

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Januar/Februar 1998 – 19. Jahrg.

Übersicht

β-Laktamase-Inhibitoren

β-Laktamase-Inhibitoren werden in Kombination mit Penicillinen seit mehr als 15 Jahren angewandt - heute stehen insgesamt drei Substanzen zur Verfügung (Clavulansäure, Sulbactam, Tazobactam), die sich hinsichtlich ihres Wirkprinzips nicht unterscheiden. Mit dieser Übersicht sollen die therapeutischen Möglichkeiten mit β-Laktamase-Inhibitoren aufgezeigt werden und es soll der Frage nachgegangen werden, ob es klinisch relevante Unterschiede gibt, die bei der Auswahl eines Inhibitors beachtet werden müssen.

AUGMENTAN (= Coamoxiclav) war das erste Präparat, in dem das Konzept einer gleichzeitigen Verabreichung eines Antibiotikums mit einem Hemmstoff der bakteriellen β-Laktamasen verwirklicht wurde (vgl. ZCT 3: 35-36, 1982). Diese Kombination steht heute sowohl zur oralen als auch zur parenteralen Therapie zur Verfügung. Weitere, in der Klinik angewandte Kombinationspräparate sind BETABACTYL (Ticarcillin plus Clavulansäure; ZCT 6: 44-45, 1985) oder TAZOBAC (Piperacillin plus Tazobactam; ZCT 15: 3-4, 1994). Schließlich muß Sulbactam (COMBACTAM; ZCT 12: 44-45, 1991) erwähnt werden, das entweder in Kombination mit Ampicillin (UNACID; ZCT 8: 43-44, 1987; ZCT 11: 28-29, 1990) oder mit einem anderen β-Laktamantibiotikum angewandt werden kann. Dieser β-Laktamase-Inhibitor ist aus mehreren Gründen von besonderem Interesse: als einzige Substanz ist er als Monotherapie verfügbar, der Wirkstoff Sulbactam kann also mit diversen Penicillinen oder Cephalosporinen kombiniert werden. Außerdem steht Sulbactam sowohl zur oralen als auch parenteralen Therapie zur Verfügung. Die orale Zubereitung (Sultamicillin) stellt eine chemische Verbindung aus Ampicillin plus Sulbactam dar; dadurch wird neben der Hemmung der β-Laktamasen gleichzeitig auch eine bessere Bioverfügbarkeit des Ampicillins erreicht. Eine Übersicht über die derzeit verfügbaren β-Laktamaseinhibitoren und die entsprechenden Kombinationspräparate gibt die Tabelle 1.

Mikrobiologische Eigenschaften

Die β-Laktamase-Inhibitoren besitzen nur eine sehr schwache eigene antibakterielle Aktivität. Ihre Bedeutung erlangen sie durch die Hemmung der β-Laktamasen, die durch resistente Bakterien gebildet werden. Sie inhibieren sowohl Plasmid- als auch chromosomal-kodierte Enzyme – doch bestehen gewisse Unterschiede im Ausmaß der Inhibition. Durch die Hemmung der bakteriellen Enzyme können die β-Laktamase-labilen Penicilline, wie Ampicillin (BINOTAL u. a.), Amoxi-cillin (CLAMOXYL u. a.), Mezlocillin (BAYPEN u. a.) oder Piperacillin (PIPRIL u. a.), ihre Wirksamkeit bei entsprechenden Erregern zurückerhalten. Die Hemmung der Enzyme ist nur zu einem geringen Maße vom kompetitiven Typ, bedeutet der ist der sogenannte „Suizidmechanismus“. Dabei verbindet sich das Molekül des Inhibitors kovalent mit dem Enzym und die β-Laktamase wird irreversibel gehemmt.

Es gibt geringfügige Unterschiede in der Potenz und Aktivität der drei β-Laktamase-Inhibitoren, doch klinisch können sie als gleichwertig angesehen werden. Eine gewisse Ausnahme stellen einige Stämme von Klebsiella dar, deren β-Laktamasen besser durch Clavulansäure gehemmt werden als durch Sulbactam oder Tazobactam. Die antibakterielle Aktivität der Kombination wird in jedem Fall primär durch das Penicillin bestimmt und nicht durch den Inhibitor – dies ist bei der klinischen Anwendung zu berücksichtigen. In vitro-Untersuchungen zur Potenz der Wirkung eines Inhibitors auf gereinigte β-Laktamasen geben aus mehreren Gründen keine zuverlässige Information über die Aktivität der Kombinationen in vivo, weil zum Beispiel in vivo oftmals ein anderes Verhältnis der Konzentrationen von Antibiotikum und Inhibitor besteht.

Generell gilt, daß die Hemmwirkung der drei β-Laktamase-Inhibitoren besonders ausgeprägt bei Plasmid-kodierten Enzymen

Inhalt

1'98

| | |
|--|-----------|
| Übersicht – β-Laktamase-Inhibitoren | Seite 1–3 |
| Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (15) – Epiglottitis | Seite 3 |
| Mittel der Wahl – Antibiotika bei Koronarsklerose? – Zinksalze bei respiratorischen Virusinfekten? | Seite 4–5 |
| Atemwegsinfektionen – Fluorchinolone bei purulenter Bronchitis – Akute Sinusitis: Cefibuten versus Coamoxiclav – Ambulant erworbene Pneumonie: Clarithromycin versus Coamoxiclav – Keuchhusten bei Erwachsenen | Seite 5–6 |
| Tuberkulose – Dauer der Isolierung der offenen Lungen-Tbc – Prävention bei HIV-infizierten Patienten | Seite 6–8 |
| Fragen zu wichtigen Infektionen (24) – Die häufigsten Fragen zu Proteaseinhibitoren | Seite 7 |
| Resistenz – Glykopeptid-resistente Enterokokken auf dem Vormarsch | Seite 8 |

ist. Am effektivsten ist die hemmende Wirkung gegen β -Laktamasen von *S. aureus*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *Bacteroides* spp. und einigen *Enterobacteriaceae*. Es sollte jedoch bei der therapeutischen Anwendung bedacht werden, daß *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii* und einige andere Erreger chromosomal-kodierte β -Laktamasen bilden, die durch die β -Laktamase-Inhibitoren nur relativ schwach gehemmt werden (Tabelle 2). Darüberhinaus entwickelt *P. aeruginosa* oftmals Resistenzen, die auf gänzlich anderen Mechanismen beruhen (reduzierte Zellpermeabilität, veränderte PBP). Bei entsprechenden Erkrankungen muß alternativ der Einsatz von β -Laktamase-stabilen Cephalosporinen oder Carbapenemen – eventuell in Kombination mit Aminoglykosiden – erwogen werden. Schließlich stellen auch die Fluorchinolone gute Alternativen bei Infektionen mit β -Laktam-resistenten gram-negativen Bakterien dar.

Auch hinsichtlich der pharmakokinetischen

Eigenschaften der drei Inhibitoren ergeben sich keine grundsätzlichen Unterschiede, die eine eindeutige Bevorzugung einer der drei Substanzen begründen könnten.

Klinische Studien haben gezeigt, daß Kombinationen aus Penicillinen und β -Laktamase-Inhibitoren vor allem bei den folgenden Indikationen sinnvoll sind:

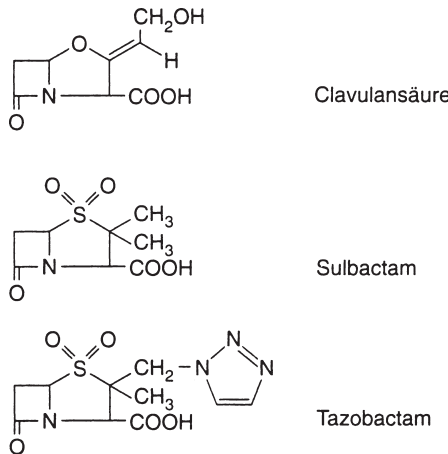


Tabelle 1:

| β -Laktamase-Inhibitor | Penicillin | Applikation | Handelsname |
|------------------------------|--------------|-------------------|-------------|
| Clavulansäure | Amoxicillin | oral / parenteral | AUGMENTAN |
| Clavulansäure | Ticarcillin | parenteral | BETABACTYL |
| Tazobactam | Piperacillin | parenteral | TAZOBAC |
| Sulbactam | Ampicillin | parenteral | UNACID |
| Sulbactam* | Ampicillin* | oral | UNACID |
| Sulbactam | — | parenteral | COMBACTAM |

* Die Kombination von Sulbactam und Ampicillin zur oralen Gabe stellt eine Ester-Verbindung dar (= Sultamicillin), dadurch wird neben der Enzymhemmung auch eine deutlich verbesserte Resorption des Ampicillins erreicht (ca. 70 - 80%).

