

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Mai/Juni 1999 – 20. Jahrg.

Übersicht

EU-Konferenz zum Thema „Bedrohung durch mikrobielle Resistenz“

Die zunehmende Häufigkeit resistenter, bakterieller Krankheitserreger findet vermehrte Beachtung und ist Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Publikationen und Veranstaltungen. Die Warnungen der Mikrobiologen, Ärzte und anderer Wissenschaftler haben zum Teil auch in den Medien breite Aufmerksamkeit erzeugt. In letzter Zeit findet das Thema auch auf politischer, administrativer Ebene immer größere Beachtung. Vor einigen Monaten fand in Dänemark eine Konferenz der Europäischen Union statt, auf der zunächst in einzelnen Workshops und anschließend in einer Gesamtkonferenz die Problematik der „Bedrohung durch mikrobielle Resistenz“ diskutiert wurde. Die wesentlichen Ergebnisse des Treffens wurden nun publiziert.¹

Zunächst wurde festgestellt, daß es sich bei der weltweiten Ausbreitung von resistenten Bakterien um ein „komplexes Phänomen“ handelt. Einfache Betrachtungsweisen müssen zwangsläufig zu Fehlschlüssen führen. Da die Resistenzentwicklung sich nicht an Ländergrenzen hält, ist ein internationales Vorgehen dringend geboten.

Folgen der Resistenzentwicklung

„Resistenz“ muß zunächst als das Ergebnis von in vitro-Untersuchungen angesehen werden – es ist sehr wenig darüber bekannt, welchen Einfluß die Abnahme der Empfindlichkeit von Erregern gegenüber Antibiotika auf Morbidität und Mortalität sowie Kosten hat. Die Konsequenzen der Resistenzentwicklungen werden je nach Art der Erkrankung und Patientengruppe sicherlich sehr unterschiedlich sein. Ein wichtiger Aspekt besteht darin, daß oft auch mit der Entwicklung von Resistenz die Virulenz der Erreger beeinflußt wird.

Die heute bedeutsamsten und viel diskutierten Beispiele von resistenten Erregern, die einen eindeutigen Einfluß auf Mortalität und Morbidität haben, sind:

1. Methicillin-resistente Stämme von *Staphylococcus aureus* (MRSA), die nicht nur gegen Penicillinase-feste Penicilline, sondern

auch gegen zahlreiche andere Antibiotika resistent sind und daher besser als multi-resistente Staphylokokken bezeichnet werden sollten,

2. Vancomycin-resistente Enterokokken

3. Multiresistente Stämme von *Mycobacterium tuberculosis*.

Darüberhinaus hat aber sicherlich auch die Resistenzentwicklung bei Salmonellen eine direkte medizinische Relevanz sowie die Infektionen mit *Pseudomonas*, Klebsiellen und Enterobacter bei immunsupprimierten sowie intensiv-medizinischen Patienten.

Die Entwicklungen haben direkten und indirekten Einfluß auf die Kosten, die mit diesen Infektionen verbunden sind: teure und oft weniger gut verträgliche Antibiotika der zweiten Wahl müssen eingesetzt werden, die Patienten müssen unter Umständen iso-

liert werden und der Aufenthalt im Krankenhaus verlängert sich. Genaue Angaben zu den ökonomischen Auswirkungen der Resistenzentwicklung lassen sich derzeit nicht machen, da valide Daten fehlen.

Der Gebrauch von antibakteriell wirksamen Arzneimitteln wird letztlich immer zu einer Abnahme der Empfindlichkeit führen. Ein viel zitiertes, relativ aktuelles Beispiel ist die Zunahme der Makrolidresistenz bei Streptokokken in Finnland, die auf einen einseitigen Einsatz von Erythromycin (ERYCINUM u. a.) bei entsprechenden Indikationen zurückgeführt werden konnte – die Häufigkeit resistenter Erreger nahm ab, nachdem die Verordnungsempfehlungen geändert wurden.²

Sehr viel schwieriger ist die Frage zu beantworten, welche Bedeutung die veterinärmedizinische Anwendung von Antibiotika für die Humanmedizin hat. Sicherlich

Inhalt

Übersicht	Seite 17–18
– Europäische Konferenz zur Resistenz	
Resistenz	Seite 18–19
– Resistenzentwicklung bei Harnwegsinfektionen	
– Resistenz von <i>Helicobacter pylori</i>	
Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (27)	Seite 19
– Nosokomiale Pneumonie I	
HIV	Seite 19–21
– HIV und Tuberkulose	
Prophylaxe	Seite 21–22
– INH versus Rifa plus Pyrazinamid bei Tbc	
– P.c.P.-Prophylaxe bei Organtransplantationen	
– Perioperative Prophylaxe bei Hüftprothesenoperationen	
– Pilzprophylaxe bei Neutropenie	
Interaktionen	Seite 22–23
– Ciprofloxacin und Kontrazeptiva	
– Clarithromycin und Rifabutin	
– Hormonstörungen bei Proteaseinhibitoren	
Leserbrief	Seite 23
– Endokarditisprophylaxe	
Infektionsepidemiologie	Seite 23–24
– Fortschritte in der Medizin	
– Infektionsletalität in den USA	

3'99

findet auch in diesem Bereich Selektion statt und die entsprechenden Erreger können entweder direkt zu Erkrankungen des Menschen führen oder durch Austausch von genetischem Material die Resistenzeigenschaft an andere – humanpathogene – Bakterien weitergeben.

Antibiotika werden bei Tieren – wie in der Humanmedizin – zur Prophylaxe und Therapie von Infektionen eingesetzt. Eine dritte Anwendungsart ist jedoch problematischer: in großen Mengen werden Antibiotika als Wachstumsförderer dem Tierfutter beigemischt. Dabei werden entweder Substanzen angewandt, die direkt in der Humanmedizin Verwendung finden oder die mit therapeutisch relevanten Antibiotika eng verwandt sind. Beachtung hat die Anwendung des Glykopeptids Avoparcin zur Tieraufzucht gefunden (die Verwendung ist mittlerweile verboten), das dem Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u. a.) sehr ähnlich ist. Bei Tieren sind Glykopeptid-resistente Enterokokken weit verbreitet. Besondere Bedenken bestehen hinsichtlich der Möglichkeiten eines Gentransfers zwischen diesen Bakterien und Mikroben der menschlichen Darmflora und potentiellen Krankheitserregern. Eine wesentliche Forderung der Konferenz bestand darin, daß bessere Informationen über die Mengen an Antibiotika, die in den einzelnen Bereichen verbraucht werden, notwendig sind. Aspekte des Datenschutzes und andere Argumente werden aber als wesentliche Hürden bei diesen Forderungen angesehen.

