

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Juli/August 1998 – 19. Jahrg.

Übersicht

Akute Divertikulitis

Die Divertikulose ist eine häufige Erkrankung in den westlichen Industrieländern. Etwa 5-10 % der Bevölkerung über 45 Jahre und fast 80 % der Menschen über 85 Jahre leiden an dieser Erkrankung. Eine symptomatische Divertikulitis entwickelt sich allerdings nur bei knapp 20 % der Patienten mit einer Divertikulose. Zur besseren diagnostischen Beurteilung und auch bezüglich der therapeutischen Konsequenzen hat sich die Einteilung der Divertikulitis in vier Stadien bewährt.¹ Das Stadium 1 kennzeichnet Patienten mit kleinen perikolischen Abszessen, im Stadium 2 treten größere Abszeßbildungen auf, im Stadium 3 leiden die Patienten an einer generalisierten Peritonitis und im Stadium 4 besteht eine fä-kale Peritonitis.

Pathogenetisch wird die Entwicklung von Divertikeln im Kolon primär von zwei Faktoren bestimmt: Ein erhöhter intraluminaler Druck und die Abnahme der Festigkeit der Darmwand. Diese Veränderungen werden durch Nahrung mit hohem Anteil an Kohlenhydraten und geringem Anteil an Ballaststoffen gefördert. Sind Divertikel erst einmal entstanden, können sich Stuhlbestandteile in ihnen ablagern und zusammen mit der vermehrten Schleimhautsekretion sowie dem Überwuchern der normalen Kolonflora zu einer Entzündung führen. In Folge der Überdehnung der Schleimhaut innerhalb des Divertikels kann es dann zu akuten Mikroperforationen kommen.

Diagnose

Etwa 85 % der Divertikulitiden betreffen das Sigmoid und das linksseitige deszendierende Kolon. Dementsprechend geben die Patienten zumeist abdominale Schmerzen im linken unteren Abdominalquadranten an, wobei die Schmerzen gelegentlich im Hypogastrium beginnen können. Diarrhöen werden häufiger beobachtet als Obstipation; es können auch schmerzhafte und häufige Miktionen beobachtet werden, wenn eine entzündliche Mitbeteiligung der Harnblase besteht. Die Untersuchung ergibt dementsprechend häufig eine Abwehrspannung im linken Unterbauch, wobei Abszeßbildungen

auch als Resistenzen palpabel sind. Differentialdiagnostisch muß auch an die Möglichkeit eines Tumors gedacht werden.

Unter den bildgebenden Verfahren sind heute die Computertomographie und/oder die Ultraschalluntersuchung die führenden diagnostischen Methoden. Zu beachten ist allerdings bei der computertomographischen Untersuchung des Abdomens, daß falsch negative Resultate in bis zu 20 % der Fälle berichtet werden. Bezüglich der Ultraschalluntersuchung weisen erfahrene Untersucher darauf hin, daß infolge der schmerzhaften Abwehrspannung der Patienten häufig nicht der notwendige externe Druck ausgeübt werden kann, der für eine optimale Darstellung der intraabdominellen Veränderungen notwendig ist.

Therapie

Bei leichten bis mittelschweren Formen der akuten Divertikulitis (Stadium 1 bis 2) sollte mit einer konservativen Therapie begonnen werden. Für Patienten, die noch orale Kost zu sich nehmen können, wird eine flüssige Diät zusammen mit einer oralen antimikrobiellen Therapie eingeleitet. Als Antibiotika kann z. B. Ciprofloxacin (CIPROBAY) zusammen mit Metronidazol (CLONT u. a.) über sieben bis zehn Tage verabreicht werden. Sobald die akuten Beschwerden abgeklungen sind, soll der Patient eine ballaststoffreiche Kost einhalten und eine Kolonoskopie sollte zum Ausschluß eines Tumors durchgeführt werden. Die Rezidivrate nach einer ersten Divertikulitisattacke liegt bei mindestens 5-10 % innerhalb der nächsten zwei Jahre.

Inhalt

4'98

Übersicht – Divertikulitis	Seite 25–26
Neueinführung – Nelfinavir	Seite 26–27
Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (22) – Bronchiektasen	Seite 27
Chinolone – Moderne Einteilung – Resistenz gegen Gonokokken	Seite 27–28
Pneumonien – Cefepim oder Ceftriaxon? – Varizella-Zoster Pneumonie	Seite 28–29
Korrespondenz – β -Laktamase-Inhibitoren	Seite 29
Bedrohliche Infektionen – Meropenem versus Imipenem – Geplanter Antibiotikawechsel sinnvoll? – Immuntherapie der Sepsis effektiv?	Seite 29–31
Fragen zu wichtigen Infektionen (27) – CMV-Infektionen bei organtransplantierten Patienten II	Seite 31
Nebenwirkungen – Clarithromycin - Interaktion mit Disopyramid – Ventrikuläre Tachycardien nach Erythromycin – Fieber unter Piperacillintherapie	Seite 31–32
Resistenz – Resistenztestung bei Kombinationspräparaten problematisch	Seite 32

