nur Doxycyclin über zehn Tage und die dritte Gruppe wurde mit Doxycyclin über 20 Tage behandelt. Die Kontrollen der Patienten nach Therapiebeginn erfolgten nach 20 Tagen, nach drei, zwölf und 30 Monaten und unterschieden sich nicht bezüglich einer kompletten Heilung, eines partiellen Erfolges, bzw. eines therapeutischen Misserfolges. Eine komplette Heilung wurde dann angenommen, wenn kein rezidivierendes Erythema migrans auftrat sowie keine Zeichen oder Symptome einer subakuten oder chronischen Borreliose bestanden; in allen drei Gruppen waren positive Therapieergebnisse zwischen 83 und 85 % nachweisbar in der intention-to-treat-Analyse und in noch höherem Umfang zwischen 84 und 90 % bei den Patienten, die ihre Medikamente exakt eingenommen hatten. Nur bei einem Patienten in der zehntägigen alleinigen Doxycyclin-Therapie-Gruppe wurde ein Misserfolg der Therapie festgestellt. Dieser Patient entwickelte meningitische Symptome und eine

Antibiotika und intestinale Obstruktionen

Hypertrophische Pylorusstenose bei Neugeborenen – eine unerwünschte Wirkung von Erythromycin?

Bereits 1984 konnte gezeigt werden, dass Erythromycin (div. Handelsnamen) neben seiner antibakteriellen Wirkung auch direkte pharmakologische Wirkungen im Organismus von Säugetieren besitzt. Im Tierexperiment zeigte es einen gastrokinetischen Effekt, der später auch beim Menschen nachgewiesen wurde. In höherem Maße als Erythromycin selbst verursacht ein Abbauprodukt von Erythromycin („Hemiketal“) stimulatorische Effekte auf die Motilin-Rezeptoren. Das Hemiketal entsteht im sauren Milieu des Magens; entsprechende Produkte können aufgrund ihrer abweichenden chemischen Struktur nicht durch Abbau von Clarithromycin (KLACID), Roxithromycin (RULID) oder Azithromycin (ZITHROMAX) entstehen. Wegen der besseren gastrointestinalen Verträglichkeit sollten diese Antibiotika bei einer oralen Behandlung mit Makroliden bevorzugt eingesetzt werden.

Mehrere Studien bringen die Wirkung von Erythromycin auf die Motilin-Rezeptoren auch mit weiteren Folgeerscheinungen in Verbindung. Bei Säuglingen ist die „hypertrophische Pylorusstenose“ als ein schwerwiegendes Krankheitsbild bekannt, das meist in der dritten bis fünften Lebenswoche auftritt und durch anhaltendes Erbrechen mit dem Risiko

Verbindung bringt, zutrifft, sollte theoretisch das Risiko mit den genannten Derivaten geringer sein. Aufgrund des unterschiedlichen Potentials der Makrolide/Azalide für gastrokinetische Wirkungen scheint jedenfalls eine generelle Gültigkeit der Befunde für die gesamte Arzneimittelgruppe nicht ohne weiteres gegeben zu sein. Nur umfangreiche weitere Untersuchungen können klären, welche Antibiotika bei Neugeborenen mit dem geringsten Nebenwirkungsrisiko zur Pertussis-Prophylaxe oder bei anderen Indikationen eingesetzt werden können.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In mehreren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen der Therapie mit Erythromycin (div. Handelsnamen) und einer hypertrophierten Pylorusstenose bei Neugeborenen beschrieben. Das Makrolid sollte daher nur unter sorgfältiger Abwägung der Risiken gegeben werden. Weitere Untersuchungen müssen klären, ob auch andere Makrolide oder Azalide (Clarithromycin [KLACID] u. a., Azithromycin [ZITHROMAX]) zu entsprechenden Komplikationen führen können. Da diese neueren Antibiotika jedoch ein geringeres Potential für gastrokinetische Effekte aufweisen, dürfte – nach theoretischen Erwägungen – das Risiko geringer sein. Bisher gibt es keinen Hinweis darauf, dass die neueren Makrolide entsprechende unerwünschte Wirkungen bei Neugeborenen verursachen könnten.

1. HONEIN, M.A. et al.
Lancet 1999; 354: 2101-2105
2. MAHON, B.E. et al.
J Pediatr 2001; 139: 380-384
3. LOUIK, C. et al.
Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 288-290
4. HAUBEN, M. und AMSDEN, G.W.
Drug Safety 2002; 25: 929-942

Antibiotika und Intussuszeption bei Kindern – gibt es einen Zusammenhang?