Tabelle 2:

| Kodierung der β -Laktamase | Bezeichnung | Erreger | Hemmung durch CS, SUL oder TAZ* | |
|----------------------------------|--------------------|-----------------------|---------------------------------|----|
| I) Plasmidisch | TEM-1 | <i>S. aureus</i> | ja | |
| | | <i>E. coli</i> | ja | |
| | | <i>Haemophilus</i> | ja | |
| | | <i>N. gonorrhoeae</i> | ja | |
| | | <i>Salmonella</i> | ja | |
| | | <i>Shigella</i> | ja | |
| | | TEM-2 | <i>E. coli</i> | ja |
| | | TEM-3 bis -8 | <i>Klebsiella</i> | ja |
| | | SHV-1 | <i>Klebsiella</i> | ja |
| | | SHV-2 bis -5 | <i>Enterobacteriaceae</i> | ja |
| OXA-1, -2, -3 | <i>E. coli</i> | variabel | | |
| PSE-1, -2, -3 | <i>Pseudomonas</i> | variabel | | |
| II) Chromosomal | Typ 1a | <i>Enterobacter</i> | nein | |
| | | <i>Citrobacter</i> | nein | |
| | | <i>Serratia</i> | nein | |
| | Typ 1d | <i>Pseudomonas</i> | nein | |
| | Typ IV, K1 | <i>Klebsiella</i> | ja | |
| | | <i>Bacteroides</i> | ja | |

* CS = Clavulansäure; SUL = Sulbactam; TAZ = Tazobactam

1. Kombinationen mit Ampicillin oder Amoxicillin: leichtere, nicht-lebensbedrohliche Infektionen durch Erreger, die gegen die Aminopenicilline resistent sind, aber durch die Kombination erfaßt werden, wie zum Beispiel Sinusitis, Otitis media und purulente Bronchitis durch β -Laktamase-bildende Erreger (z. B. *H. influenzae*), ferner Harnwegsinfektionen oder Weichteilinfektionen.

2. Kombinationen mit Acylureidopenicillinen [z. B. Mezlocillin (BAYPEN) u. a.]: vor allem intraabdominelle Infektionen, wie lokalisierte Peritonitis, Appendizitis, Cholangitis oder Cholezystitis; ferner Harnwegsinfektionen.

3. Die Kombination aus einem β -Laktamase-inhibitor und dem Ticarcillin (als Monotherapie nicht mehr im Handel) ist heute wieder aktuell bei *Steno Fr. maltophilia*-Infektionen.

Hinsichtlich der Verträglichkeit stehen gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) im Vordergrund, die vor allem bei höheren Dosierungen eine Rolle spielen. Daneben können Hautreaktionen und reversible Blutbildveränderungen durch β -Laktamase-Inhibitoren verursacht werden. Vorübergehende Erhöhungen der Leberenzyme sind ebenfalls beschrieben worden.

ZUSAMMENFASSUNG: Die kombinierte Anwendung von β -laktamase-labilen Penicillinen zusammen mit β -Laktamase-Inhibitoren hat sich seit mehr als 10 Jahren bei zahlreichen Infektionen bewährt. Drei verschiedene Inhibitoren stehen heute zur Verfügung (Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam). Die pharmakologischen Unterschiede der einzelnen Substanzen sind minimal und spielen beim therapeutischen Einsatz keine Rolle – die Anwendung orientiert sich vielmehr an dem Spektrum des verwendeten Penicillins. Alle Inhibitoren sind als fixe Kombinationen mit Penicillinen verfügbar. Clavulansäure und Sulbactam können auch zur oralen Behandlung eingesetzt werden. Als einziger Inhibitor ist Sulbactam darüber hinaus auch als Monopräparat (COMBACTAM) zur freien Kombination mit verschiedenen Penicillinen und Cephalosporinen im Handel. Die Grenzen dieses therapeutischen Prinzips bestehen darin, daß einige β -Laktamasen nur relativ schwach gehemmt werden und vor allem auch in der Ausbreitung resistenter Bakterien, die ihre Resistenz durch völlig andere Mechanismen erlangen.

1) Chambers, H. F. und Neu H. C., in: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Churchill-Livingstone, 1995, S. 264-272
 2) HART, S. M., BAILEY, E. M. Ann. Pharmacother. 1996; 30: 1130-1140
 3) SANDERS, W. E., SANDERS, C. C. Clin. Infect. Dis. 1996; 22:107-123

Pharmakokinetik von Piperacillin/ Tazobactam bei hämofiltrierten Intensivpatienten

Die Pharmakokinetik der Kombination aus Piperacillin mit dem Betalaktamase-Inhibitor Tazobactam (TAZOBAC) ist bei Patienten mit normaler oder wenig eingeschränkter Nierenfunktion durchaus bekannt. Unklar ist, wie sich die Substanz in ihrem kinetischen Verhalten verändert bei Intensivpatienten mit multiplem Organversagen, insbesondere bei akutem Nierenversagen und der Notwendigkeit einer Hämofiltration. Auf der Intensivstation des Universitätsklinikums Groningen wurden neun Patienten mit einem multiplen Organversagen und einem APACHE-Score zwischen 26 und 34 untersucht, die in Folge ihres Nierenversagens mit einer kontinuierlichen veno-venösen Hämofiltration behandelt wurden. Die Patienten erhielten eine Standarddosis von 4 g Piperacillin plus 0,5 g Tazobactam in einer 30minütigen Infusion alle acht Stunden. Über zwei konsekutive Tage wurden die Serumkonzentrationen von beiden Substanzen getrennt mittels HPLC bestimmt. Am Tag 1 dieser Studie ergab die Pharmakokinetik nach der ersten Dosis eine erhebliche Streuung der Werte, allerdings war der Quotient zwischen Piperacillin und Tazobactam im erwarteten Rahmen von 20/1. Am zweiten Tag traten höhere Tazobactam-Konzentrationen auf im Vergleich zu Piperacillin, so daß es zu einem Quotienten im Serum von 10/1 kam. Die totale Clearance von Piperacillin betrug $2,52 \pm 1,38$ l/h, entsprechend einer Halbwertszeit von $5,9 \pm 2,9$ h, hingegen betrug die totale Clearance von Tazobactam $4,44 \pm 2,28$ l/h und die Halbwertszeit $8,1 \pm 3,7$ h. Die höhere Clearance des Tazobactams mit der verlängerten Halbwertszeit wurde durch das höhere Verteilungsvolumen dieser Substanz erklärt. Insgesamt korrelierten die bestimmten Clearance- und Eliminationshalbwertszeiten sehr gut zu der Clearance durch die kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Intensivpatienten mit einem akuten Nierenversagen und der Notwendigkeit zur Hämofiltration sollte die Dosis von Piperacillin (PIPRIL) relativ zum Tazobactam (in: TAZOBAC) erhöht werden bzw. die Tazobactamdosierung mehr reduziert werden als die Dosis des Piperacillins, um keine Kumulation des Tazobactams zu erhalten bzw. um ein optimales Verhältnis der Konzentration zwischen Piperacillin und Tazobactam zu gewährleisten.