Bei Patienten mit schwererem Krankheitsbild wird eine Nahrungskarenz empfohlen und eine breite antibiotische Therapie, die sowohl gramnegative wie auch anaerobe Keime umfaßt. Die früher übliche Therapie mit Ampicillin (BINOTAL u. a.) und Gentamicin (REFOBACIN u. a.) ist heute durch eine Monotherapie mit neueren Substanzen wie Piperacillin plus Tazobactam (TAZO-BAC), Imipenem (ZIENAM) bzw. Meropenem (MERONEM) ersetzt worden. Auch Kombinationen wie Mezlocillin (BAYPEN) plus Sulbactam (COMBACTAM) oder Ceftazidim (FORTUM) plus Metronidazol (CLONT u. a.) sind wirksame Alternativen. Zunehmend wird über die erfolgreiche Punktion mit Drainage der perikolischen Abszesse unter radiologischer Kontrolle berichtet. Dieses gilt insbesondere für Abszesse mit einem Durchmesser von mehr als 5 cm. Eine derartige CT-gesteuerte Drainage in Verbindung mit einer adäquaten antibiotischen Therapie sollte innerhalb von 72 Stunden zur Entfieberung, Schmerzbehebung und Rückgang der Entzündungsparameter (Leukozytenwerte, CRP) führen. Trotz dieser modernen Verfahrenstechniken müssen immer noch etwa 20 % der Patienten mit einer akuten Divertikulitis operiert werden. Hierbei wird primär die Resektion der befallenen Darmregion mit primärer Anastomose angestrebt, soweit es der intraoperative Befund und das Ausmaß der Infektion zulassen. In einer Analyse von über 200 Patienten mit einem chirurgischen Eingriff konnte bei etwa 90 % eine primäre Resektion mit sofortiger Anastomose vorgenommen werden.^{2,3}

Bei Patienten mit einer generalisierten Peritonitis, nicht kontrollierbarem septischen Krankheitsbild, einer eindeutigen Perforation und akuter klinischer Verschlechterung muß immer eine Notfalloperation vorgenommen werden. In dieser Situation wird heute ein zweizeitiger operativer Eingriff bevorzugt. Bei der ersten Intervention wird der befallene Teil des Darmes reseziert und eine Kolostomie vorgenommen. Der spätere zweite Eingriff mit Anastomosierung der beiden Darmteile ist dann häufig nur bei 30-75 % der Patienten möglich.

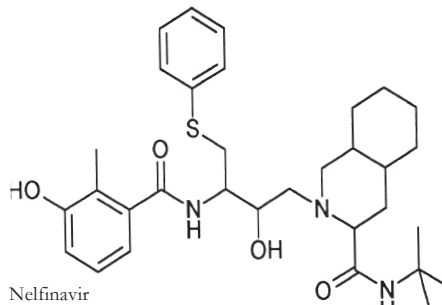
FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Divertikulose und eine daraus folgende Divertikulitis sind relativ häufige Erkrankungen in den westlichen Industrieländern. Zumeist sind das Sigmoid und das Kolon deszendens befallen. Immerhin 20 % der Patienten mit einer Divertikulitis sind jünger als 50 Jahre. Mit einer gegen Enterobakterien und anaerobe Bakterien gerichteten Antibiotikatherapie können leichtere Verlaufsformen einer Divertikulitis erfolgreich behandelt werden. Bei Abszessbildungen größeren Umfanges kann heute mittels radiologisch gesteuerter Punktion und antibiotischer Therapie der operative Eingriff vermieden werden; letzterer ist bei der Peritonitis und der Perforation nicht zu umgehen.

1. HINCHEY, E.J. et al. *Adv. Surg.* 1978; 12: 85-109
2. BELMONTE, C. et al. *Arch. Surg.* 1996; 131: 612-15
3. FERZOCO, L.B. et al. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1521-26

Neueinführung

Nelfinavir – weiterer Zuwachs in der Gruppe der Protease-Inhibitoren

Mit Nelfinavir-Mesylat (VIRACEPT) wird ein weiterer Protease-Inhibitor zur Behandlung der HIV-Infektion angeboten. Die Substanz verhindert die Spaltung des viralen gag-pol-Proteins und wirkt damit über den gleichen Mechanismus wie die bisher bekannten Arzneistoffe aus dieser Gruppe [Indinavir (CRIXIVAN), Ritonavir (NORVIR) und Saquinavir (INVIRASE, FORTOVASE)].¹



Antivirale Wirkung

In vitro wurden verschiedene Stämme von HIV-1 und HIV-2 bei Konzentrationen von < 200 nmol (ca. 0,1 mg/l) zu 95 % gehemmt. Ähnlich wie andere Chemotherapeutika, die gegen HIV wirksam sind, ließ sich auch mit diesem Protease-Inhibitor sowohl unter Laborbedingungen als auch während der Therapie eine Abnahme der Empfindlichkeit der Viren demonstrieren. Beim Einsatz des Medikamentes in Kombination mit anderen Wirkstoffen war jedoch die Resistenzentwicklung deutlich reduziert.

Pharmakokinetik

Nelfinavir-Mesylat wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Bei kontinuierlicher Verabreichung von dreimal täglich 750 mg lagen die Plasmakonzentrationen zwischen 1 und 4 mg/l (Talspiegel und Spitzenspiegel). Die Resorption wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme deutlich verbessert: die maximalen Konzentrationen im Plasma und die AUC-Werte waren bei einer Einnahme der Tabletten zusammen mit einer Standardmahlzeit etwa zwei- bis dreifach höher als unter nüchternen Bedingungen. Das Verteilungsvolumen wurde mit 2 bis 7 l/kg Körpergewicht berechnet. Die Substanz wird in hohem Maße (> 98 %) an Plasmaproteine gebunden und in der Leber durch Cytochrom P450-abhängige Mono-oxygenasen (z. B. CYP3A) metabolisiert.