Besserer Umgang mit Antibiotika

Um der Resistenzentwicklung entgegen zu wirken, wurden folgende Forderungen für den Umgang mit Antibiotika aufgestellt:

1. Sowohl bessere Ausbildung im medizinischen als auch Information im öffentlichen Bereich. Der Einsatz von Antibiotika muß in vieler Hinsicht rationaler werden (gezielte Therapie, optimale Dosierung und Therapiedauer etc.).
2. Antibiotika sollten nur auf ärztliche Verschreibung verfügbar sein. Die Verschreibungspraxis muß optimiert werden. Nachweislich führt die Einrichtung einer „Arbeitsgruppe Antibiotika“ in Krankenhäusern, in der Kliniker, Mikrobiologen und Pharmakologen zusammenarbeiten, zu einer Besserung der Resistenzproblematik. Solche Initiativen haben sich auch unter ökonomischen Aspekten als vorteilhaft erwiesen.³
3. Auch hinsichtlich der Diagnostik von Infektionskrankheiten sind Verbesserungen dringend erforderlich.
4. Die Werbung für Antibiotika sollte sich an den Grundsätzen der EU und WHO orientieren.
5. Schließlich unterstützte die Mehrheit der Teilnehmer die Ansicht, daß ein Einsatz von Antibiotika als Wachstumsförderer in der

Aufzucht von Schlachtieren nicht gerechtfertigt sei. Diese Anwendung von Antibiotika sollte umgehend verboten werden, wenn es Substanzen betrifft, die mit der humanmedizinischen Therapie in direkter Verbindung stehen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Über die Ursachen und Konsequenzen der zunehmenden Häufigkeit von resistenten Bakterien als Folge der breiten Anwendung von Antibiotika fand in Kopenhagen eine Konferenz der Europäischen Union statt. Angesichts der Bedeutung des Resistenzproblems sollten Interventionsstrategien mit höchster Priorität erforscht werden. Dafür ist die Bereitstellung von adäquaten finanziellen Mitteln auf nationaler und europäischer Ebene unerlässlich. Die bürokratischen Hürden bei der Beantragung solcher Mittel müssen reduziert werden, die Etablierung eines multidisziplinären, wissenschaftlichen Beratergremiums in Europa ist notwendig.

1. MEVIUS, D. J. et al.
Int. J. Antimicrob. Agents 1999; 11:101-105

2. SEPPÄLÄ, H. et al.
N. Engl. J. Med. 1997; 337:441-446

3. GYSSENS, I. C. et al.
Pharm World Sci 1995; 17:163-167

coli-Stämme waren resistent, ein Anstieg der Resistenzhäufigkeit war in dieser Studie nicht erkennbar.

FOLGERUNG DER AUTOREN: E. coli ist der bei weitem häufigste Erreger unkomplizierter Harnwegsinfektionen. Gegenüber lang bekannten Antinfektiva, wie Ampicillin (BINOTAL u. a.) oder Cotrimoxazol (BACTRIM u. a.) besteht eine zunehmend häufige Resistenz. Ausweichpräparate sind mit schlechterer Verträglichkeit verbunden, oder sie erhöhen die Kosten der Therapie.

ANMERKUNG DER REDAKTION: In dieser Untersuchung aus den USA wurde ein deutlicher Resistenzanstieg bei E. coli gegenüber gebräuchlichen Antinfektiva festgestellt. Obwohl regionale Unterschiede bestehen, ist die Situation in Deutschland nicht grundsätzlich anders. Die zunehmende Resistenz bei den relevanten Erregern erschwert die ambulante Therapie der akuten Zystitis. Es ist abschbar, daß sich in den nächsten Jahren resistente Stämme ausbreiten werden, die auch gegenüber den immer häufiger eingesetzten Fluorchinolonen resistent sind.

GUPTA, K.
JAMA 1999; 281: 736-738

Resistenz von Helicobacter pylori in den Niederlanden

Die Eradikation von Helicobacter pylori bei Patienten mit einem aktiven oder rezidivierenden Ulkus des Magens oder des Duodenums ist empfehlenswert. Üblicherweise besteht diese Eradikationsbehandlung aus einem Protonenpumpenhemmer oder einem H₂-Antagonisten in Kombination mit zwei Antibiotika. Die am häufigsten eingesetzten Antibiotika für diese Therapie sind Clarithromycin (KLACID), Metronidazol (CLONT u. a.), Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) sowie Tetracycline [z. B. Doxycyclin (VIBRAMYCIN) u. a.]. Weltweit wird allerdings über einen Resistenzanstieg gegenüber den am häufigsten eingesetzten Antibiotika berichtet, hierbei gibt es jedoch beträchtliche regionale Unterschiede. In einer holländischen Studie wurden 231 H. pylori-Isolate in den Jahren 1997-1998 über einen Zeitraum von sechs Monaten zentral gesammelt und die minimalen Hemmkonzentrationen bestimmt. Die Resistenzrate gegenüber Clarithromycin wurde mit 1,7 % errechnet, für Metronidazol lag diese Zahl bei 21,2 %. Keiner der untersuchten Keime war resistent gegenüber Amoxicillin oder Tetracyclinen. Interessanterweise betrug die primäre Resistenz gegen ein neues Fluorchinolon, in diesem Falle Trovafloxacin (TROVAN), 4,7 %. Da Trovafloxacin zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht im niederländischen Markt

Resistenz

Resistenzentwicklung bei Erregern von unkomplizierten Harnwegsinfektionen

Die akute Zystitis bei jüngeren Frauen zählt mit zu den häufigsten bakteriellen Infektionen, die ambulant behandelt werden. Zahlreiche antibakteriell wirksame Substanzen stehen zur Verfügung, doch ist die Resistenzsituation gegenüber den einzelnen Antibiotika sehr unterschiedlich. Ärzte in Seattle, USA, untersuchten die Veränderungen der Resistenzsituation bei Erregern von unkomplizierten Harnwegsinfektionen über einen Zeitraum von fünf Jahren. Insgesamt wurden die klinischen und mikrobiologischen Daten von mehr als 4000 Patientinnen im Alter zwischen 18 und 50 Jahren ausgewertet. E. coli (86 %) war der häufigste Erreger. Mehr als 20 % der Stämme erwiesen sich als resistent gegenüber Ampicillin (BINOTAL u. a.). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter kontinuierlicher Anstieg der Resistenzhäufigkeit auch gegenüber anderen Chemotherapeutika, wie Cotrimoxazol (BACTRIM u. a.) während des Beobachtungszeitraumes (1992: 9 %, 1996: 18 %). Die Resistenzsituation gegenüber Ciprofloxacin (CIPROBAY) und Gentamicin (REFOBACIN u. a.) war dagegen deutlich besser: weniger als 2 % der E.

eingeführt war, dürfte es sich hierbei um eine parallele Resistenz dieses neuen Fluorchinolons zu den schon verfügbaren älteren Fluorchinolonen handeln.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Während Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) oder Tetracykline noch komplett aktiv gegen *Helicobacter pylori* in den Niederlanden sind, zeigt Metronidazol (CLONT) mit über 20 % schon erhebliche Resistenzraten. Auch für Clarithromycin (KLA-CID) mit 1,7 % ist eine beginnende Resistenzsteigerung zu beobachten. Eine empirische Behandlung mit Metronidazol erscheint bei dieser ungünstigen Resistenzsituation nicht mehr sinnvoll; generell sollten mehr Resistenzbestimmungen bei *Helicobacter*-Infektionen vorgenommen werden.

DEBETS-OSSENKOPP, Y. J. et al.
J. Antimicrob. Chemother. 1999; 43: 511-15

Resistenzrisiko bei ambulant erworbener Sepsis nach vorausgegangener Antibiotikatherapie

Der Zusammenhang zwischen dem Antibiotikaeinsatz in der Klinik und der Resistenz einer nachfolgenden nosokomialen Infektion ist in zahlreichen Studien untersucht worden. Entsprechende Analysen von außerhalb des Krankenhauses erworbenen Infektionen sind jedoch sehr selten. Im Zeitraum von 1992-1996 wurde dieser Zusammenhang bei insgesamt 1717 ambulant erworbenen bakteriämischen Episoden in Nordjütland untersucht. Sämtliche 1717 Patienten wurden stationär behandelt, und zwar vorwiegend (1206 Patienten) in der inneren Medizin. Ausgangspunkt der Sepsis waren bei 458 Patienten die Harnwege, bei 364 Patienten der Respirationstrakt und bei 241 Patienten war der Gastrointestinal- bzw. Gallenwegsbereich betroffen. Antibiotika wurden bei 14 % der Patienten während der 30 Tage vor der Einweisung verschrieben und bei 37 % der Patienten innerhalb von sechs Monaten vor dem stationären Aufenthalt. Die am häufigsten verschriebenen Antibiotika waren Ampicillin (BINOTAL u. a.) in 28 %, Penicillin G (div. Präparate) in 27 %, Sulfonamide und/oder Trimethoprim (div. Präparate) in 16 % und Makrolide in 14 %. Der am häufigsten isolierte Erreger war *Escherichia coli* (33 %), andere Enterobacteriaceae (8 %), Pneumokokken (23 %) und *Staphylococcus aureus* (10 %) folgen hinsichtlich der Häufigkeit. Von den 575 *E. coli*-Iso-laten waren 74 % empfindlich gegenüber Ampicillin, 75 % gegenüber Sulfonamiden und 90 % gegenüber Trimethoprim. Eine vorangegangene Antibiotikaeinnahme war deutlich assoziiert mit einer Resistenz gegenüber Ampicillin, Sulfonamiden und Trimethoprim von *E. coli*. Dieser Zusammenhang war weniger deutlich für *Staphylokokken* und andere Enterobakterien.