VAN der WERF, T.S. et al.
Intensive Care Med. 1997; 23: 873-77

Amoxicillin/Clavulansäure: Zweimal tägliche Dosierung ausreichend?

Basierend auf modernen pharmakodynamischen Vorstellungen der Therapie mit Antibiotika und auch unter Berücksich-

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (19)

Epiglottitis

Kasuistik: Der Hausarzt wird akut zu einem dringenden Hausbesuch bei einem vierjährigen Jungen gerufen, der nach kurzzeitigen Symptomen einer Rhinitis plötzlich heftige Halsschmerzen, Heiserkeit und hohes Fieber von über $39,5$ °C entwickelt hat. Zusätzlich sind Schluckstörungen und Atemnot aufgetreten sowie ein vermehrter Speichelfluß und ganz bedrohlich ein inspiratorischer Stridor. Die körperliche Untersuchung zeigt eine hohe Atemfrequenz mit Zyanose, es sind tiefe suprasternale, supraklavikuläre, interkostale und subkostale Inspirationseinziehungen bei der Atmung zu beobachten sowie inspiratorischer Stridor und tracheobronchitische Geräusche. Bei der Inspektion des Rachens zeigt sich ein deutlich entzündeter Pharynx und die Laryngoskopie ergibt eine hoch-rote geschwollene Epiglottitis, die mit dickrahmigem, purulentem Sekret bedeckt ist.

Diagnose und Ätiologie: Die akute Epiglottitis wird fast ausschließlich durch *Haemophilus influenzae* Typ B verursacht, sehr selten können auch Streptokokken beteiligt sein. Die Häufigkeit einer derartigen Epiglottitis ist bei Kindern im Alter von zwei bis fünf Jahren am größten, sie kann aber in jedem Alter auch bei Erwachsenen auftreten. Zumeist beginnt sie mit einer Nasopharyngitis, der deszendierend dann die Entzündung der Epiglottis und des unteren Tracheobronchialbaumes folgen kann. Häufig besteht eine Bakteriämie. Die entzündete Epiglottis verlegt zusammen mit den häufig umfangreichen entzündlichen Sekreten mechanisch die Luftwege, so daß eine Ateminsuffizienz resultieren kann.

Therapie: Der Patient sollte sofort in Begleitung eines Arztes stationär eingewiesen werden, wenn die klinische Untersuchung eine Epiglottitis vermuten läßt. Je nach klinischem Befund kann in schwersten Fällen eine Intubation bzw. Tracheotomie notwendig sein. Eine antibiotische Therapie sollte mit einem betalaktamasefesten Antibiotikum erfolgen, da die zumeist nachzuweisenden *Haemophilus influenzae*-Bakterien häufig Ampicillin-resistent sind. Empfohlen werden Ampicillin plus Sulbactam (UNACID) oder Amoxicillin plus Clavulansäure (AUGMENTAN) bzw. Cephalosporine wie Cefuroxim (ZINACEF), Cefotaxim (CLAFORAN) oder Ceftriaxon (ROCEPHIN). Bei Nachweis eines sensiblen *Haemophilus influenzae*-Stammes kann auch Ampicillin (BINOTAL u. a.) oder Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) erfolgreich gegeben werden. Eine Prävention der durch *H. influenzae* verursachten Epiglottitis ist heute möglich mit dem hochwirksamen *Haemophilus B* Konjugatimpfstoff (HIB Mérieux u. a.), der für Kinder ab dem dritten Lebensmonat zur Verfügung steht.

tigung einer besseren Compliance der Patienten besteht eine zunehmende Tendenz, Betalaktamantibiotika möglichst nur zweimal täglich einnehmen zu lassen. In einer prospektiven Doppelblind-Studie erhielten 557 Patienten mit einem tiefen Atemwegsinfekt entweder 875/125 mg Amoxicillin plus Clavulansäure (AUGMENTAN) alle zwölf Stunden oder die gleiche Kombination in einer Dosierung von 500/125 mg alle acht Stunden über einen Zeitraum von 7-15 Tagen. 455 Patienten waren letztlich hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit am Ende der Studie auswertbar, von denen 52 % eine ambulant erworbene Pneumonie aufwiesen und 48 % eine akute Exazerbation ihrer chronischen Bronchitis. Die führenden Erreger, die bei 122 Patienten nachgewiesen wurden, waren Pneumokokken, gefolgt von *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* und Staphylokokken. Die klinischen Ergebnisse zeigten mit 93 % „Erfolg“ in der Gruppe mit 12-Stunden-Applikation und mit 94 % „Erfolg“ in der Gruppe mit 8stündiger Einnahme keine Unterschiede. Auch bezüglich der bakteriologischen Ergebnisse waren mit 97 % (12stündlich) und 91 % (8stündlich) keine Unterschiede zu erkennen. 132 der ins-

gesamt primär eingeschlossenen 557 Patienten (24 %) berichteten über insgesamt 179 unerwünschte Arzneimittelreaktionen. Diarrhöen waren mit 11 % die führende Nebenwirkungsreaktion, wobei diese in schwerer Form deutlich seltener in der 12-Stunden-Einnahmegruppe auftrat. 38 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig wegen Unverträglichkeitsreaktionen, davon 5,9 % in der 12-Stunden- und 7,7 % in der 8-Stunden-Gruppe (nicht signifikant).

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer multinationalen und multizentrischen Studie konnte bei einer großen Zahl von Patienten mit Infektionen der tiefen Atemwege (Pneumonie, Exazerbation einer chronischen Bronchitis) gezeigt werden, daß Amoxicillin-Clavulansäure (AUGMENTAN) in einer höheren Einzeldosis von zweimal täglich 875/125 mg gleich effektiv wie die übliche Applikation alle acht Stunden war. Sowohl die Wirksamkeit wie auch die Verträglichkeit wiesen keine Unterschiede auf.

CALVER, A.D. et al.
Clin. Infect Dis. 1997; 24: 570-74

Mittel der Wahl

Antibiotikatherapie des akuten Koronarsyndroms ?

Seit seiner Entdeckung und der zunehmend verbesserten Nachweismöglichkeit gilt Chlamydia pneumoniae als einer der häufigsten Erreger von oberen und tiefen Atemwegsinfektionen. Epidemiologische Untersuchungen haben darüber hinaus überraschenderweise eine enge Assoziation zwischen der Höhe der Antikörpertiter und dem Vorliegen einer koronaren Herzkrankung gezeigt. In Untersuchungen an größeren Arterien ließen sich die Erreger oder deren Bestandteile mit immunhistologischen, molekularbiologischen und zum Teil auch kulturell in arteriosklerotischen Plaques nachweisen, so daß die Vermutung geäußert wurde, daß C. pneumoniae an der Entstehung, Unterhaltung und Exazerbation der Arteriosklerose beteiligt sein könnte.

In einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie wurde der Einfluß von Roxithromycin (RULID) bei Patienten mit instabiler Angina pectoris auf den weiteren Verlauf ihrer koronaren Herzkrankung untersucht. Eingeschleust wurden 202 Patienten mit instabiler Angina pectoris ohne Nachweis eines Myokardinfarktes. Die Behandlung bestand in der Gabe von zweimal 150 mg Roxithromycin oder Placebo über 30 Tage. Endpunkte der Studie waren das erneute Auftreten einer instabilen Angina pectoris, ein akuter Myokardinfarkt und Tod durch ein kardiiales Ereignis. 73 der 202 Patienten erhielten weniger als 30 Tage die Studienmedikation (36 Patienten in der Verumgruppe) aufgrund einer akuten koronaren Bypass-Operation (Verumgruppe 19 Patienten), mangelnder Mitarbeit (13 Patienten) und der Notwendigkeit einer antibiotischen Begleittherapie aus anderer Indikation (n = 4). Somit konnten 129 Patienten ausgewertet werden.