Nelfinavir wird mit einer Halbwertszeit von etwa 3,5 bis 5 Stunden überwiegend mit den Fäces ausgeschieden. Nur ein sehr geringer Anteil (< 2%) einer verabreichten Dosis läßt sich im Urin nachweisen.

Klinische Wirksamkeit

Nelfinavir wird in Form von Tabletten mit 250 mg Wirkstoff angeboten; die empfohlene Dosierung beträgt dreimal täglich 750 mg. Das Medikament soll zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Es kann bei HIV-positiven Patienten in Kombination mit Nukleosid-Analoga [z. B. Zidovudin (RETROVIR) oder Lamivudin (EPIVIR)] angewandt werden. Diese Indikation stützt sich auf die bisherigen Erfahrungen aus Studien, in denen Parameter wie die Zahl der CD4-Zellen oder die Viruslast im Blut der Patienten bewertet wurden. Es zeigten sich deutliche Veränderungen dieser Variablen; die Wirkungen entsprechen im Prinzip den Effekten, die mit ähnlichen Kombinationen unter Anwendung anderer Protease-Inhibitoren beobachtet wurden. Bisher gibt es jedoch keine eindeutigen Hinweise darauf, daß Nelfinavir – so wie andere Protease-Inhibitoren – die Rate an opportunistischen Infektionen reduziert oder eine lebensverlängernde Wirkung hat.^{1,2,3}

Unerwünschte Wirkungen, Interaktionen

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Nelfinavir betreffen den Magen-Darm-Trakt: Diarrhöen wurden in den klinischen Studien unter einer Dreifachtherapie deutlich häufiger beobachtet (ca. 20 bis 30 % der Patienten) als bei den Vergleichsgruppen, die nur mit Stavudin (ZERIT) oder einer Zweifachkombination aus Zidovudin und Lamivudin behandelt wurden (3 bis 10 % der Patienten). Darüber hinaus muß bei der Therapie mit Nelfinavir mit Hautreaktionen bei etwa 3% der Patienten gerechnet werden.

Nelfinavir hemmt die hepatischen Monoxygenasen und kann über diesen Mechanismus zu zahlreichen klinisch relevanten Interaktionen mit anderen Arzneimitteln führen. Auch in dieser Hinsicht besteht also kein grundsätzlicher Unterschied zu den anderen drei Protease-Inhibitoren. Gewarnt wird unter anderem vor der gleichzeitigen Anwendung der folgenden Medikamente: Astemizol (HISMANAL), Cisaprid (PROPULSIN u. a.), diversen Benzodiazepinen, Ergot-Alkaloiden und einigen Antiarrhythmika. Ausführliche Listen der wichtigsten, bisher bekannten Arzneimittelinteraktionen mit Nelfinavir werden im VIRACEPT-Fachinfo angegeben oder sind im Internet verfügbar.^{3,4,5}

ZUSAMMENFASSUNG: Mit Nelfinavir (VIRACEPT) steht ein weiterer Hemmstoff der HIV-Protease zur Verfügung, der zusammen mit Nukleosid-Analoga zur Therapie von HIV-infizierten Patienten angewandt werden kann. Weitere klinische Erfahrungen

sind notwendig, bevor der genaue Stellenwert einer Therapie mit diesem neuen Protease-Inhibitor definiert werden kann. Unter der Kombinationstherapie werden relativ häufig Diarrhöen beobachtet. Es bestehen **Risiken** für zahlreiche Interaktionen mit anderen Arzneistoffen, da Nelfinavir – ähnlich wie andere Protease-Inhibitoren – die hepatischen Monoxygenasen hemmt.

1. PERRY, C.M., Benfield, P. Drugs 1997; 54: 81-87
2. MARKOWITZ, M. et al. J. Infect. Dis. 1998; 177: 1533-1540
3. Fachinfo VIRACEPT Hofmann La Roche, Grenzach-Wyhlen, 1998
4. Viracept® Prescribing Information Agouron (<http://www.agouron.com>)
5. HIV:NET (<http://mmv.net/interact/drugs.cfm>)

HINWEIS AN UNSERE LESER:

Dieser Artikel ist – ebenso wie alle anderen „Neueinführungen“ der Jahre 1996 bis 1998 – auf der ZCT-Seite im Internet abrufbar (<http://www.zct-berlin.de>). Sie können über diese Internet-Adresse auch eine direkte Verbindung zu den von uns zitierten Publikationen herstellen.

Verwechslungsgefahr

Der Proteaseinhibitor Nelfinavir-Mesylat (VIRACEPT; diese Ausgabe der ZCT) und der nicht-nukleosidische Inhibitor der reversen Transkriptase Nevirapin (VIRAMUNE; siehe ZCT 1998; 19: 19-20) haben sehr ähnliche Freinamen und Handelsnamen und zudem einen ähnlichen Wirkstoffgehalt pro Tablette (250 mg bzw. 200 mg). Beide Medikamente werden zur Therapie der HIV-Infektion eingesetzt, jedoch unterscheiden sie sich in ihrem Potential unerwünschter Arzneimittelwirkungen und in der täglichen Dosierung (dreimal 750 mg bzw. initial einmal 200 mg). Da Fälle von Verwechslungen mit zum Teil ausgeprägten unerwünschten Wirkungen bekannt geworden sind, sollten diese beiden Pharmaka mit besonderer Aufmerksamkeit verschrieben, ausgegeben und verabreicht werden.