Eine häufige Ursache einer intestinalen Obstruktion bei jungen Kindern ist die so genannte Intussuszeption (Invagination), die aus der Einstülpung eines intestinalen Segmentes in den Darm besteht – vorwiegend im Ileum- und/oder Colonbereich. Virale Infektionen, eine lymphoide Hyperplasie und motilitätsfördernde Substanzen können einige dieser Fälle erklären, zahlreiche Episoden sind jedoch idiopathisch. Amerikanische Kinderärzte analysierten die Krankengeschichten in einem Krankenhaus in Alabama (USA) über fünf Jahre bezüglich der ursächlichen Bedeutung von Antibiotika, diese Obstruktion auszulösen. Pathogenetisch wird von der Veränderung der intestinalen Mikroflora durch Antibiotika ausgegangen, welches auch zu einer Veränderung der intestinalen Motilität beitragen könnte. Die Autoren fanden 93 Fälle einer Intussuszeption bei Kindern im Lebensalter unter vier Jahren und verglichen jede dieser Erkrankungen mit vier ansonsten

ähnlichen Kontrollen. Eine vorangegangene Antibiotikabehandlung war mit einer Risikorate von 4,15 signifikant mit der intestinalen Obstruktion verbunden. Das zusätzliche Risiko durch eine antibiotische Behandlung wurde mit 18,7% berechnet, wobei insbesondere Cephalosporine und Penicilline dominierten. Der Antibiotikaeinsatz bei den Kindern mit einer Intussuszeption lag 2,3-mal höher im Vergleich zu einem repräsentativen Querschnitt von anderen nordamerikanischen Kindern. Die Indikationen für die antibiotische Behandlung waren überwiegend Otitis media oder andere Infektionen des oberen Respirationstrakts.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Dieses sehr seltene Bild der intestinalen Obstruktion in Form der Intussuszeption bei jungen Kindern kann offensichtlich auch durch eine antibiotische Therapie ausgelöst werden. Dieses sollte ein weiterer Grund sein, Antibiotika nur gezielt und rational in dieser Altersklasse einzusetzen.

- SPIRO, D. M. et al.
Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157: 54-59

Ambulante Pneumonien

Unkomplizierte ambulant erworbene Pneumonie – Blutkulturen hilfreich?

Die Abnahmen von Blutkulturen gelten als ein diagnostisches Standardverfahren bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie, die in eine Klinik eingewiesen werden. Allerdings ist der klinische Stellenwert dieses diagnostischen Verfahrens durchaus umstritten. In einer prospektiven Beobachtungsstudie analysierten Ärzte 2.804 erwachsene Patienten in 19 kanadischen Krankenhäusern mit dem Verdacht einer ambulant erworbenen Pneumonie im Zeitraum zwischen Januar und August 1998. Blutkulturen wurden bei 760 Patienten abgenommen, von denen nur bei 44 relevante Erreger nachgewiesen wurden. Der häufigste Pneumonieerreger in den Blutkulturen war *S. pneumoniae* mit 68,1% der Isolate, von denen nur ein Stamm Penicillin-resistent war. *S. aureus* und *E. coli* wurden in jeweils 11,4% der Isolate nachgewiesen. Eine Blutkultur war positiv für *H. influenzae* (2,3%) und in sieben Blutkulturen wurden Enterobakterien (16,3%) nachgewiesen. Die Ergebnisse der positiven Blutkulturen bewirkten nur bei drei Patienten (6,9% der positiven Resultate) eine Veränderung der Antibiotikatherapie, was 0,4% der insgesamt abgenommenen Blutkulturen entsprach. Der Nachweis einer positiven Blutkultur reflektierte nicht die Schwere der Erkrankung: Elf Patienten mit einer positiven Kultur wiesen einen pneumonischen Schweregrad (PSI nach Fink) der Klasse I oder II auf, zehn der Patienten befanden sich in der Klasse III, sechs in der Klasse IV und sechs in der Klasse V mit der schwersten Erkrankung.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Auch wenn in dieser Studie immundefiziente Patienten, Patienten mit Schock oder einer intensivmedizinischen Behandlung sowie Patienten mit chronischem Alkoholismus oder auch chronischer Niereninsuffizienz ausgeschlossen wurden, waren die Ergebnisse der doch zahlreich vorgenommenen Blutkulturen enttäuschend. Auch auf den Behandlungserfolg hatte eine positive Blutkultur keinen Einfluss, so dass der Nutzen eines nicht ganz billigen diagnostischen Verfahrens wie der Blutkultur bei der unkomplizierten Pneumonie überdacht werden sollte.