Beide Gruppen waren hinsichtlich ihrer demographischen Daten miteinander vergleichbar, wengleich mehr Patienten mit Diabetes mellitus in die Verumgruppe eingeschleust wurden. Der Prozentsatz an Patienten mit positiver C. pneumoniae-Serologie war in beiden Gruppen gleich (47 % versus 49 % im Placebo-Arm). In einer intention-to-treat-Analyse fand sich eine signifikant geringere Rate aller kumulierten kardialen Ereignisse zwischen dem 3. und 31. Behandlungstag (2 % in der Roxithromycin- und 9 % in der Placebogruppe). Die Rate der einzelnen Ereignisse unterschied sich zwischen den beiden Armen nicht. Bei einer Subgruppenanalyse der Patienten, die mindestens über 72 h die Studienpräparate erhalten hatten, konnte ein gleichlautender Behandlungseffekt mit

Roxithromycin gesehen werden: die Rate aller drei Endpunkte war signifikant gesenkt (1 % versus 10 %). Die Verträglichkeit der Präparate war gut, es gab keinen Therapieabbruch.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie wurde die Wirkung von Roxithromycin (RULID) bei Patienten mit akuter instabiler Angina pectoris auf die Häufigkeit schwerer kardialer Ereignisse wie Myokardinfarkt und Tod gegen Placebo geprüft. In der Roxithromycingruppe war die Rate an kardialen Ereignissen signifikant gesenkt. Diese Ergebnisse deuten daraufhin, daß C. pneumoniae eine bedeutsame Rolle in der Pathogenese und Exazerbation der Arteriosklerose zukommen könnte.

GURFINKEL, E. et al.
Lancet 1997; 350:404 - 407

Azithromycintherapie von Herzinfarkt-Patienten mit erhöhten C. pneumoniae-Antikörpern

Am Saint Georges Hospital in London wurden zwischen Februar 1995 und September 1995 220 konsekutive männliche Patienten nach überstandendem Herzinfarkt hinsichtlich ihrer Antikörpertiter gegen Chlamydia pneumoniae untersucht. 213 Patienten wurden in drei Gruppen unterteilt: 59 Patienten mit negativen Antikörpertitern, 74 Patienten mit intermediären Antikörpertitern zwischen 1/8 bis 1/32 und die dritte Gruppe mit 80 Patienten, die Antikörpertiter von $>= 1/64$ aufwiesen. Die letztere Gruppe wurde randomisiert entweder mit Azithromycin (ZITHROMAX) täglich 500 mg über drei Tage (28 Patienten) oder 500 mg täglich über sechs Tage (12 Patienten) bzw. mit Placebo (20 Patienten) behandelt. 20 Patienten dieser Gruppe wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden über 18 Monate hinsichtlich eines kardiovaskulären Ereignisses überwacht, worunter eine Krankenhauseinweisung wegen nicht-tödlichen Myokardinfarktes, eine instabile Angina pectoris mit der Notwendigkeit einer intravenösen Therapie, eine koronare Angioplastie oder eine akute koronare arterielle Bypass-Operation bzw. ein kardiovaskulärer Tod verstanden wurden. Die Ergebnisse zeigten eine Korrelation zwischen der Frequenz dieser kardiovaskulären Ereignisse und der Höhe der C. pneumoniae-Antikörpertiter. Bei negativen Antikörpern wurden kardiovaskuläre Ereignisse in 7 % beobachtet, bei niedrigen Titern in 15 %, bei hoch-positiven Titern ohne antibiotische Behandlung in 30 % und auch bei der Placebo-Behandlung von Patienten mit hohen Titern in 25 %. Im Gegensatz hierzu war das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten nach einer Azithromycin-Behandlung das gleiche wie bei den Patienten mit negativen Antikörpern.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Erhöhte Antikörper gegen Chlamydia pneumoniae bei Herzinfarkt-Patienten können offensichtlich auf weitere Komplikationen hinweisen. Eine kurzzeitige Therapie mit Azithromycin (ZITHROMAX) konnte in dieser Studie die Anzahl der kardiovaskulären Ereignisse vermindern.

GUPTA, S. et al.
Circulation 1997; 96: 404 - 407

ANMERKUNG DER REDAKTION: Die pathogenetische Bedeutung von C. pneumoniae bei der Entstehung der Arteriosklerose – insbesondere der Koronarsklerose – wird zur Zeit intensiv und kontrovers diskutiert. Allerdings werden auch andere infektiöse Ursachen wie z. B. die Beteiligung von Borrelia burgdorferi ernsthaft bei diesen Erkrankungen in Erwägung gezogen (Oksi, J. et al., Lancet 1997; 350: 1447-48). Vor einem Einsatz von Antibiotika bei der „Volkskrankheit“ Arteriosklerose müssen unbedingt noch überzeugende Tiermodelle und umfangreiche, kontrollierte Studien am Menschen abgewartet werden.

Zinksalze zur Behandlung von viralen respiratorischen Infekten (Grippe)?

Virale Infektionen des oberen Respirationstraktes gehören mit zu den häufigsten Erkrankungen. Schätzungen aus den Vereinigten Staaten zufolge belaufen sich die direkten und indirekten Kosten dieser an sich harmlosen, aber unangenehmen Infektion pro Jahr auf 2,5 Milliarden US \$. In-vitro-Untersuchungen zeigten, daß Zinksalze die Replikation von Rhinoviren hemmen und die Interaktion der Erreger mit ihren menschlichen Zielzellen beeinträchtigen können. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist allerdings bisher nicht exakt erfaßt.

In einer Metaanalyse wurden neun randomisierte klinische Studien über die Frage des klinischen Einsatzes von Zinksalzen beim grippalen Infekt untersucht. Drei Studien wurden in der Endauswertung nicht berücksichtigt. Eine Studie beschäftigte sich ausschließlich mit der Verträglichkeit der Zinksuspension und nicht mit ihrer Wirksamkeit. Zwei weitere Studien waren Probandenuntersuchungen, bei denen die Teilnehmer mit bestimmten Rhinovirus-Varianten inokuliert und der Effekt von Zink bestimmt wurde. Aufgrund der Tatsache, daß Infekte nach künstlicher Rhinovirus-Inokulation meist wesentlich schwerer verlaufen, die in diesen Studien eingesetzten Virusvarianten nur einen Teil der Wildstämme repräsentieren sowie der Tatsache, daß Rhinoviren nur in 30 bis 50 % die Erreger des grippalen Infektes sind, wurden diese beiden Studien ebenfalls nicht in die Endauswertung einbezogen.

Die für die Bewertung akzeptierten sechs

Studien zeigten verschiedene Mängel: fehlende Beschreibung der Randomisierung bzw. der Art der Verblindung der Studienpräparate, zu geringe Fallzahlen bzw. fehlende Nachbeobachtung bzw. Intention-to-Treat-Analyse.

Als primärer Endpunkt der Metaanalyse wurde das Vorhandensein von klinischen Symptomen, die durch den viralen Infekt hervorgerufen wurden, am Tag sieben der Studien definiert. Unter Berücksichtigung aller sechs Studien zeigte sich eine „Odds Ratio“ von 0,5 zum Vorteil der Zinksuspension, allerdings mit einem 95 % Konfidenzintervall CI von 0,19 bis 1,29 (nicht signifikant). Bei Weglassen von Studien, bei denen eine zu geringe Zinkdosis verwendet bzw. bei denen potentiell inaktivierende Zinkpräparationen (wie Zitronensäure) eingesetzt wurden, ließ sich ein signifikanter Effekt der Zinksalze auf die Reduktion der Symptome am Tag sieben feststellen (OR 0,37; CI 0,15-0,94 bzw. 0,32; CI 0,12-0,82).