- MAX, B., MOURIKES, N. N. Engl. J. Med. 1998; 338: 396-97

Chinolone

Einteilung der Fluorchinolone

Die Gruppe der Chinolone hat sich mittlerweile zu einer großen Substanzklasse entwickelt. Die nicht-fluorierten Chinolone sollten heute nicht mehr eingesetzt werden, da sie in ihrer antibakteriellen Aktivität gegenüber den fluorierten Chinolonen deutlich schwächer sind. Eine Expertengruppe der Paul-

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (22)

Infektiöser Schub einer chronischen Bronchiektasenkrankheit

Kasuistik: Eine 52 Jahre alte Patientin hat seit über 20 Jahren beidseitige Bronchiektasen in den Lungenunterlappen und wird kontinuierlich mit Antibiotika behandelt. Die jetzige akute Symptomatik ist gekennzeichnet durch Zunahme des reichlichen purulenten Auswurfs, vermehrter Luftnot und zeitweilig atemabhängigen linksseitigen Thoraxschmerzen. An den beiden Abenden vor dem Besuch in der Praxis waren Temperaturen bis 38,5° C aufgetreten und es bestand ein erhebliches Krankheitsgefühl. Die körperliche Untersuchung der recht dünnen, fast kachektischen Patientin ergibt eine Atemfrequenz von 20/min. und eine angedeutete Zyanose. Über der Lunge, insbesondere über beiden Unterlappen dorsal sind deutliche grobblasige Rasselgeräusche auskultierbar mit allerdings so-norem bis hypersonorem Klopfeschall. Pneumonische Geräusche sind nicht hörbar.

Diagnose und Ätiologie: Die Patientin leidet, wie schon erwähnt, seit vielen Jahren an einer **chronischen Bronchiektasenkrankheit**. Sie wird resistenzgerecht kontinuierlich mit wechselnden Antibiotika behandelt, da ohne Antibiotika ständige infektiöse Schübe mit sehr hohen Sputummengen aufgetreten waren. Der jetzige infektiöse Schub erfolgte unter einer seit sechs Wochen laufenden Therapie mit täglicher Einnahme von 100 mg Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.). Es wird eine Sputumuntersuchung einen Tag nach Absetzen des Antibiotikums vorgenommen; diese erbringt eine Reinkultur mit Klebsiella pneumoniae (10⁸ Erreger pro ml).

Therapie: Bei Patienten mit antimikrobieller Dauertherapie muß in regelmäßigen **Abständen**, aber insbesondere bei infektiösen Schüben, eine Sputumanalyse vorgenommen werden. Auf der Basis der jetzt vorgenommenen Resistenzbestimmung wird Ciprofloxacin (CIPROBAY) in einer Dosis von zweimal 500 mg verordnet. Weitere Alternativen wären andere Fluorchinolone wie Grepafloxacin (VAXAR), Levofloxacin (TAVANIC), Trovafloxacin (TROVAN). Auch orale Cephalosporinderivate wie Cefuroxim (ELOBACT u. a.), Cefixim (CEPHORAL) sowie Loracarbef (LORAFEM) könnten eingesetzt werden. Notwendig sind bei dieser Erkrankung zudem eine intensive Drainage-therapie mit reichlich Flüssigkeit, Sekretolytika und atemtherapeutischen Maßnahmen.

Die Behandlungsdauer wird bei dieser besonderen Konstellation mehrere Wochen betragen bis zur erneuten Analyse des Sputums.

Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie hat eine Einteilung der in Deutschland verfügbaren Fluorchinolone in vier Gruppen vorgeschlagen. Wichtigste Kriterien dieser Einteilung sind das antibakterielle Spektrum, die Pharmakokinetik und die Indikationen. Die verschiedenen Fluor-chinolone sind in der Tabelle dargestellt.

Eine Unterscheidung in die Gruppen I und II ist deshalb sinnvoll, weil die beiden Ver-

treter der Gruppe I in Deutschland lediglich in oraler Form und im wesentlichen für die Therapie von Harnwegsinfektionen zum Einsatz kommen. Darüber hinaus ist Norfloxacin (BARAZAN) auch bei bakterieller Enteritis, Gonorrhoe und Prostatitis indiziert. Aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften (Halbwertszeit zehn bis zwölf Stunden) ist Pefloxacin (PEFLACIN) zur Einmaltherapie der unkomplizierten Zystitis zugelassen.

Tabelle: Einteilung der Fluorchinolone nach Gruppen (Listung innerhalb einer Gruppe nach aufsteigender in vitro-[MHK]-Aktivität).

I	Orale Fluorchinolone mit im wesentlichen auf Harnwegsinfektionen eingeschränkter Indikation	Norfloxacin Pefloxacin
II	Systemisch anwendbare Fluorchinolone mit breiter Indikation	Enoxacin Fleroxacin Ofloxacin Ciprofloxacin
III	Fluorchinolone mit verbesserter Aktivität gegen grampositive und „atypische“ Erreger	Levofloxacin Sparfloxacin Grepafloxacin
IV	Fluorchinolone mit verbesserter Aktivität gegen grampositive und „atypische“ Erreger sowie gegen Anaerobier	Gatifloxacin* Trovafloxacin* Moxifloxacin* Clinafloxacin*

* Substanzen, die sich noch in klinischer Prüfung (Phase III) befinden bzw. gerade die Zulassung (z. B. Trovafloxacin) erhalten haben.