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (27)

Nosokomiale Pneumonie I

Kasuistik: Ein 64 Jahre alter Patient mit einer langjährigen Raucheranamnese entwickelt am dritten Tag nach einer Kolonresektion wegen eines Tumors Fieber, Husten, purulenten Auswurf und rechtsbasale Thoraxschmerzen. Klinisch lassen sich über dem rechten Unterlappen dorsollateral klingende Rasselgeräusche auskultieren, die radio-logisch einer Infiltration in den lateralen und dorsalen Unterlappensegmenten rechts entsprechen.

Diagnose: Der Erkrankungsverlauf und die erhobenen klinischen Befunde deuten auf eine postoperative nosokomiale Pneumonie des rechten Lungenunterlappens hin. Das Röntgenbild mit einer konfluierenden Infiltration in zwei Segmenten des Unterlappens ohne Hinweis auf eine Einschmelzung bestätigt diesen Verdacht. Im Blutbild besteht eine Leukozytose von 15000/µl mit angedeuteter Linksverschiebung, der CRP-Wert ist mit 33 mg/l erhöht. Die mikrobiologische Untersuchung des purulenten Sputums ergibt ein Wachstum von *Klebsiella pneumoniae*.

Pathogenese: Der fast dreistündige operative Eingriff sowie die postoperativ schmerzbedingte eingeschränkte Zwerchfellbeweglichkeit haben bei dem Patienten mit einer Raucherbedingten chronischen Bronchitis zu einer Störung seiner bronchoalveolären Clearance geführt und damit zur Disposition bezüglich einer nosokomialen Pneumonie. Eine wesentliche Aspiration wurde nicht beobachtet und ist heute bei modernen Anästhesieverfahren eine Seltenheit. Als Erreger bei derartigen Infektionen, die in der frühen Phase eines Krankenhausaufenthaltes auftreten, kommen bei Patienten mit chronischer Bronchitis durchaus Keime wie Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* und *S. aureus*, aber auch *Klebsiellen*, *Enterobacter* und *Proteus* Spezies in Betracht. An anaerobe Keime muß bei Disposition bzw. nachgewiesener Aspiration gedacht werden.

Therapie: Von besonderer Bedeutung bei dieser postoperativen Infektion ist die Wiederherstellung einer ungestörten Atemmechanik mit Schmerzbekämpfung und atemphysikalischen Maßnahmen wie z. B. krankengymnastischer Atemtherapie, bronchospasmodischer Behandlung und möglicherweise auch Überdruckinhalation mit einem IPPB-Gerät. Antibiotisch müssen bei der empirischen Anfangsbehandlung die zuvor genannten dominierenden Keime berücksichtigt werden, so daß parenterale Cephalosporine der zweiten Generation [z. B. Cefotiam (SPIZEF) oder Cefuroxim (ZINACEF u. a.)], Breitspektrum-Penicilline wie Amoxicillin plus Clavulansäure (AUGMENTAN), Ampicillin plus Sulbactam (UNACID), Mezlocillin (BAYPEN) plus Sulbactam (COMBACTAM) oder Piperacillin plus Tazobactam (TAZOBAC), aber auch Fluorchinolone wie Ciprofloxacin (CIPROBAY), Levofloxacin (TAVANIC) oder Trova-floxacin (TROVAN) eingesetzt werden können. Die antibiotische Therapie wird bis zur Entfieberung parenteral durchgeführt, danach kann auf eine orale Behandlung um-gesetzt werden. Die Dauer der Therapie richtet sich nach dem klinischen Verlauf und liegt in der Regel zwischen fünf und zehn Tagen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Antibiotikaeinnahme innerhalb der letzten drei Monate vor einer schweren bakteriellen Infektion wie z. B. der Sepsis, ist mit einer vermehrten Antibiotikaresistenz verbunden. Diese Tatsache sollte bei der empirischen Anfangstherapie hinsichtlich der Antibiotikaauswahl unbedingt berücksichtigt werden.

PETERSEN, G. et al.
J. Antimicrob. Chemother. 1999; 43: 119-26

HIV

Tuberkulose bei Patienten mit HIV-Infektion – Besonderheiten der Therapie

Tuberkulosen gehören mit zu den häufigsten infektiösen Komplikationen bei HIV-infizierten Patienten. In den Vereinigten Staaten von Amerika werden annähernd 6.000 bis 9.000 Neuinfektionen pro Jahr bei dieser

Risikopopulation beobachtet, wobei besonders Drogenabhängige und Obdachlose betroffen sind.

Klinische Studien zeigen einen ungünstigen Einfluß einer aktiven Tuberkulose auf den Verlauf der HIV-Infektion mit doppelt so hohen Letalitätsraten im Vergleich zu HIV-Patienten ohne Tuberkulose, wobei die Todesursachen mehr in der Progression der HIV-Infektion und weniger durch die Tuberkulose selbst zu suchen sind.

Gültige Richtlinien zur Behandlung einer akuten Tuberkulose bei HIV-Infizierten sehen die Verabreichung einer neun- bis zwölfmonatigen antituberkulotischen Kombinationsbehandlung vor, da die bei nicht HIV-infizierten Personen gängige sechs-Monatsbehandlung in Einzelfällen zu einer erhöhten Rezidivrate geführt hatte. Die CDC in Atlanta empfehlen eine Mindesttherapiedauer von sechs Monaten und bei langsamerer Keimeliminierung eine Weiterführung der Behandlung bis zu neun Mo-

naten oder um mindestens vier Monate nach Negativierung der Kulturen. In Frage kommen alle bekannten antituberkulotischen Präparate, wie Isoniazid (ISOZID u. a.), Rifampicin (RIFA u. a.), Pyrazinamid (PYRAFAT u. a.) bzw. Ethambutol (MYAMBUTOL u. a.) (siehe Tabelle). Bei Risikogruppen sollte eine direkte Kontrolle der Medikamenteneinnahme vorgenommen werden. Hierzu sind besonders die Therapieschemata geeignet, die eine zwei- bis dreimalige Gabe der Medikamente pro Woche vorsehen.