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer Metaanalyse wurde die klinische Wirksamkeit von Zinkpräparationen beim viralen respiratorischen Infekt auf die Inzidenz klinischer Symptome am Tag sieben untersucht. Ein statistisch gesicherter Effekt ließ sich nur nachweisen, wenn Studien nicht in der Endauswertung berücksichtigt wurden, bei denen eine zu geringe Zinkdosis bzw. Zinkpräparationen verwendet wurden, die zu Inaktivierungen der Zinksalze führen. Eine gesicherte Wirksamkeit der Zinksalze steht daher immer noch aus.

JACKSON, J.L. et al.
Arch. Int. Med. 1997; 157: 2373 - 2376

Atemwegsinfektionen

Fluorchinolone bei purulenter Bronchitis

Die neueren Fluorchinolone Sparfloxacin (ZAGAM), Grepafloxacin (VAXAR) und weitere Substanzen, die sich derzeit noch in der klinischen Entwicklung befinden, weisen eine verbesserte Aktivität gegen grampositive Bakterien auf (vgl. ZCT 1997; 18: 35-36). Eine Anwendung ist daher auch bei Infektionen, die zum Beispiel durch Pneumokokken hervorgerufen werden, prinzipiell möglich. Direkte Vergleichsstudien zwischen den neueren Chinolonen und bereits länger bekannten Präparaten aus dieser Gruppe wurden bisher nur selten veröffentlicht. Von Interesse ist daher eine groß angelegte Doppelblindstudie, in der die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Grepafloxacin (VAXAR) und Ciprofloxacin (CIPROBAY) bei Patienten mit purulenter Exazerbation einer chronischen Bronchitis

miteinander verglichen wurden. Insgesamt wurden drei Gruppen mit jeweils etwa 200 Patienten entweder mit Ciprofloxacin (zweimal 500 mg) oder mit Grepafloxacin (400 mg oder 600 mg einmal täglich) 10 Tage lang behandelt. Am Ende der Behandlung wurden in allen Gruppen etwa 90 % der Patienten als „klinisch erfolgreich behandelt“ eingestuft. Die geringen Unterschiede zwischen den Gruppen (88 bis 93 %) waren nicht signifikant. Bei etwa jedem zweiten Patienten gelang ein Erregernachweis; die folgenden Arten machten dabei jeweils etwa 20 % aus: Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus und Hämophilus influenzae. Nur in 7 % handelte es sich um Pneumokokken. Auch hinsichtlich des mikrobiologischen Resultates waren die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant. Alle Pneumokokken-Stämme waren gegenüber Grepafloxacin empfindlich, jedoch erwiesen sich zwei Stämme als resistent gegenüber Ciprofloxacin. Bei zwei von fünf Patienten mit positivem Pneumokokken-Nachweis in der Ciprofloxacin-Gruppe war der Erreger bei der Nachuntersuchung (zwei bis vier Wochen nach Therapieende) noch nachweisbar. In den beiden Grepafloxacin-Gruppen waren bei zwei von acht bzw. bei einem von acht Patienten mit initialem Pneumokokken-Nachweis die Erreger noch vorhanden. Die Zahlen sind insgesamt zu klein, als daß weitreichende Folgerungen daraus gezogen werden könnten.

Bei den unerwünschten Wirkungen standen gastrointestinale Störungen im Vordergrund. Übelkeit wurde bei 15 % der Patienten unter der Therapie mit 400 mg Grepafloxacin registriert (Ciprofloxacin: 13 %), nach der höheren Dosis von Grepafloxacin waren es jedoch 22 % der Teilnehmer. Bei 9 % kam es zu Erbrechen, während die niedrige Grepafloxacin-Dosis oder Ciprofloxacin deutlich seltener (2 bzw. 4 %) zu Erbrechen führten (signifikanter Unterschied; $p = 0,014$). Geschmacksveränderungen traten nach Grepafloxacin häufig auf (13 bzw. 27 %), während dieses Symptom nach Ciprofloxacin selten registriert wurde. In den drei Gruppen wurde die Therapie wegen unerwünschter Wirkungen bei jeweils 3 % bis 7 % (Grepafloxacin 600 mg) der Patienten abgebrochen.

ZUSAMMENFASSUNG: Diese Doppelblindstudie zeigt, daß die einmal tägliche Behandlung mit Grepafloxacin (VAXAR) bei Patienten mit akut exazerbierter chronischer Bronchitis ebenso wirksam ist wie die Gabe von zweimal täglich Ciprofloxacin (CIPROBAY). Bei einer Behandlung mit Grepafloxacin muß in der höheren Dosierung mit einer relativ hohen Inzidenz von gastrointestinalen Nebenwirkungen (Geschmacksstörungen, Übelkeit und Erbrechen) gerechnet werden.

CHODOSH, S. et al.
Antimicrob. Agents Chemother. 1998; 42: 114-120

ANMERKUNG DER REDAKTION: Die neuen Fluorchinolone mit besserer Aktivität gegenüber Pneumokokken stellen sicherlich interessante Entwicklungen dar, die neue therapeutische Optionen eröffnen. Diese Doppelblindstudie zeigt, daß hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit kein Unterschied zu einem bereits länger bekannten Präparat aus dieser Gruppe besteht. Der Anteil von nachgewiesenen Pneumokokken-Infektionen war in diesem Kollektiv allerdings relativ niedrig. Die Studie gibt außerdem keine Antwort auf die Frage, wann ein Fluorchinolon zur Behandlung dieser Infektionen gewählt werden sollte. Mittel der ersten Wahl bleiben nach wie vor Aminopenicilline wie Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.), die auch in Verbindung mit einem β -Laktamase-Inhibitor eingesetzt werden können [Amoxicillin plus Clavulansäure (AUGMENTAN) oder Ampicillin plus Sulbactam (UNACID)]. Weitere Alternativen sind die Makrolide und Cephalosporine.

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cefitibuten und Coamoxiclav bei der Therapie der akuten Sinusitis

Akute Sinusitiden sind häufige und für den Betroffenen unangenehme, meist selbstlimitierende Infektionen, die durch H. influenzae, S. pneumoniae, M. catarrhalis, andere Streptokokken, Enterobakterien und Anaerobier hervorgerufen werden. Der Einfluß einer antibiotischen Therapie auf die Dauer der Erkrankung und auf die Rate an ernsthaften Komplikationen ist bis heute nicht eindeutig geklärt. In einer multizentrischen, offenen, randomisierten Vergleichsstudie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cefitibuten (KEIMAX) und Coamoxiclav (AUGMENTAN) verglichen. Cefitibuten ist ein orales Cephalosporin mit bevorzugter Wirkung gegen die bei einer akuten bakteriellen Sinusitis in Frage kommenden Erreger, mit einem günstigen pharmakokinetischen Profil mit guter oraler Bioverfügbarkeit und ausreichenden Gewebkonzentrationen. Darüber hinaus hat die Substanz den Vorteil, daß sie aufgrund ihrer langen Halbwertszeit nur einmal täglich verabreicht werden muß.

Die Prüfsubstanzen wurden über acht Tage in folgender Tagesdosis gegeben: Coamoxiclav dreimal 625 mg (Gruppe 1), Cefitibuten einmal 200 mg (Gruppe 2) bzw. 400 mg (Gruppe 3). Die Patienten wurden per Telefonanruf an Tag 3, sowie an Tag 10 (klinische und radiologische Kontrolle) und Tag 40 (klinische Kontrolle) nachverfolgt. Eine „klinische und radiologische Heilung“ lag vor, wenn mit beiden Untersuchungen keine Zeichen einer Infektion mehr nachgewiesen werden konnten. Ein Behandlungsfehler war definiert als Persistenz von eitrigem Nasensekret nach 10 Tagen.

Von 458 randomisierten Patienten konnten 450 hinsichtlich der Verträglichkeit und 400 hinsichtlich der Wirksamkeit ausgewertet werden.