Die in der Gruppe II aufgeführten Substanzen haben im wesentlichen eine hohe bzw. sehr hohe in vitro-Aktivität gegen Enterobakterien und Haemophilus influenzae. Sie besitzen jedoch nur mittlere bzw. schwächere antibakterielle Aktivität gegen Staphylokokken, Pneumokokken, Entero-kokken und „atypische“ Erreger (z. B. Chla-mydien, Mykoplasmen). Die in vitro-Akti-vität gegenüber Pseudomonas aeruginosa ist unterschiedlich; Ciprofloxacin (CIPRO-BAY) gehört zu den aktivsten Fluorchino-lonen gegen diesen Erreger.

Die Vertreter der Gruppe II sind, abgesehen von Enoxacin (GYRAMID), das in Deutschland nur in oraler Form verfügbar ist und im wesentlichen bei Harnwegsinfektionen eingesetzt wird, sowohl oral als auch paren-teral einsetzbar. Dazu kommt im Gegensatz zur Gruppe I ein wesentlich breiteres Indikationsspektrum. Dies umfaßt als Hauptindikationen neben Harnwegsinfektionen auch Infektionen der Atemwege, insbesondere verursacht durch gramnegative Erreger, Haut-, Weichteil- sowie Knocheninfektionen und systemische Infektionen bis hin zur Sepsis.

Levofloxacin (TAVANIC) ist das linksdrehende Enantiomer des Racemates Ofloxacin (TARIVID) und stellt den antibakteriell wirksamen Anteil (50 %) dieses Fluorchinolons dar. Es verfügt über das gleiche Spektrum wie Ofloxacin und auch hinsichtlich der pharmakokinetischen Eigenschaften bestehen keine Unterschiede zum Ofloxacin.

Damit ist für Levofloxacin naturgemäß ein potentiell ähnliches Einsatzgebiet wie für Ofloxacin denkbar und es könnte aus systematischen Gründen auch der Gruppe II zugerechnet werden. Da Levofloxacin gegenüber Ofloxacin aber über eine doppelt so hohe antibakterielle Aktivität in vitro verfügt und auch in höherer Dosierung zum klinischen Einsatz kommen kann, ist Levofloxacin auch bei Pneumokokken-Pneumonie indiziert. Aus diesem Grund wurde Levofloxacin der Gruppe III zugeordnet. Die definitive Gruppenzuordnung von Levofloxacin wurde von der Expertengruppe allerdings kontrovers diskutiert.

Die Gruppen III und IV unterscheiden sich von der Gruppe II im wesentlichen dadurch, daß im Gegensatz zur Gruppe II die intrinsische Aktivität gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken und Enterokokken höher ist – bei vergleichbarer Aktivität gegen gram-negative Erreger. Dazu kommt die verbesserte Aktivität gegen sog. atypische Erreger, z. B. Chlamydien, Mykoplasmen und in Gruppe IV auch eine verbesserte Aktivität gegen Anaerobier. Diese Substanzen haben im allgemeinen eine hohe Bioverfügbarkeit und längere Halbwertszeiten als die meisten Substanzen der Gruppen I und II, außer Pefloxacin(I) und Fleroxacin (QUINODIS) (II). Sie unterscheiden sich durch ihr renale Ausscheidungsverhalten. Eine relativ ge-rin-

ge Ausscheidung über die Nieren liegt bei Grepafloxacin (VAXAR), Moxifloxacin (noch nicht im Handel), Sparfloxacin (ZAGAM) und Trovafloxacin (TROVAN) vor. Daraus ergeben sich für die Substanzen der Gruppen III und IV als Hauptindikationen alle Formen von Atemwegsinfektionen und – je nach renalem Ausscheidungsverhalten – auch Harnwegsinfektionen.

Grepafloxacin und Sparfloxacin, die der Gruppe III zugerechnet sind, werden nicht zur parenteralen Applikation angeboten. Die Anwendungsbereiche von Grepafloxacin umfassen ambulant erworbene Atemwegsinfektionen, inklusive der Pneumokokken-Pneumonie, die unkomplizierte Gonorrhoe sowie Urethritis und Zervizitis durch Chlamydien. Sparfloxacin ist nur für die ambulant erworbene Pneumonie, die auf eine konventionelle Therapie nicht angesprochen hat, zugelassen.

Die Substanzen der Gruppe IV sind noch nicht im Handel verfügbar. Sie sind entweder gerade zugelassen worden (Trovafloxacin) oder befinden sich noch in Phase III der klinischen Prüfung (Gatifloxacin, Moxifloxacin, Clinafloxacin). Es kann deshalb für die letztgenannten Substanzen noch nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit Indikationen wie z. B. Haut-, Weichteil-, Knocheninfektionen, abdominelle Infektionen oder systemische Infektionen bis hin zur Sepsis und zur Meningitis als Einsatzgebiete in Frage kommen werden.