Spezielle Probleme

Die antiretrovirale Kombinationstherapie hat die Prognose der HIV-Infektion in den letzten Jahren entscheidend verbessert, aber auch gleichzeitig die Behandlung der Tuberkulose erschwert: Rifampicin führt zu einer deutlichen Aktivitätssteigerung des hepatischen Cytochroms P450 CYP3A, das den Metabolismus von verschiedenen Proteaseinhibitoren und nichtnukleosidischen Inhibitoren der reversen Transkriptase beeinflusst. Im Gegensatz zu Rifampicin stellt Rifabutin (MYCOBUTIN) einen geringeren Induktor von CYP3A dar und bietet sich daher als sicherere Alternative an. In einer

Kombination mit Indinavir (CRIXI-VAN) sollte zur Verhinderung der Entwicklung von HIV-resistenten Mutanten durch unzureichende Proteaseinhibitor-Serumspiegel die Dosis von Indinavir auf dreimal 1,0 g pro Tag erhöht werden. Aus ähnlichen Überlegungen wird eine Dosis von Nelfinavir (VIRACEPT) von zweimal 1250 mg pro Tag empfohlen. Aufgrund unzureichender klinischer Daten sollte eine Kombination mit Saquinavir (INVIRASE, FORTOVASE) vermieden werden. Da Proteaseinhibitoren die Plasmaspiegel von Rifabutin durch eine Hemmung seines Metabolismus gleichzeitig erhöhen können, steigt die Gefahr von Rifabutin-induzierten Uveitiden, so daß eine Dosis von maximal 150 mg pro Tag empfohlen wird. Da Ritonavir (NORVIR) den Rifabutinstoffwechsel erheblich beeinflusst, sollten beiden Substanzen nicht gemeinsam verabreicht werden.

Vorsicht ist geboten bei Kombinationen von Rifabutin mit nichtnukleosidischen Inhibitoren der reversen Transkriptase. Rifabutin reduziert die Serumspiegel von Delavirdin (RESCRIPTOR) um 75 %, eine Kombination ist nicht empfehlenswert. Diese Empfeh-

lung bezieht sich aus Sicherheitsgründen bis zum Vorliegen entsprechender klinischer Studien auch auf Nevirapin (VIRAMUNE) und Efavirenz (SUSTIVA), da gegenüber beiden Substanzen resistente HIV-Mutanten durch eine einzige Mutation entstehen können und beide Substanzen die Serumspiegel von Rifabutin reduzieren.

Alle Patienten, bei denen die Indikation zu einer antiretroviralen Kombinationstherapie besteht, d. h. behandlungswillige Patienten mit erhöhter HIV RNA Viruslast im Plasma, sollten daher entweder Indinavir oder Nelfinavir als Proteaseinhibitoren zusammen mit Rifabutin als Teil ihrer Kombinationstherapie erhalten. Ganz auf Rifampicin-Derivate in der Behandlung der Tuberkulose zu verzichten wird aufgrund erhöhter Toxizität, Kosten und fehlender klinischer Daten – zumindest bei HIV-Infizierten – nicht empfohlen. Bei allen anderen Patienten, bei denen keine Indikation für eine antiretrovirale Therapie mit Proteaseinhibitoren bzw. mit nichtnukleosidischen Inhibitoren der reversen Transkriptase besteht, kann eine antituberkulotische Standardbehandlung unter Ein-schluß von Rifampicin erfolgen.

Tabelle:

Empfehlungen zur antituberkulotischen Behandlung in Abhängigkeit vom HIV-Serostatus

Resistenz	Negativer HIV-Status	Positiver HIV-Status	Antiretrovirale Therapie
Keine	IRPE ¹ 2 Monate IR 4 Monate ³	IRPE 2 Monate IR 4-7 Monate ⁴ oder IPE + Rifabutin 2 Monate, I plus Rifabutin 6-9 Monate	Keine Therapie mit Proteaseinhibitoren bzw. NNRTIs ^{2,5} Rifabutin kann mit Indinavir oder Nelfinavir kombiniert werden, nicht mit Saquinavir, Ritonavir oder NNRTIs
Isoniazid	RPE 6 Monate	RPE 6-9 Monate oder Rifabutin plus PE 6-9 Monate	Keine Proteaseinhibitoren/NNRTIs Rifabutin kann mit Indinavir oder Nelfinavir kombiniert werden, nicht mit Saquinavir, Ritonavir oder NNRTIs
Rifampicin	IPE 18-24 möglich	IPE 18-24 Monate oder IPSE 2 Monate, IPS 7-10 Monate	Alle antiretroviralen Substanzen Alle antiretroviralen Substanzen möglich

¹ I Isoniazid, R Rifampicin, P Pyrazinamid, E Ethambutol, S Streptomycin,

² NNRTIs nichtnukleosidische Inhibitoren der reversen Transkriptase

³ Streptomycin kann statt Ethambutol gegeben werden

⁴ Therapieverlängerung bei langsamer klinischer Besserung oder verzögerter bakteriologischer Negativierung der Kulturen. Zwölf-monatige Behandlungsdauer bei milderer oder skeletaler Tuberkulose unabhängig vom HIV-Status

⁵ Proteaseinhibitoren bzw. NNRTIs sollten frühestens zwei Wochen nach Absetzen einer Rifampicintherapie eingesetzt werden, da die Enzyminduktion persistieren kann

Paradoxe Reaktionen

Falls eine antiretrovirale Kombinationstherapie im frühen Verlauf einer antituberkulotischen Behandlung initiiert wird, kann es zu einer paradoxen Verschlechterung der Erkrankung mit Zunahme pulmonaler Infiltrate bzw. zum Auftreten von mediastinalen Lymphomen kommen. Ursache dürfte bei der Mehrzahl der Patienten eine verbesserte zelluläre Immunreaktion sein, die die paradoxe klinische Verschlechterung erklärt. In Einzelfällen ist die Reaktion sehr ausgeprägt und erfordert den Einsatz von Glukokortikoiden, wie Prednisolon (PREDNI H u. a.). Differentialdiagnostisch sind andere Begleiterkrankungen auszuschließen.

Resistenz gegen Rifampicin

Eine Einfachresistenz gegenüber Rifampicin wird bei HIV-Infizierten im Vergleich zu Nichtinfizierten häufiger vorgefunden, wobei meist Mutationen und weniger Übertragungen von resistenten Stämmen die entscheidende Rolle spielen. Risikofaktoren sind mangelnde Patientenmitarbeit, schwere Immunsuppression und positive Sputumausstriche für *M. tuberculosis*. Ähnliche Faktoren sind auch für das Auftreten von multiresistenten *M. tuberculosis* Stämmen in den 90-iger Jahren verantwortlich gewesen, die nur durch strenge Infektionskontrollmaßnahmen und Verbesserungen von Infrastrukturmaßnahmen im öffentlichen Gesundheitswesen eingedämmt werden konnten. Therapiegrundsätze sind u. a. die Verabreichung von mindestens zwei *in vitro* wirksamen antituberkulotischen Präparaten, Verlängerung der Therapiedauer sowie eine konsequente Überwachung der Medikamenteneinnahme (Tabelle).

Chemoprophylaxe

Aufgrund der hohen Inzidenz einer Tuberkulose bei HIV-Infizierten mit einem positiven Tuberkulintest (Hautinduration über 5 mm im Durchmesser) bzw. bei kurzlichem Kontakt mit einem potentiell infektiösen Tuberkulosekranken, wird in diesen Fällen eine Chemoprophylaxe nach Ausschluß einer aktiven Tuberkulose empfohlen. Geeignete Präparate und Präparatekombinationen sind (1) INH täglich und/oder zweimal wöchentlich für neun Monate oder Rifampicin bzw. Rifabutin plus Pyrazinamid täglich für zwei Monate. Hiermit kann das Risiko einer Tuberkulose um annähernd 70 % reduziert werden. Bei Exposition mit multiresistenten *M. tuberculosis* Stämmen sollte eine Zweifachkombination mit Aktivität gegenüber den resistenten Erregern gewählt werden.

Da Hauttests mit Recall-Antigenen wenig reproduzierbar sind und eine INH-Chemoprophylaxe bei anergen Patienten die Häufigkeit von Tuberkulosen nicht reduzieren konnte, wird bei Anergie keine Chemoprophylaxe empfohlen.