Am Tag 10 betrug die klinische Heilungsrate 83 % für die Gruppe 3, 87 % für die Gruppe 2 und 89 % für die Gruppe 1; die klinische/radiologische Heilungsrate betrug 52 %, 44 % bzw. 56 % (die Unterschiede waren nicht signifikant). Auch am Tag 40 fand sich kein Unterschied bei den Heilungsraten zwischen den drei Gruppen. Die Wirksamkeit der drei Therapiegruppen wurde nicht durch die Art des nachgewiesenen Erregers beeinflusst. Die Verträglichkeit war gut, es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen: Nebenwirkungen wurden von 13,3 % der Gruppe 3, 10,4 % der Gruppe 2 und von 11 % der Gruppe 1 angegeben.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer multizentrischen, randomisierten Studie wurden an 458 Patienten mit akuter Sinusitis die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cefitibuten (KEIMAX) in zwei unterschiedlichen Dosierungen (200 mg/d und 400 mg/d) und Coamoxi-clav (AUGMENTAN) 3 x 625 mg/d verglichen. Alle drei Regime waren hochwirksam und gut verträglich. Ein Vorteil von Cefitibuten ist die Einfachheit der Verabreichung (einmal versus dreimal pro Tag).

STERKERS, O.
Chemotherapy 1997; 43: 352 - 357

Clarithromycin und Coamoxi-clav in der Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie

Eine ambulant erworbene Pneumonie wird überwiegend durch *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae* oder respiratorische Viren hervorgerufen. Die Letalität kann in Abhängigkeit der Grund- und Begleiterkrankungen sowie der funktionellen Auswirkungen der Infektion bis 20 % betragen. Neben Aminopenicillinen werden Makrolide als Mittel der Wahl von den Fachgesellschaften empfohlen.

In einer offenen randomisierten Studie wurde bei Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie, die einer stationären Behandlung bedurften, Coamoxi-clav (AUGMENTAN) mit Clarithromycin (KLA-CID) verglichen. Die Dosis betrug viermal 1,2 g/d i.v. Coamoxi-clav für drei bis fünf Tage, gefolgt von dreimal 625 mg/d oral. Clarithromycin wurde in einer Dosis von zweimal 500 mg i.v. für drei bis fünf Tage gegeben, anschließend 2 x 500 mg oral. [In Deutschland ist die parenterale Form noch nicht zugelassen]. Die Gesamttherapiedauer belief sich auf maximal 10 Tage. Jede Änderung der initialen antibiotischen Therapie galt als Therapieversagen.

Die meisten Pneumonien wurden durch *S. pneumoniae* (44 %), *H. influenzae* (18 %) sowie *C. pneumoniae* und *L. pneumophila* (je 8 %) hervorgerufen. Eine klinische Heilung bzw. Besserung wurde bei 48/56 (86 %) der Patienten beobachtet, die mit Clarithromycin behandelt wurden und bei 84 % (47/56) der Coamoxi-clav-Gruppe. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Auch die bakteriologische Heilung und die Geschwindigkeit der klinischen Besserung (Entfieberungsrate) bzw. die der radiologischen Besserung war in beiden Gruppen vergleichbar. Der einzige Unterschied fand sich bei der Beurteilung der Verträglichkeit. Clarithromycin verursachte signifikant häufiger Phlebitiden bei der parenteralen Verabreichung als Coamoxi-clav, eine Therapieunterbrechung zog dies allerdings in keinem Fall nach sich. Bei zwei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Digoxin (div. Warenzeichen) erhielten, wurde eine Bradykardie induziert, die bei einem Patienten zur Anlage eines passageren Herzschrittmachers zwang.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer randomisierten, offenen Studie bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Coamoxi-clav (AUGMENTAN) gegen Clarithromycin (KLA-CID) verglichen. Beide Substanzen wurden zuerst intravenös, anschließend oral über maximal 10 Tage verabreicht. Es fand sich kein Unterschied in der klinischen und bakteriologischen Wirksamkeit, allerdings war das Aminopenicillin signifikant besser verträglich. Die Hemmung des Digoxinmetabolismus durch die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin kann zu klinisch relevanten Bradykardien führen und sollte bei der Therapie beachtet werden.

GENNÉ, D. et al.
Eur. J. Clin. Microb. Inf. Dis. 1997; 16: 783 - 788

Keuchhusten bei Erwachsenen: häufiger als allgemein angenommen!

Die Pathogenese, Diagnose und Therapie der Pertussis werden traditionell primär als pädiatrische Themen angesehen. Mehrere Studien der vergangenen Jahre haben jedoch gezeigt, daß die durch Bordetella pertussis oder *B. parapertussis* hervorgerufene Erkrankung auch im Erwachsenenalter häufig ist¹. Die Studien zeigten, daß bei 12 bis 32 % der untersuchten Personen mit langanhaltendem Husten ein Keuchhusten diagnostiziert werden kann. Entgegen einer weitverbreiteten Meinung ist die Immunität nach einer Bordetella-Infektion nicht lebenslang und infizierte Erwachsene geben die Erkrankung an nicht-immune Kinder weiter. In Deutschland war jeder vierte Erwachsene während der Kindheit bereits einmal an Keuchhusten erkrankt². Da bisher kein genereller Impfschutz gegenüber der Erkrankung besteht, sollten Ärzte an die

Möglichkeit einer Pertussis bei einem Erwachsenen denken, wenn ein anfallsweiser, trockener Husten besteht, der zur Nacht an Intensität zunimmt. Bekannterweise ist die eindeutige Pertussis-Diagnose schwierig zu stellen, da die mikrobiologischen und serologischen Verfahren erst nach einiger Zeit sichere Hinweise geben können. Differentialdiagnostisch ist daher bedeutsam, daß ein Pertussis-Patient zwischen den Hustenanfällen frei von Begleitsymptomen ist. Dadurch läßt sich die Erkrankung von respiratorischen Virusinfektionen oder allergischen Erkrankungen, die mit Husten einhergehen, unterscheiden. Erwachsene, bei denen der Verdacht auf eine Keuchhustenerkrankung besteht, sollten mit einem Makrolid-Antibiotikum behandelt werden. Ein früher Behandlungsbeginn verkürzt die Erkrankungsdauer und verringert das Risiko für eine Weiterverbreitung.

ZUSAMMENFASSUNG: An die Möglichkeit eines Keuchhustens muß bei Erwachsenen gedacht werden, wenn ein langanhaltender Husten besteht. Im Rahmen von Studien konnte die Diagnose bei bis zu jedem dritten Patienten mit entsprechenden Symptomen gestellt werden. Eine Behandlung mit einem Makrolid-Antibiotikum ist in diesen Fällen ratsam, um die Ausbreitung der Erkrankung zu reduzieren.

1) CHERRY, J. D.
Ann. Intern. Med. 1998; 128: 64-66

2) SCHMITT-GROHE, S. et al.
Clin. Infect. Dis. 1995; 21: 860-866

Tuberkulose

Tuberkulose: Wie lange müssen Sputum-positive Patienten isoliert werden?

Hospitalisierte Patienten mit einer Lungentuberkulose und mikroskopisch positivem Sputum sollen nach Empfehlungen der offiziellen Gesundheitsbehörden mindestens bis zur Negativierung von drei konsekutiven Sputumanalysen isoliert werden. In der vorliegenden Studie aus New York wurden bei 100 Patienten mit einer Tuberkulose die Faktoren analysiert, die mit einer verlängerten Zeitdauer bis zur Sputumkonversion verbunden waren. Die Ergebnisse erbrachten, daß die mittlere Anzahl von Tagen 33 betrug, bevor es zum ersten negativen Sputumbefund kam, der entsprechende Median betrug 23 Tage. Interessanterweise lagen die positiven Kulturbefunde, die bei 85 dieser 100 Patienten analysiert wurden, fast exakt in der gleichen Größenordnung (Mittelwert 32 Tage, Medianwert 26 Tage). Mittels einer schrittweisen Regressionsanalyse stellte sich heraus, daß eine kavernöse Manifestation, eine hohe Anzahl an Mykobakterien in den ersten Sputumanalysen sowie

eine erstmalige Manifestation der Tuberkulose mit einer deutlichen Verlängerung dieser Negativierung des Sputums einhergehen. Eine HIV-Infektion hatte keinen Einfluß auf die Dauer bis zur Sputumkonversion.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Zeitdauer bis zu einer Sputumkonversion in dieser Studie war länger als bisher angenommen wurde. Die mikroskopische Negativierung und kulturelle Konversion stimmte weitgehend überein, so daß die Dauer einer Isolierung durchaus auf der Basis der mikroskopischen Sputumbefunde vorgenommen werden kann.