- CAMPBELL, S.G. et al.
Chest 2003; 123: 1142-1150

Pneumokokken-Bakteriämien unter einer Clarithromycin- bzw. β -Laktamtherapie

Pneumokokken sind weltweit verantwortlich für mindestens 25% der ambulant erworbenen Pneumonien und sind in über 60% beteiligt an bakteriämisch verlaufenden Pneumonien. Die Behandlung von Pneumokokkeninfektionen ist in den letzten Jahren zunehmend schwieriger geworden wegen der erheblichen Resistenzsteigerung des Erregers gegen viele Antibiotika. Belgien ist von dieser Resistenzentwicklung besonders betroffen. Deshalb untersuchten Ärzte im Universitätskrankenhaus Leuven über einen Dreijahreszeitraum die Krankenakten von 136 Patienten mit nachgewiesener Pneumokokken-Bakteriämie. Alle Patienten wurden in der Klinik unmittelbar nach der Einweisung mit hohen Dosierungen eines β -Laktam-Antibiotikums behandelt. Vor der Einweisung hatten zwölf Patienten entweder Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN/fünf Patienten), Clarithromycin (KLACID/vier Patienten), Cefadroxil (BIDOCEF u. a./zwei Patienten) sowie Cefaclor (PANORAL/ein Patient) erhalten. 14 der 136 isolierten Pneumokokken (10,3%) waren resistent gegenüber Penicillin (MHK >0,1mg/l) und 33 (24,3%) der Pneumokokken-Stämme erwiesen sich als resistent gegenüber Erythromycin (MHK \geq 1mg/l). Die Pneumokokken, die aus den Blutkulturen von Patienten unter einer vorangegangenen Amoxicillin/Clavulansäuretherapie isoliert worden waren, waren sämtlich empfindlich gegenüber Penicillin und Amoxicillin. Hingegen waren die Pneumokokken in den Blutkulturen von Patienten mit einer Clarithromycin-Behandlung zwar sensibel gegenüber Penicillin aber hochresistent gegenüber Erythromycin (zahlreiche Präparate) und Clindamycin (SOBELIN u. a.). Bei neun der zwölf analysierten Patienten kam es zu einem erfolgreichen Behandlungsverlauf mit einer Krankenhausentlassung innerhalb von im Mittel sieben Tage; drei Patienten im Lebensalter über 80 Jahre starben innerhalb der ersten drei Tage nach der Krankenhaus-einweisung. Die durchschnittliche Letalitäts-

rate während der Krankenhausbehandlung betrug insgesamt 22,8 % und stieg mit dem Alter deutlich an; bei Patienten mit einem Lebensalter über 70 Jahren betrug sie 36,6 %.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Resultate dieser retrospektiven Studie deuten darauf hin, dass eine Makrolidresistenz unter einer entsprechenden Therapie einer Pneumokokkenpneumonie zu Misserfolgen führen kann. Bei Patienten mit einer Pneumonie und einer β -Laktambehandlung, wie zum Beispiel Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN) oder Ampicillin/Sulbactam (UNACID), ist offensichtlich die Penicillinresistenz nicht die Ursache für den therapeutischen Misserfolg; wahrscheinlich spielen hier andere Faktoren, wie zum Beispiel eine suboptimale Dosierung, eine bedeutsamere Rolle.

VAN KERKHOVEN, D. et al.
J Antimicrob Chemother 2003; 51: 691-696

Antiinfektiva im Internet

**Fachinfos im Internet –
eine wichtige neue Informationsquelle
auch über Antiinfektiva!**

Seit 1987 besteht für pharmazeutische Unternehmer die Pflicht, den Fachkreisen eine Fachinformation über neu zugelassene Arzneimittel zur Verfügung zu stellen (§ 11a, AMG). Seit Jahren sind diese offiziellen Arzneimittel-Gebrauchsinformationen in gedruckter Form auf Anforderung kostenfrei vom Fachinfo-Service des BPI (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie) erhältlich. Zur Erleichterung der Anforderung gibt es zum Beispiel in der „Roten Liste“ eine entsprechende Postkarte, mit der die Fachinfos angefordert werden können. Diese Vorgehensweise ist kaum noch zeitgemäß und ein wesentlicher Fortschritt war darin zu sehen, dass seit Jahren ein kompletter Satz von Fachinfos auf CD-ROM angeboten wird. Diese CD-ROM wird zwar alle drei Monate aktualisiert, doch werden oftmals Informationen über neu erschienene Arzneimittel gesucht, oder bestimmte aktuelle Änderungen der Fachinformation sind von Interesse, die auf einer etwas älteren Version der CD-ROM nicht vorliegen.

Seit wenigen Monaten steht nun eine neue Seite des Fachinfo-Service im Internet für Ärzte und Apotheker zur Verfügung. Unter der Adresse www.fachinfo.de lassen sich die aktuellen Fachinfos im PDF-Format kostenlos aufrufen und ausdrucken. Die Fachinfo-Seite ist übersichtlich aufgebaut, der Zugriff erfolgt über den Namen der Fachinformation, den Wirkstoff oder die Firma. Die mit den Zulassungsbehörden abgestimmten Texte folgen einem einheitlichen Aufbau und gestatten eine rasche und fundierte Orientierung über das Arzneimittel. Benötigt wird lediglich ein DocCheck-Passwort, das mit ge-

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

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

ringem Aufwand einmalig beantragt werden muss und auch den Zugang zu anderen medizinisch-fachlichen Internetseiten ermöglicht (z. B. www.Rote-Liste.de).

ZUSAMMENFASSUNG: Die Verfügbarkeit von aktuellen „Arzneimittel-Fachinformationen“ unter www.fachinfo.de im Internet stellt eine wesentliche Erweiterung der Möglichkeiten dar, sich über pharmakologische Eigenschaften, Dosierungs-

empfehlungen, Indikationen, Kontraindikationen, Warnhinweise und andere Aspekte von alten und neuen Medikamenten sachlich neutral zu informieren. Dies gilt auch und besonders für Antiinfektiva, denn bekanntlich gibt es bei kaum einer anderen Arzneimittelgruppe so häufige und rasch aufeinander folgende Änderungen im Angebot.

Eigenrecherche

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!