ZUSAMMENFASSUNG: Die Therapie einer Tuberkulose bei HIV-Infizierten weist im Vergleich zur Behandlung bei Nichtinfizierten einige wichtige Besonderheiten auf. Wie bei Nichtinfizierten basiert die Kombinationstherapie zunächst auf den bekannten antituberkulotischen Präparaten der ersten Ordnung wie Rifampicin (RIFA u. a.), INH (ISOZID u. a.), Ethambutol (MYAMBUTOL u. a.) bzw. Pyrazinamid (PYRAFAT u. a.). Bei einer Begleittherapie mit Proteaseinhibitoren oder nichtnukleosidischen Inhibitoren der reversen Transkriptase sollte wegen Arzneimittelinteraktion statt Rifampicin besser Rifabutin (MYCOBUTIN) verabreicht werden. Aufgrund einer Verbesserung der Immunreaktion unter einer hochaktiven antiretroviralen Therapie, kann es in den frühen Phasen einer anti-tuberkulotischen Behandlung zu differenzialdiagnostisch schwierig abzugrenzenden paradoxen Reaktionen kommen. Bei multiresistenten *M. tuberculosis* Stämmen müssen grundsätzlich mindestens zwei *in-vitro* wirksame Präparate möglichst unter direkter Kontrolle der Medikamenteneinnahme (DOT) verabreicht werden.

HAVLIR, D.V. et al.
N. Engl. J. Med. 1999; 340: 367-373

Prophylaxe

INH versus Rifampicin plus Pyrazinamid zur Prävention der Tuberkulose

Die Infektion mit dem human immunodeficiency virus (HIV-1) gilt insbesondere in Entwicklungsländern als wichtigste Ursache

für die Reaktivierung einer latenten Tuberkulose. Schätzungen gehen davon aus, daß pro Jahr in 3 bis 16 % eine Tuberkulose bei HIV-seropositiven, tuberkulin-positiven Personen auftreten wird. Mit einer INH-Prophylaxe (ISOZID u. a.) in einer Dosierung von 300 mg/d über mindestens sechs Monate kann diese Rate um mehr als die Hälfte reduziert werden. Nachteile dieser Form der Tbc-Prävention sind die potentielle Hepatotoxizität von INH sowie, und dies gilt insbesondere für Entwicklungsländer, die begrenzten Ressourcen dieser Länder und die hohe Rate an Therapie- bzw. Prophylaxeabbrüchen.

In einer randomisierten, nichtverblindeten Studie in Haiti wurde die Wirksamkeit einer Tuberkulose-Prophylaxe mit INH über sechs Monate mit der von Rifampicin (RIFA, RIMACTAN u. a.) plus Pyrazinamid (PYRAFAT) über nur zwei Monate verglichen. Die Prüfpräparate wurden zweimal pro Woche verabreicht, wobei die Tabletteneinnahme einmal in der Woche unter direkter Beobachtung erfolgte. Die Dosis orientierte sich nach dem Körpergewicht und betrug bei über 50 kg schweren Personen für INH 800 mg/Woche plus 25 mg Pyridoxin (zum Beispiel in ISOZID comp.), für Rifampicin 600 mg/Woche sowie für Pyrazinamid 2500 mg/Woche.

Eingeschlossen wurden über 16-jährige Personen mit positivem HIV-Antikörperstatus, einem positiven Tuberkulintest mit einer Hautreaktion über 5 mm im Durchmesser ohne Hinweise auf eine aktive Tuberkulose. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 2,5 Jahre. 13.824 Personen wurden getestet, 784 nahmen an der Studie teil, 750 waren auswertbar. Die Abbruchrate lag in beiden Gruppen (Gruppe I: INH-Behandelte; Gruppe II: mit Rifampicin und Pyrazinamid behandelte Personen) bei annähernd 11 %. Beide Gruppen waren in den wesentlichen Parametern wie Ausmaß der zellulären Immunschwäche gut miteinander vergleichbar.

Eine aktive Tuberkulose entwickelte sich bei 14 (3,8 %) der 370 mit INH behandelten Personen sowie bei 19 (5,0 %) der 380 Personen in Gruppe II. Dies war statistisch kein signifikanter Unterschied. Kein Patient erkrankte in den ersten drei Monaten (unter medikamentöser Prophylaxe) an einer Tuberkulose. Das Risiko, eine Tuberkulose in den ersten 10 Monaten der Prophylaxe zu entwickeln, war allerdings in der Gruppe II mit 3,7 % signifikant höher als in Gruppe I (1,0 %). Nach 36 Monaten fand sich dann aber zwischen beiden Gruppen kein Unterschied mehr.

Die Verträglichkeit der Prüfpräparate war gut, schwere unerwünschte Wirkungen wurden nicht beobachtet. Bei zwei von sieben getesteten Tuberkuloseerregern fand sich nach Prophylaxeende eine INH-Resistenz.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer randomisierten offenen Untersuchung an 750 HIV-infizierten Personen mit positivem Tuberkulintest wurde die Wirksamkeit einer Prophylaxe mit INH (ISOZID comp.) über sechs Monate mit der von Rifampicin (RIFA, RIMACTAN) plus Pyrazinamid (PYRAFAT) verglichen. In den ersten zehn Monaten lag die Tuberkuloserate in der INH-Gruppe signifikant niedriger, allerdings glich sich dies in den folgenden Monaten aus, sodaß beide Präventionen als gleichwertig anzusehen sind. Die Verträglichkeit war in beiden Armen gut.

HALSEY, N. A. et al.
The Lancet 1998; 351: 786-792

Dauer einer *P. carinii* Pneumonie-Prophylaxe bei organtransplantierten Patienten

Patienten nach Organtransplantation zeigen ein erhöhtes Risiko, schwere, zum Teil lebensbedrohliche infektiöse Komplikationen durch opportunistische Erreger zu entwickeln. Die *Pneumocystis carinii* Pneumonie (PCP) gehört mit zu den häufigsten Infektionen, wobei Patienten nach Herz- bzw. Nierentransplantation mit einer Rate von 4 % vergleichsweise selten, Patienten nach einer Lebertransplantation mit 11 % und einer Herz-Lungentransplantation mit 33 % besonders häufig betroffen sind.

In einer retrospektiven Analyse von Patientenakten eines großen Transplantationszentrums in den USA wurde die Inzidenz einer *P. carinii*-Pneumonie bei Patienten mit Zustand nach unterschiedlichen Organtransplantationen untersucht. Ebenfalls erfaßt wurde die primäre *Pneumocystis carinii*-Prophylaxe mit Cotrimoxazol (BAC-TRIM u. a.). Das Standard-Prophylaxe-Protokoll bestand aus der Gabe von 480-960mg Cotrimoxazol dreimal pro Woche. Berechnet wurde die Häufigkeitsrate, die Inzidenz insgesamt sowie bezogen auf die Dauer der Posttransplantationszeit (Personen-Transplantations-Jahre PTJ).

28 Fälle an PCP wurden in einem Zeitraum zwischen 1987 und 1996 bei 1299 Patienten, die einer Organtransplantation unterzogen wurden, erkannt, entsprechend 4,8 Fälle auf 1000 Personen-Transplantations-Jahre.