TELZAK, E.E. et al.
Clin. Infect Dis. 1997; 25: 666-70

INH-Prophylaxe der Tuberkulose nur bei Tuberkulin-positiven HIV-Patienten sinnvoll

Bei HIV-positiven Patienten besteht ein hohes Risiko für eine Infektion durch *Mycobacterium tuberculosis* und eine Erkrankung an Tuberkulose. Insbesondere für die Entwicklungsländer in Afrika und anderen Kontinenten stellt die Doppelinfection mit HIV und *M. tuberculosis* ein enormes sozialmedizinisches Problem dar. Mehrere Studien wurden in den vergangenen Jahren veröffentlicht, in denen die Möglichkeiten einer Tuberkulose-Prophylaxe von HIV-positiven Patienten untersucht wurden. Ein spezielles diagnostisches Problem besteht darin, daß HIV-positive Personen im fortgeschrittenen Stadium keine Reaktion im Tuberkulin-Test zeigen, sie sind also areaktiv bzw. anerg.

In einer umfangreichen Doppelblindstudie bei fast 3000 Patienten in Uganda wurde die präventive Wirksamkeit von drei unterschiedlichen antituberkulotischen Regimen im Vergleich zu Placebo bei HIV-Patienten untersucht, die im Tuberkulintest meist positiv waren (Hautinduration von mindestens 5 mm). **Gruppe 1:** Placebo; **Gruppe 2:** INH (ISOZID u. a.), 300 mg tgl. (sechs Monate); **Gruppe 3:** INH plus Rifampicin (RIFA u. a.), 600 mg tgl. (drei Monate); **Gruppe 4:** INH, Rifampicin plus Pyrazinamid (PYRAFAT), 2,0 g tgl. (drei Monate). Etwa jeder 4. Teilnehmer war areaktiv (718 von 2.736 Personen); diese Patienten erhielten entweder INH oder Placebo. Bei den tuberkulinpositiven Patienten senkte die Gabe der Antituberkulotika (alle drei Regime) die Rate an aktiver Tuberkulose, der Effekt war statistisch signifikant: das relative Risiko, eine Tuberkulose zu entwickeln, betrug mit den drei Regimen nur 0,33 bis 0,51 im Vergleich zu Placebo. Bei den anergen Patienten betrug das Tuberkulose-Risiko mit INH im Vergleich zu Placebo 0,83 (nicht signifikant). Bei 279 Patienten traten unerwünschte Wirkungen auf, sie waren am häufigsten in der Gruppe, die eine Dreifachkombination mit Pyra-

Fragen zu wichtigen Infektionen (24)

Die zehn häufigsten Fragen zu Protease-Inhibitoren (Teil I)

1. Wann sollte eine Behandlung mit Protease-Inhibitoren begonnen werden?

Jeder Patient, bei dem eine antiretrovirale Behandlung indiziert ist, ist auch ein Kandidat für eine Therapie mit Protease-Hemmern. Nahziel jeder antiretroviralen Behandlung ist die vollständige Suppression der HIV-Replikation mit Reduktion der Viruslast unter die Nachweisgrenze. Dies kann heute am ehesten durch eine Dreifachtherapie erreicht werden unter Einschluß von Protease-Inhibitoren.

2. Mit welchem Protease-Hemmer sollte begonnen werden?

Indinavir (CRIXIVAN), Ritonavir (NORVIR) und Nelfinavir (noch nicht im Handel) zeigen eine vergleichbare virostatistische Aktivität, wobei Indinavir den Vorteil einer längeren HIV-Suppression besitzt bei recht guter Verträglichkeit. Saquinavir (INVIRASE) hat den Nachteil einer unzureichenden oralen Bioverfügbarkeit.

3. Kann die Patientenmitarbeit kontrolliert werden?

Anerkannte und einfache Maßnahmen zur Bestimmung der Patientenmitarbeit gibt es nicht. Da der Beginn einer antiretroviralen Therapie nie eine Notfallmaßnahme darstellt sondern immer elektiv erfolgt, sollte immer eine intensive und verständliche Aufklärung der Patienten über die Chancen und Risiken einer solchen Behandlung erfolgen. Eine enge Anbindung der Patienten an die Sprechstunde sichert eine gute Compliance. Die wenigen Daten, die aus Studien zu diesem Thema bekannt sind, weisen dem Alkoholabusus eine signifikante Bedeutung als Ursache für Noncompliance zu.

4. Was ist zu tun, wenn Zidovudin (RETROVIR), Lamivudin (EPIVIR) und Indinavir versagen?

Die Regel ist, mindestens zwei neue, bisher nicht verwendete antiretrovirale Substanzen einzuführen. Eine andere Option ist der Beginn einer völlig neuen Kombination, zum Beispiel mit Stavudin (ZERIT), Didanosin (VIDEX), Saquinavir und Ritonavir.

5. Wie wird Therapieversagen einer Protease-Inhibitorthherapie definiert?

Ziel der antiretroviralen Therapie ist die Unterdrückung der HIV-Replikation im Plasma unter die Nachweisgrenze, was bei einer erfolgreichen Therapie nach drei bis fünf Monaten erreicht wird. Hinweise auf ein ungenügendes Ansprechen sind (1) weniger als eine Reduktion um eine Logstufe des HIV-RNA-Titers einen Monat nach Beginn einer Kombinationstherapie, (2) persistierender Abfall der CD4-Zellen trotz erfolgreicher HIV-Suppression und interkurrent auftretende opportunistische Infektionen. Diese müssen allerdings von Infektionen abgegrenzt werden, die sich zu Beginn der Therapie schon im Inkubationsstadium befanden.

BARTLETT, J.G. Inf. Dis. Clin. Pract. 1997; 6: 366 - 368

zinamid erhalten hatte. Therapieabbrüche waren meist durch das Auftreten von Exanthenen und Juckreiz bedingt.¹

In einer weiteren Doppelblindstudie aus Afrika wurde bei mehr als 600 Patienten in Kenia die Wirksamkeit einer Tuberkulose-Prävention mit INH (300 mg tgl.) untersucht. In dieser Studie war jedoch die Mehrzahl der Teilnehmer areaktiv (ca. 25 % waren Tuberkulin-positiv). Die Zahl der CD4+-Lymphozyten lag bei 321 bzw. 346 / μ l in beiden Gruppen (Medianwerte). Es fand sich kein signifikanter Effekt der INH-Prävention: eine Tuberkulose wurde im Verlauf der Studie bei 25 Patienten in der INH-Gruppe und bei 23 Patienten in der Placebogruppe gesichert und auch die Letalität war in beiden Gruppen gleich. Die Verträglichkeit der Medikation war gut. Die Mitarbeit der Patienten wurde als insgesamt ausreichend angesehen, doch nahmen 31 % der Patienten ihre Medikamente für fünf Wochen oder länger nicht ein. Das Ergebnis der Studie war jedoch nicht unterschiedlich zwischen den Patienten mit guter Mitarbeit und jenen mit einer schlechten Compliance.²

Eine weitere Studie zu der Problematik wurde in den USA durchgeführt. Alle Patienten waren HIV-positiv und areaktiv (bzw. anerg), doch bestand ein hohes Risiko für eine Tuberkulose (z. B. Drogen- oder Alkoholabusus, längerfristige Arbeitslosigkeit oder Obdachlosigkeit, Kontakt im Haushalt zu Personen mit aktiver Tuberkulose). Die Teilnehmer erhielten entweder täglich 300 mg INH oder Placebo für sechs Monate. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 33 Monaten wurde eine Tuberkulose bei sechs von 257 Patienten (Placebo), bzw. bei drei von 260 Patienten (INH) festgestellt, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,3$). Auch hinsichtlich anderer Endpunkte der Studie, wie Tod oder Fortschreiten der HIV-Erkrankung wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt.³

FOLGERUNG DER AUTOREN: In mehreren Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien wurden die Möglichkeiten einer Tuberkulose-Prävention mit INH (ISO-ZID u. a.) und anderen Antituberkulotika bei HIV-positiven Patienten untersucht. Wie bereits in früheren Studien gezeigt werden konnte, ist die Prophylaxe (über einen Zeit-

raum von zwölf Monaten/CDC) sinnvoll bei Personen mit einem positiven Tuberkulin-Test. Die Gabe von INH scheint ausreichend zu sein – eine Kombination mit weiteren Chemotherapeutika brachte keine Verbesserung des Ergebnisses. Bei anergen Patienten war die Prophylaxe mit INH dagegen nicht wirksam: es bestand kein signifikanter Unterschied zu Placebo.