ZUSAMMENFASSUNG DER AUTOREN: Die Gruppe der Chinolone hat sich mittlerweile zu einer großen Substanzklasse entwickelt, deren Unterteilung sich an dem antibakteriellen Spektrum, der Pharmakokinetik und den klinischen Indikationen orientieren sollte. Da jedoch bei der Gruppeneinteilung nicht alle, sondern nur die Hauptindikationen berücksichtigt werden können und sich die Substanzen auch innerhalb einer Gruppe z. B. hinsichtlich Pharmakokinetik und Verträglichkeit unterscheiden, muß sich der Arzt im Einzelfall nach den substanzspezifischen Indikationen richten.

NABER, K. et al.
Münch. Med. Wschr. 1998; 140: 248-50

Chinolon-Resistenz von Gonokokken

Fluorchinolone und Cephalosporine sind die empfohlenen Antibiotika zur Behandlung der Gonorrhoe, nachdem es in den letzten 15 Jahren zu vermehrter Penicillin- und Tetrazyklin-Resistenz von N. gonorrhoeae gekommen ist. Gonokokken mit mäßiger Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen wurden in den 90er Jahren in Hongkong und den Philippinen beobachtet. Jetzt wird erstmals über zwei Patienten aus San Diego (USA) berichtet, die hoch resistente Gonokokken gegenüber Cipro-

floxacin (CIPROBAY) und Ofloxacin (TARIVID) mit MHK-Werten von 16 mg/l aufwiesen. Diese Isolate waren auch gegen Tetrazykline resistent, aber empfindlich (MHK 0,008 mg/l) gegenüber Ceftriaxon (ROCEPHIN). Die Infektionsquelle bei beiden männlichen Patienten konnte nicht sicher festgestellt werden, beide Patienten hatten jedoch keine Auslandsreisen in den Monaten vor der Erkrankung unternommen. Eine weitere Ausbreitung dieser Stämme konnte nach der Erstdiagnose im Sommer 1997 bisher nicht festgestellt werden. Daher wird unverändert die Einmaltherapie mit Fluorchinolonen zur Behandlung der Gonorrhoe empfohlen. Bei Mißerfolgen sollte allerdings unbedingt eine Kultur mit Resistenzbestimmung angelegt werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Fluorchinolone können zur Behandlung der Gonorrhoe in den westlichen Industrieländern eingesetzt werden. Die Resistenzentwicklung gegenüber diesen Substanzen muß allerdings sorgfältig beobachtet werden; bei Infektionen aus asiatischen Ländern ist vermehrt mit resistenten Stämmen zu rechnen.

MMWR 1998; 47: 405-08

Pneumonien

Cefepim versus Ceftriaxon bei ambulant erworbenen Pneumonien

Die ambulant erworbene Pneumonie ist in den westlichen Industrieländern die am häufigsten zum Tode führende Infektionskrankung; allein in den USA werden jährlich 500.000 Patienten mit einer derartigen Infektion stationär behandelt. Neben den dominierenden Erregern wie Pneumokokken, Haemophilus influenzae und Staphylococcus aureus spielen gramnegative Erreger bei älteren Patienten und/oder bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen eine besondere Rolle. In einer multizentrischen randomisierten offenen Vergleichsstudie in zehn nordamerikanischen Krankenhäusern wurden 115 erwachsene Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie über einen Zeitraum von zwölf Monaten prospektiv untersucht. Die Patienten erhielten intravenös entweder zweimal 2g Cefepim (MAXIPIME) oder zweimal 1g Ceftriaxon (ROCEPHIN) über einen Zeitraum von fünf bis zehn Tagen. Insgesamt 86 Patienten (40 mit Cefepim-Therapie, 46 mit Ceftriaxon-Behandlung) konnten abschließend hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit analysiert werden. Über 70 % der Patienten in beiden Gruppen hatten eine Lobärpneumonie, wobei vorwiegend die rechte Lunge betroffen war. Hinsichtlich des Schweregrades handelte es sich zumeist um mittelschwere Erkrankungen. Führende Erreger waren Pneumokokken (16 Isolate), H. influenzae (18 Iso-

late), *Staphylococcus aureus* (12 Isolate), aber auch einige gramnegative Keime (z. B. *E. coli*) wurden nachgewiesen. 38 von 40 Patienten in der Cefepim-Gruppe (95 %) konnten erfolgreich behandelt werden, die vergleichbaren Zahlen lauteten 45 von 46 (98 %) für Ceftriaxon. Sämtliche Erreger waren sensibel gegenüber den beiden Antibiotika. Sechs Unverträglichkeitsreaktionen in der Cefepim-Gruppe standen in wahrscheinlichem Zusammenhang mit der Therapie, wobei z. B. eine Fieberreaktion, Armschmerzen, abdominelle Schmerzen und Dyspepsie beobachtet wurden. In der Ceftriaxon-Gruppe wurden je zwei Fälle von Diarrhöen oder einer *Candida*-Infektion registriert. Drei Patienten in dem Cefepim-Arm und ein Patient unter Ceftriaxon-Behandlung verstarben, wobei kein Zusammenhang zu der Studientherapie bestand.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser Vergleichsstudie mit zwei modernen Cephalosporinen – Cefepim (MAXI-PIME) versus Ceftriaxon (ROCEPHIN) – bei 115 Patienten, die mit einer ambulant erworbenen Pneumonie in die Klinik eingewiesen wurden, konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit der beiden Substanzen gesehen werden. Beide Cephalosporine führten zu überzeugenden Therapieergebnissen und waren sehr gut verträglich.