Kein Patient unter einer Chemoprophylaxe mit Cotrimoxazol entwickelte eine *P. carinii*-Pneumonie. 10 (36 %) der 28 PCP-Fälle traten erst ein Jahr nach Organverpflanzung auf. So war die Inzidenz einer PCP während des ersten Jahres nach Transplantation achtmal größer als in den nachfolgenden Jahren nach Organtransplantation.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer retrospektiven Untersuchung wurde die Inzidenz einer *Pneumocystis carinii*-Pneumonie bei organtransplantierten Patienten

festgestellt. Die Gesamtinzidenz betrug 4,8 Fälle auf 1000 Personentransplantationsjahre und war nach Leber- bzw. Herz-Lungentransplantation am höchsten. Eine Cotrimoxazol (BACTRIM u. a.)-Prophylaxe war in allen Fällen hochwirksam. Nur bei Lungen bzw. Herz-Lungenverpflanzung kam es noch ein Jahr nach Transplantation ohne Chemoprophylaxe zum Auftreten von *P. carinii*-Pneumonien, so daß bei dieser Patientengruppe eine zeitlich unbegrenzte PCP-Chemo-prophylaxe über das erste Jahr nach Transplantation hinaus empfohlen wird.

GORDON, S. M et al.
Clin. Inf. Dis. 1999; 28: 240-246

Perioperative Prophylaxe bei prothetischem Hüft- und Kniegelenkersatz

Der prothetische Gelenkersatz von Knie- und Hüftgelenken wird üblicherweise als sogenannte „saubere Operation“ bewertet. Die Häufigkeit einer postoperativen Infektion im Rahmen dieser Eingriffe wurde durch eine systemische perioperative Antibiotikaphylaxe sowie antibiotikahaltigen Knochenzement, aber auch durch die Verbesserung der chirurgischen Technik und in manchen Zentren auch durch die Nutzung keimarmer Operationsräume in den letzten Jahren deutlich gesenkt. Allerdings sind postoperative tiefe Wundinfektionen nach derartigen Operationen häufig von außerordentlich ernsten Konsequenzen. In einer randomisierten multizentrischen Studie in Italien wurden insgesamt zwölf operative Zentren und insgesamt 860 Patienten in eine perioperative Prophylaxe-Studie eingeschlossen. 427 Patienten erhielten eine Einmaldosis von Teicoplanin (TARGOCID) 400 mg iv zum Zeitpunkt des Narkosebeginns und 433 Patienten erhielten Cefazolin (ELZOGRAM u. a.) über eine 24-Stunden-Periode, 2 g zum Narkosebeginn sowie sechsstündlich 1 g iv als Bolus. Am Ende der Studie konnten 826 Patienten bezüglich der Wirksamkeit dieser unterschiedlichen Prophylaxe-Formen bewertet werden. Sechs Patienten (1,5%) in der Teicoplanin-Gruppe und sieben Patienten (1,7%) in der Cefazolin-Gruppe entwickelten eine Wundinfektion während ihres postoperativen Hospitalaufenthaltes. Jeweils 57 Patienten in beiden Gruppen hatten eine gesicherte oder vermutete Infektion in der postoperativen Phase außerhalb des chirurgischen Operationsgebietes. 792 Patienten konnten über drei Monate beobachtet werden, 738 über zwölf Monate. Die Erfolgsraten dieser Patienten lagen in beiden Gruppen exakt gleich bei 99,2% nach drei Monaten und 99,7% nach zwölf Monaten. Die in Einzelfällen nachgewiesenen Erreger der chirurgischen Wundinfektionen waren durchweg *Staphylococcus aureus* und koagulase negative *Staphylokokken*.

22

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Studie belegt die Wirksamkeit einer Einmaldosis von Teicoplanin (TARGOCID) in der perioperativen Prophylaxe der Hüft- bzw. Kniegelenkprothesen-Operation. Die herkömmliche Prophylaxe mit Cefazolin (ELZOGRAM u. a.) war jedoch in gleicher Weise wirksam. Zu bedenken ist darüber hinaus, daß der umfangreiche Einsatz eines Glykopeptid-Antibiotikums sicherlich auch zu den problematischen Resistenzentwicklungen dieser Substanzgruppe gegenüber grampositiven Keimen beitragen kann.

PERITI, P et al.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1999; 18: 113-19

Orale Pilzprophylaxe mit Fluconazol bei neutropenischen Patienten

Pilzinfektionen stellen bei Zytostatika-behandelten, neutropenischen Patienten eine wichtige Komplikation dar. Die prophylaktische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fluconazol (DIFLUCAN) wurde jetzt in einer doppelblinden, plazebo-kontrollierten, multizentrischen Studie bei 304 Patienten untersucht. Sie erhielten für mindestens sieben Tage entweder Plazebo oder Fluconazol zweimal 200 mg/d. Primärer Endpunkt der Studie war die Häufigkeit einer parenteralen Amphotericin B-Therapie (AMPHOTERICIN B) als Ausdruck der Unwirksamkeit der Studienmedikamente. Weitere Endpunkte waren die mit der Pilzinfektion assoziierte Letalität, die Rate an Schleimhautmykosen sowie die Kolonisationsrate mit Pilzen.

Es ergab sich kein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit einer parenteralen Amphotericin B-Therapie zwischen beiden Gruppen (Fluconazol 57% vs. 50% Plazebogruppe). Allerdings konnte ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Oberflächennykosen (7% versus 18%) sowie von nachgewiesenen/wahrscheinlichen invasiven Mykosen zu Gunsten von Fluconazol beobachtet werden. Signifikant weniger Patienten in der Fluconazolgruppe verstarben infolge einer Pilzinfektion (9 vs. 32). Auch konnte mit dem Azol die Pilzkolonisationsrate im Vergleich zu Plazebo deutlich gesenkt werden. Am meisten profitierten Patienten mit akuten Leukämien, die eine Induktionschemotherapie mit Cytarabin (ALEXAN) und einem Anthrazyklin-haltigen Regime erhalten hatten oder Patienten nach auto-loger Knochenmarktransplantation ohne Gabe von hämatologischen Wachstumsfaktoren von Fluconazol. Die Verträglichkeit war gut und in beiden Gruppen vergleichbar; erstaunlicherweise fanden sich mehr Hautexantheme und Erbrechen in der Plazebogruppe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer Doppelblindstudie wurde die prophylaktische Wirksamkeit gegenüber Pilzinfektionen von Fluconazol (DIFLUCAN) versus Plazebo bei neutropenischen Patienten verglichen. Während in der Fluconazolgruppe die Häufigkeit einer Amphotericin B-Gabe nicht gesenkt werden konnte, fand sich bei weiteren Studien-Endpunkten wie Pilzkolonisation, Häufigkeit von Schleimhautinfektionen durch Pilze sowie Anzahl von Todesfällen durch Pilzinfektionen ein Unterschied zu Gunsten von Fluconazol. Die Verträglichkeit von Fluconazol war gut.

ROTSTEIN, C. et al.
Clin. Inf. Dis. 1999; 28: 331-340

Interaktionen

Interaktion zwischen Ciprofloxacin und oralen Kontrazeptiva?

Moderne Kontrazeptiva enthalten sehr geringe Mengen an Hormonen, um bei zuverlässiger Wirksamkeit eine möglichst optimale Verträglichkeit zu gewährleisten. Interaktionen zwischen den Wirkstoffen der Kontrazeptiva und Antibiotika sind in den vergangenen Jahrzehnten mehrfach beschrieben worden. Als Mechanismen dieser Interaktion kommen entweder eine Beeinflussung der hepatischen Monoxygenasen oder eine Veränderung des enterohepatischen Kreislaufs in Frage.