- 1) WHALEN, C.C. et al.
N. Engl. J. Med. 1997; 337:801-808
- 2) HAWKEN, M. P. et al.
AIDS 1996; 11:875-882
- 3) GORDIN, F. M. et al.
N. Engl. J. Med. 1997; 337:315-320

Famciclovir zur Suppression von Herpes simplex bei HIV-Patienten

Die Infektion durch Herpes simplex Viren (HSV-1 oder HSV-2) zählt zu den häufigsten opportunistischen Infektionen bei HIV-infizierten Patienten. Daher wurde untersucht, ob sich durch die kontinuierliche Gabe von Famciclovir (FAMVIR) eine Suppression von HSV bei HIV-Infizierten erreichen läßt.

Die Doppelblind-Studie wurde bei insgesamt 48 HIV-positiven Personen durchgeführt; die CD4-Zellzahl (Medianwert) lag zu Beginn der Studie bei 384 pro µl Blut. Die Teilnehmer erhielten entweder das Virustatikum (zweimal täglich 500 mg oral) oder Placebo für acht Wochen; anschließend wurde im „cross-over“ die Zugehörigkeit zu den Gruppen getauscht. Kulturen von diversen Abstrichen zum Nachweis von HSV wurden täglich von allen Patienten angelegt (oral, urethral, genital, perirektal), daneben wurden etwaige Symptome einer Herpesinfektion aufgezeichnet.

Während der ersten Behandlungsphase ließ sich in den Kulturen nur bei fünf von 24 Patienten unter Famciclovir, jedoch bei 17 von 24 Patienten unter Placebo HSV nachweisen. In Tagen berechnet, ergaben sich die folgenden Zahlen: HSV konnte an 11 % der „Placebo-Tage“, aber nur an 1 % der „Famciclovir-Tage“ isoliert werden. Die Behandlung mit Famciclovir reduzierte auch signifikant die Anzahl der Tage mit Symptomen von 18 % auf 5 %. Nur 26 Patienten nahmen bis zum planmäßigen Ende an der Studie teil. Die relativ große Anzahl der Studienabbrüche war ganz überwiegend durch Komplikationen der Grunderkrankung bedingt. Die Verträglichkeit von Famciclovir war gut.

ZUSAMMENFASSUNG: Die antivirale Prophylaxe mit Famciclovir (FAMVIR) war bei HIV-positiven Patienten gegen eine Reaktivierung von Herpes simplex wirksam. Sowohl die Ausscheidung der Herpesviren als auch die Häufigkeit symptomatischer Episoden wurden im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert.

SCHACKER, T. et al.
Ann. Intern. Med. 1998; 128: 21-28

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

Leserbrief

In der Ausgabe September/Oktober 1997 der „Zeitschrift für Chemotherapie“ sind auf Seite 40 Impfempfehlungen für HIV-infizierte Patienten aufgeführt. In einigen Punkten sind diese Empfehlungen aber nicht dem neuesten Stand entsprechend. Es fehlen Hinweise auf die Anwendbarkeit von Impfungen gegen FSME und Diphtherie. Die Diphtherie hat in Osteuropa zur Zeit eine hohe Inzidenz erreicht. Im Abschnitt über die Hepatitis A bleibt unerwähnt, daß ein Aktivimpfstoff zur Verfügung steht, der als Totimpfstoff Anwendung bei Immunsupprimierten finden kann.

Der Erfolg der Polioimpfung ist bei Immunsupprimierten fraglich. Laut Angaben der STIKO (1997) ist eine Gelbfieberimpfung nur bei symptomatischer HIV-Infektion kontraindiziert. Eine Gelbfieberimpfung ist nach Nutzen-Risiko-Abwägung bei asymptomatischer HIV-Infektion möglich (siehe Tabelle).

gez. Dr. med. C. Kreutz / Dr. med. B. Gärtner / Prof. Dr. N. Müller-Lantzsch

Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO): Impfung bei HIV-Infektion

(Stand: März 1997)

| Impfstoff | HIV-Infektion | |
|---|------------------|-------------------|
| | asymptomatisch | symptomatisch |
| Inaktivierte Impfstoffe/Toxoide | empfohlen | empfohlen |
| BCG | nicht empfohlen | nicht empfohlen |
| Polio-Lebendimpfstoff (OPV) | nicht empfohlen* | nicht empfohlen* |
| Polio-Impfstoff, inaktiviert (IPV) | empfohlen | empfohlen |
| Masern-, MMR-Impfstoff | empfohlen | nicht empfohlen** |
| Mumps-, Röteln- und andere Lebendimpfstoffe | empfohlen | nicht empfohlen |

* Anstelle von Polio-Lebendimpfstoff wird inaktivierter Impfstoff empfohlen. Dies gilt auch für die Polio-Schutzimpfung von nicht mit HIV Infizierten in der gleichen Wohngemeinschaft.

** Masern könnten bei HIV-Kranken einen besonders schweren Verlauf nehmen. Bei erhöhter Masern-Gefährdung ist deshalb eine Masern- oder MMR-Impfung indiziert. Eine gleichzeitig durchgeführte IgG-Substitution kann den Impferfolg in Frage stellen. Eine Kontrolle des Impferfolges ist in diesen Fällen angeraten. Bei Nichtgeimpften ist im Falle einer Masern-Exposition eine IgG-Gabe zu erwägen.

Resistenz

Glykopeptid-resistente Enterokokken – erster Ausbruch in Nordirland

Im Dezember 1996 wurde in Belfast erstmals ein Glykopeptid-resistenter *E. faecium* im Urin eines Patienten mit einem hämatologischen Grundleiden nachgewiesen. Die Umgebungsuntersuchungen bei 17 Patienten, 17 Pflegepersonen und 24 Umgebungsstellen erbrachten zehn positive Resultate, davon sieben bei Patienten. Zum gleichen Zeitpunkt verstarb eine Patientin an einer

Sepsis durch diesen Glykopeptid-resistenten Enterococcus. Die weitere Untersuchung dieses Stammes ergab zwei unterschiedliche molekularbiologische Stämme; die Keime waren alle hoch resistent gegenüber Vancomycin (MK > 64 mg/l) und Teicoplanin (MHK > 256 mg/l), was zu einem VanA Phänotyp korrelierte. Eine weitere Ausbreitung dieses Stammes wurde durch intensive Infektionskontrollmaßnahmen verbunden mit einem restriktiven Einsatz von Vancomycin und Cephalosporinen verhindert.

RIZHALLA, E.Z. et al.
J. Antimicrob. Chemother. 1997; 40: 607-08

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050

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

Redaktion: PD Dr. G. Höffken, Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Frau D. Mirr (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen DM 48,- für Studenten und Abonnenten aus den neuen Beitrittsländern DM 36,- (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern DM 92,-;

Kündigung der Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

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

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

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