ZERVOS, M. et al.
Antimicrob. Agents. Chemother. 1998; 42: 729-33

Behandlung der Varizella-Zoster-Pneumonie

Infektionen durch Varizella-Zoster-Viren verursachen in der Kindheit und Jugend in aller Regel gutartig verlaufende Infektionen (Windpocken), während sie im Erwachsenenalter häufiger mit pulmonalen und neurologischen Komplikationen assoziiert sind. Besonders gefürchtet sind die durch Varizella-Zoster ausgelösten Pneumonien, die zu ausgeprägten funktionellen Störungen führen können und mit einer erhöhten Letalität behaftet sind. Unbehandelt versterben annähernd 10 bis 30 % aller Betroffenen, wobei häufig sekundäre bakterielle Infektionen zum letalen Ausgang beitragen.

In einer retrospektiven Untersuchung wurden die klinischen Erfahrungen mit Aciclovir (ZOVIRAX u. a.) bei 15 konsekutiven erwachsenen Patienten (Alter 17 bis 36 Jahre) mit einer Varizella-Zoster-Pneumonie dargestellt. Alle Patienten waren immunkompetent, eine Schwangerschaft galt als Ausschlusskriterium. Bei keinem der Patienten waren Windpocken in der Anamnese bekannt, alle entwickelten ein generalisiertes makulopapulöses/vesikuläres Exanthem. Bei den meisten Patienten traten nach zwei bis vier Tagen die ersten pulmonalen Symptome in Form von Husten und Luftnot auf.

Bei 14 der 15 Erkrankten fand sich ein retikulonoduläres Verschattungsmuster im Röntgenbild der Lungen. Eine virologische Sicherung der Diagnose gelang nur bei drei von elf untersuchten Patienten.

Unter der intravenösen Therapie mit Aciclovir in einer Dosierung von dreimal 10 mg/kg Körpergewicht über sieben bis zehn Tage kam es bei 14 der 15 Patienten zu einer raschen klinischen Besserung mit Abheilung der Hautläsionen und Rückgang der pulmonalen Infiltrate. Bei einem Patienten entwickelte sich eine bakterielle Superinfektion durch *S. pneumoniae*, woran er trotz einer antibiotischen Begleitmedikation mit Vancomycin (VANCOMYCIN CP „Lilly“ u. a.) und Nafcillin (in Deutschland nicht im Handel) verstarb. Die Verträglichkeit des Virostatikums war gut.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer retrospektiven Analyse an 15 erwachsenen Patienten mit typischem makulopapulösem/vesikulärem Hautexanthem durch Varizella/Zoster-Viren mit diffusen interstitiellen Lungeninfiltraten wurde die Wirksamkeit von Aciclovir (ZOVIRAX u. a.) bestimmt. Bei 14 von 15 Patienten kam es zu einer raschen Besserung, nur ein Patient verstarb an einer bakteriellen Sekundärinfektion durch *S. pneumoniae*. Kontrollierte Studien mit Aciclovir fehlen, um den Stellenwert der Substanz bei dieser Indikation klar zu definieren.

EL-DAHER, N. et al.
Int. J. Inf. Dis. 1998; 2: 147-151

Korrespondenz

Die Übersichtsarbeit „ β -Laktamase-Inhibitoren“ (ZCT 1/98) fordert zu einer kritischen Stellungnahme heraus. Als Vorteile von Sulbactam werden genannt, daß dieser Inhibitor als einzige Substanz als Monotherapie verfügbar sei und daß es sowohl zur oralen als auch zur parenteralen Therapie verfügbar sei. Weiterhin wird behauptet, daß die drei β -Laktamase-Inhibitoren Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam klinisch als gleichwertig anzusehen sind und die „antibakterielle Aktivität der Kombination in jedem Fall primär durch das Penicillin bestimmt wird und nicht durch den Inhibitor.“ Dazu ist zu sagen, daß gegen Infektionen durch *S. aureus*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis* und *Bacteroides fragilis* die drei Inhibitoren tatsächlich klinisch gleichwertig sein dürften. Problematisch wird es jedoch bei Infektionen durch Enterobakterien, da hier die β -Laktamase-Inhibition der drei Inhibitorsubstanzen nicht parallel läuft.

Gegen die behauptete Gleichwertigkeit der Inhibitor-Substanzen sprechen z. B. auch die Daten der in der Übersichtsarbeit zitierten Publikation (Chambers und Neu, 1995). In dieser Arbeit wird beschrieben, daß die

Wirksamkeit von Sulbactam der von Clavulansäure unterlegen ist. Weiterhin wird dargestellt, daß das β -Laktamase-Inhibitoren-Spektrum von Tazobactam breiter ist, als das von Clavulansäure und die Wirksamkeit des Tazobactams besser ist als die von Sulbactam.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC) heute die effektivste und zuverlässigste Therapieform unter Mitwirkung eines β -Laktamase-Inhibitors darstellt. Diese ist deshalb neben *Pseudomonas*-wirksamen Cephalosporinen, Carbapenemen und intravenös verabreichten Fluorchinolonen für die kalkulierte Therapie lebensbedrohlicher Infektionen auf der ITS vorrangig indiziert.

gez. Prof. Dr. med. habil. Christian TAUCHNITZ,
Ev.-Luth. Diakonissenkrankenhaus Leipzig