In einer sorgfältig angelegten Studie wurde an einer Frauenklinik in Utrecht (Niederlande) untersucht, ob sich ein Einfluß von Ciprofloxacin (CIPROBAY) auf den Metabolismus der hormonellen Inhaltsstoffe von MARVELON (30 µg Ethinylestradiol, 150 µg Desogestrel) nachweisen läßt. Das Fluorchinolon wurde in einer täglichen Dosierung von zweimal 500 mg zehn Tage lang während der gleichzeitigen Einnahme des Hormonpräparates verabreicht. Zum Vergleich wurde die Kinetik der hormonellen Wirkstoffe bei den gleichen Frauen in einem anderen Zyklus bei gleichzeitiger Einnahme eines Placebos untersucht. Die Analyse zeigte, daß Ciprofloxacin die Stoffwechselung von Ethinylestradiol nicht beeinflusste. Die AUC-Werte des Hormons waren unter der Einnahme des Placebos und während der Einnahme des Fluorchinolons nicht verschieden. Auch andere Parameter, die untersucht wurden, ließen keinen Einfluß von Ciprofloxacin erkennen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Ciprofloxacin (CIPROBAY) zeigte keinen Einfluß auf die Kinetik von hormonellen Wirkstoffen aus einem oralen Kontrazeptivum. Damit scheint kein Risiko für eine abgeschwächte Wirkung des Präparates zu bestehen.

SCHOLTEN, P.C. et al.
Antimicrob. Agents. Chemother. 1998; 42: 3266-3268

Schwerwiegende Interaktionen zwischen Clarithromycin und Rifabutin

Rifabutin (MYCOBUTIN) wird zur Prophylaxe der Mycobacterium avium-Infektion (MAC) bei AIDS-Patienten eingesetzt. Die übliche Dosierung beträgt 300 mg am Tag – höhere Dosen sind mit einem erheblichen Risiko für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen verbunden – unter anderem kann es zu Blutbildveränderungen oder einer (teils nicht reversiblen) Uveitis kommen. Viele Patienten mit dieser ophthalmologischen Komplikation hatten gleichzeitig Clarithromycin (KLACID u. a.) erhalten.¹ Das Makrolid wird ebenfalls bei Mycobacterium avium-Infektionen eingesetzt und ist als Hemmstoff hepatischer Monoxygenasen (z. B. CYP3A4) bekannt. Da mit Azithromycin (ZITHROMAX) ein verwandtes Antibiotikum zur Verfügung steht, das nicht als Hemmstoff von CYP3A4 fungiert, wurde in einer Interaktionsstudie die Kinetik der Substanzen bei alleiniger Gabe oder in Kombination gemessen. Es wurden fünf Gruppen zu je sechs Teilnehmern gebildet, die entweder Rifabutin, Clarithromycin oder Azithromycin alleine bekamen oder die mit einer Kombination aus Rifabutin mit einem der beiden Makrolide behandelt wurden.

Die Studie mußte vorzeitig abgebrochen werden, weil es bei 14 von 18 Probanden, die Rifabutin erhalten hatten, zu Neutropenien kam. Die Blutbildveränderungen waren teilweise so ausgeprägt, daß die Teilnehmer mit GCSF-Präparaten behandelt wurden [z. B. Filgrastim (NEUPOGEN)]. Dabei handelte es sich um je einen Probanden aus den beiden Gruppen, die entweder nur Rifabutin oder diese Substanz in Kombination mit Azithromycin erhalten hatten. Drei von sechs Probanden, die neben Rifabutin Clarithromycin erhalten hatten, wiesen eine entsprechende Neutropenie auf. Die Analyse der Plasmaproben zeigte deutliche Unterschiede im Gehalt an Rifabutin in den drei Gruppen. Die mittleren Werte waren bei gleichzeitiger Einnahme von Placebo oder Azithromycin nicht signifikant unterschiedlich (etwa 60 bis 70 ng/ml), bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin wurde jedoch ein etwa fünffach höherer Wert gemessen (293 ± 76 ng/ml).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Studie konnte die deutlichen Unterschiede im Interaktionspotential von Clarithromycin (KLACID u. a.) und Azithromycin (ZITHROMAX) bestätigen. Wenn Clarithromycin zusammen mit anderen hepatisch metabolisierten Medikamenten verabreicht wird, besteht ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen. Dies ist bedeutsam, wenn die gleichzeitig gegebenen Arzneimittel eine geringe therapeutische Breite aufweisen, wie dies zum Beispiel bei Rifabutin (MYCOBUTIN) der Fall ist. Clarithromycin und Rifabutin sollten nicht gleichzeitig verordnet werden.

Azithromycin ist aufgrund des geringeren Interaktionspotentials die günstigere Alternative.

1. TSENG, A.L. et al. *Ann. Pharmacother.* 1995; 29: 1149-1155
2. APSELOFF, G. et al. *J. Clin. Pharmacol.* 1998; 38: 830-835

Hormonelle Störungen und sexuelle Dysfunktionen durch Proteaseinhibitoren?

Kollegen aus Spanien berichten über eine Gruppe von 14 HIV-positiven Männern im Alter zwischen 30 und 47 Jahren, die über erektile Dysfunktionen und andere sexuelle Störungen klagten.¹ Alle wurden mit der üblichen Kombinationstherapie aus Nucleosiden und Proteaseinhibitoren behandelt (im Mittel seit etwa neun Monaten), was zu der erwarteten klinischen Besserung führte (CD4-positive Zellen: 374 pro μ l; Viruskopien < 200 pro ml). Organische Ursachen für Libidoverlust und Impotenz waren nicht erkennbar, allerdings lag anamnestisch bei den meisten ein intravenöser Missbrauch von Drogen vor, der zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jedoch nicht mehr bestand. Die Autoren hielten eine Beeinflussung des Metabolismus von Sexualhormonen in Folge der Inhibition der Cytochrom-P450-Aktivität durch die Proteaseinhibitoren für die wahrscheinlichste Erklärung der sexuellen Störungen. Bei fünf der Patienten wurden detaillierte endokrinologische Untersuchungen durchgeführt, es zeigte sich, daß bei allen ein Anstieg von 17- β – Östradiol feststellbar war.

In diesem Zusammenhang erscheint es auch bemerkenswert, daß in Dänemark bei vier von zehn Frauen, die mit Proteaseinhibitoren behandelt wurden, ausgeprägte Formen von Hypermenorrhö auftraten, die zu Anämien führten und teilweise durch Transfusionen behandelt werden mußten. Am häufigsten war Ritonavir (NORVIR) mit dieser Komplikation assoziiert, beim Wechsel auf andere Proteaseinhibitoren [z. B. Indinavir (CRIVAN) oder Nelfinavir (VIRACEPT)] normalisierten sich die Menstruationsstörungen wieder.²

FOLGERUNG DER AUTOREN: Es ist sehr wenig darüber bekannt, welche Bedeutung die ausgeprägte Hemmung der Cytochrom-P450-abhängigen Monoxygenasen durch Proteaseinhibitoren für das hormonelle oder andere physiologische Systeme besitzt. Es wird vermutet, daß Störungen, wie sie in diesen Beiträgen beschrieben wurden, weiter verbreitet sind, als bisher angenommen.

1. MARTINEZ, E. et al. *Lancet* 1999; 353:810-811
2. NIELSEN, H. *Lancet* 1999; 353:811-812

Leserbrief

... in der ZCT Nov./Dez. 1998 werden die Empfehlungen der amerikanischen Herzgesellschaft AHA 1997 zur Endokarditis-Prophylaxe referiert. Bei den Empfehlungen zur Prophylaxe bei Eingriffen im Urogenital- bzw. Gastrointestinaltrakt lautet es bezüglich des Beginns der Prophylaxe im Original: „...within 30 min of starting the procedure“. In den Empfehlungen der AHA von 1990 hieß es noch 30 Minuten 'vor' Beginn des Eingriffs.

In Ihrer Übersetzung – wie auch in der Arzneimitteltherapie 1998; 16:147 – lautet dieser Passus „während der ersten Stunde nach Beginn des Eingriffs“.

Mir liegt eine E-mail von Kathryn Taubert, Co-Autorin des JAMA-Artikels vor, in dem sie folgendes mitteilt: „What we meant to convey is that the antibiotics should be administered 30 minutes or less 'before beginning the procedure'“. Damit wäre, so meine Meinung, die korrekte Übersetzung der früheren Empfehlung „innerhalb von 30 Min. vor Beginn des Eingriffs“ zutreffend.

gez.

MARTIN SCHEERER, Schwäbisch Hall

Infektions-epidemiologie

Fortschritte der Medizin in diesem Jahrhundert: Impfungen und Kontrolle von Infektionen

In einer Serie über bedeutsame Fortschritte im Gesundheitswesen in den USA im Zeitraum von 1900-1999 werden unter zehn Bereichen insbesondere die Fortschritte bei Impfungen und bei der Kontrolle von Infektionserkrankungen hervorgehoben. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts waren Infektionserkrankungen weit verbreitet und verliefen häufig tödlich. Als Beispiel sei auf eine Windpocken-Epidemie im Jahre 1900 mit 21000 Erkrankungen hingewiesen, von denen 894 tödlich verliefen. Im Jahre 1920 wurde über 148000 Diphtherie-Erkrankungen berichtet, von denen 13170 Patienten verstarben. Zwei Jahre später, im Jahre 1922, wurden 107473 Keuchhusten-Fälle mitgeteilt, von denen 5099 Patienten verstarben. Die umfangreiche Vakzinationspolitik in den letzten Jahren führte praktisch zu einer kompletten Beseitigung von Todesfällen an Windpocken, Diphtherie, Poliomyelitis und Masern; eine fast 100 %ige Verminderung konnte bei Keuchhusten, Tetanus, Mumps und der Haemophilus influenzae-Meningitis erreicht wer-

den. Auch die Hepatitis B-Vakzine hat innerhalb einer Dekade zur fast vollständigen Elimination von invasiven Hepatitis B-Infektionen bei Kindern geführt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Entwicklung von hochwirksamen Impfstoffen muß als eine der großen Errungenschaften der Medizin in den letzten 100 Jahren eingeordnet werden. Heute sind Impfungen gegen die elf wichtigsten Kinderkrankheiten verfügbar und in naher Zukunft werden wirksamere Impfstoffe gegen Pneumokokken, Meningokokken, Influenza, Parainfluenza, RSV sowie chronische Infektionserreger wie *Helicobacter pylori*, Papillomaviren und andere zur Verfügung stehen. Eine besondere Herausforderung ist die Entwicklung einer wirksamen Vakzine gegen HIV.

MMWR 1999; 48: 241-47

Entwicklung der Mortalität an Infektionskrankheiten in den Vereinigten Staaten

Die US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) führen seit der Jahrhundertwende umfassende epidemiologische Statistiken, mit denen nun die Entwicklung der Mortalität von Infektionskrankheiten in diesem Jahrhundert analysiert wurde.

Von 1900 bis 1937 nahm die Mortalität der Infektionskrankheiten, ausgehend von 797/100000, im Durchschnitt um jährlich 2,8% ab. Unterbrochen wurde diese Entwicklung kurzzeitig durch die Influenzapandemie von 1918. In den 15 Jahren von 1937 bis 1952 war der Trend mit einer jährlichen Abnahme um 8,2% beschleunigt. In den folgenden Jahren bis 1980 nahm die Mortalität wieder langsamer ab, nämlich um 2,3% jährlich, bis auf 36/100000. Seither ist eine Zunahme der Mortalität der Infektionskrankheiten festzustellen, um durchschnittlich 4,8% pro Jahr auf 63/100.000. Der Verlauf der gesamten Mortalität lief mit der infektionsbedingten Mortalität während der ersten Hälfte des Jahrhunderts weitgehend parallel.

Der Anteil von Influenza und Pneumonien aller – durch Infektionskrankheiten – verursachten Todesfälle betrug 44% über den gesamten Zeitraum betrachtet. Der Anteil lag jedoch zu Beginn des Jahrhunderts niedriger (1906: 23%) als gegen Ende des Untersuchungszeitraumes (1980: 67%).

Sehr ausgeprägt war der Rückgang der Mortalität an Typhus und Durchfallerkrankungen während der ersten Hälfte des Jahrhunderts bis 1950. Sie fiel von rund 44/100000 auf unter 1/100000 ab. Ähnlich ausgeprägt war der Rückgang der Mortalität von Diphtherie, Pertussis, Masern und Poliomyelitis.

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36 a, 14050 Berlin

Die Syphilismortalität stieg in der ersten Dekade des Jahrhunderts noch an und blieb von 1910 bis 1940 bei rund 15/100000 relativ konstant. Seither ist sie stark abgefallen und seit 1970 nahe null. Seit 1990 liegt die AIDS-Mortalität in derselben Größenordnung wie die Syphilismortalität vor 1940.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Während der ersten acht Jahrzehnte dieses Jahrhunderts war eine erhebliche Abnahme der infektionsbedingten Mortalität zu verzeichnen. Dieser Rückgang verlief in drei Phasen. Während der zweiten Phase von 1937 bis 1953 nahm die Mortalität jährlich um über 8% ab, in den Phasen davor und danach um jährlich etwa 2,5%. Die zweite Phase entspricht dem Zeitraum der Einführung der Sulfonamide, des Penicillins (div. Warenzeichen), des Streptomycins (STREPTOFATOL u. a.) und des Isoniazids (ISOZID u. a.) in die Therapie. Demgegenüber war seit 1980 eine erhebliche Zunahme der infektionsbedingten Mortalität zu verzeichnen. Diese Zunahme zeigt, daß den Infektionskrankheiten weiterhin eine große Aufmerksamkeit zuteil werden sollte.

HANBERGER, H. et al.
JAMA 1999; 281:67-71

Nutzen der Influenzaimpfung von medizinischem Personal

Der Nutzen der Influenzaimpfung bei älteren Menschen sowie bei Patienten mit chronischen Erkrankungen wurde in einer Reihe von Studien belegt. Diese konnten nicht nur den medizinischen Nutzen son-

dern auch einen wirtschaftlichen Vorteil der Impfung zeigen.

Der Nutzen der Influenzaimpfung bei jüngeren Menschen ist demgegenüber nicht so gut untersucht. Eine Arbeitsgruppe aus den Vereinigten Staaten untersuchte die Wirksamkeit der Influenzaimpfung bei medizinischem Personal.

Eingeschlossen wurden Mitarbeiter zweier Krankenhäuser. Insgesamt wurden 361 Winterperioden bei 264 Probanden untersucht. Das Durchschnittsalter lag bei 28 Jahren. Sie erhielten entweder den Influenzaimpfstoff oder den Kontrollimpfstoff (Salzlösung, Meningokokken- oder Pneumokokkenimpfstoff). Untersucht wurden die Influenzaserologie, die Anzahl der Tage mit Fieber und die Anzahl der Fehltag.

Eine Infektion durch Influenza A oder B wurde bei 1,7% der geimpften Mitarbeiter und bei 13% der übrigen Mitarbeiter serologisch nachgewiesen (vierfacher Titeranstieg). Auf 100 Mitarbeiter berechnet, hatten die geimpften Personen 29 Tage Fieber und fehlten 10 Arbeitstage gegenüber 41 Fiebertagen und 21 Fehltagen in der Kontrollgruppe. Diese Unterschiede waren statistisch jedoch nicht signifikant. Im Jahr nach der Impfung war kein Nutzen mehr feststellbar.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Influenzaimpfung ist bei medizinischem Personal wirksam und reduziert die Zahl der Fehltag. Daher kann die jährliche Impfung empfohlen werden.

WILDE JA et al.
JAMA 1999;281: 908-913

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

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, Dr. med. K. Riecke, 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 54,- für Studenten und Abonnenten aus den neuen Beitrittsländern DM 40,- (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern DM 108,-;

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.