ANMERKUNG DER REDAKTION: Die unterschiedlichen Auffassungen in unserem Artikel und den Ausführungen in diesem Leserbrief kommen im wesentlichen durch die unterschiedliche Gewichtung von *in vitro* Daten zustande. Dabei ist zu bedenken, daß Aussagen zur therapeutischen Gleichwertigkeit bzw. Überlegenheit auf der Basis von mikrobiologischen *in vitro*-Versuchen gerade bei der Untersuchung von Substanzgemischen problematisch sind, da die komplexen pharmakokinetischen Vorgänge bei dieser Betrachtungsweise nicht berücksichtigt werden. Wir möchten abschließend nochmals auf die in unserem Artikel zitierte Übersichtsarbeit von Chambers und Neu (1995) hinweisen und das folgende Originalzitat dem Urteil unserer Leser überlassen:

„There are minor differences in potency, activity, and pharmacology among the β -lactamase inhibitors, but clinically they can be considered therapeutically equivalent except for some *Klebsiella* spp. where clavulanate inhibits isolates resistant to sulbactam and tazobactam. The antibacterial activity of inhibitor-antibiotic combination is determined by the spectrum of the companion β -lactam antibiotic.“

Bedrohliche Infektionen

Meropenem versus Imipenem bei schweren nosokomialen Infektionen

Schwere nosokomiale bakterielle Infektionen auf der Intensivstation müssen häufig mit einer empirischen Therapie ohne Kenntnis des Erregers behandelt werden. Heute setzt sich bei zunehmend wirksameren Substanzen die Monotherapie durch. Die beiden Carbapenem-Antibiotika Meropenem (MERONEM) und Imipenem/Cilastatin (ZIENAM) zeichnen sich durch ein breites Spektrum mit Wirksamkeit gegen *Staphylococcus aureus*, aber auch gegenüber zahlrei-

chen Enterobakterien und *Pseudomonas aeruginosa* sowie anaeroben Erregern aus. In einer prospektiven randomisierten Studie aus Spanien in acht Intensivstationen wurden die klinische und bakteriologische Wirksamkeit sowie die Verträglichkeit dieser beiden Carbapeneme bei schweren nosokomialen Infektionen untersucht. Insgesamt 151 Patienten erhielten eines der beiden Antibiotika dreimal täglich in einer Dosierung von jeweils 1,0 g. Letztlich waren die Ergebnisse von 133 Patienten klinisch und die von 84 Patienten auch bakteriologisch auswertbar. 90 % der Patienten befanden sich auf Intensivstationen, 72 % wurden beatmet, 62 % erhielten eine antibiotische Therapie und der mittlere Apache II Score betrug 15,2 in der Meropenem-Gruppe und 17,8 in der Imipenem-Gruppe. 56 % der Patienten litten an einer tiefen Atemwegsinfektion, 15 % an einer intraabdominellen Infektion, 21 % an einer Sepsis. In einigen Fällen lagen eine Haut- und Weichteilinfektion oder komplizierte Harnwegsinfektionen vor. Etwa jeder dritte Patient hatte zwei oder mehr Infektionen. Die klinischen Ergebnisse zeigten in 87 % einen Erfolg unter Meropenem und in 74 % unter Imipenem; die bakteriologischen Eradikationsraten lagen bei 79 % für Meropenem versus 71 % bei Imipenem. Die Therapie mit Meropenem ergab insbesondere bei Infektionen der tiefen Atemwege günstigere Ergebnisse (89 % vs. 76 %). Unverträglichkeitsreaktionen waren in beiden Gruppen etwa gleich häufig (15 % bzw. 17 %). Am häufigsten waren Erhöhungen der Leberenzyme. Die führenden isolierten Erreger waren *Pseudomonas aeruginosa* (19), gefolgt von *E. coli* und *Haemophilus influenzae* sowie *Staphylococcus aureus*. Superinfektionen traten bei zwei Patienten unter Meropenem auf und bei sieben Patienten in der Imipenem-Gruppe. Acht der Patienten (11 %) unter Meropenem verstarben, neun (12 %) in der Imipenem-Gruppe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In der Behandlung von schweren nosokomialen bakteriellen Infektionen auf der Intensivstation können Carbapenem-Antibiotika offensichtlich erfolgreich zur Monotherapie eingesetzt werden. Wesentliche Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und der Verträglichkeit zwischen Meropenem (MERONEM) und Imipenem/Cilastatin (ZIENAM) konnten in dieser Studie nicht festgestellt werden.

GARAU, J. et al.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1997; 16: 789-96

Einfluß eines geplanten Antibiotikawechsels auf die Infektionsrate einer Intensivstation

Patienten auf Intensivstationen entwickeln überdurchschnittlich häufig schwer verlaufende Pneumonien und Septikämien mit hoher Letalität. Eine antibiotische Vorbehand-

lung gilt als ein Risikofaktor für das Auftreten dieser Komplikationen, wobei die Entwicklung resistenter Keime dabei pathogenetisch die wesentliche Rolle spielt. In einer prospektiven „Vorher-nachher“-Beobachtungsstudie mit definierten Endpunkten wurde die Häufigkeit einer im Krankenhaus erworbenen Beatmungspneumonie und Bakteriämie, hervorgerufen durch resistente gramnegative Keime, in einer herzchirurgischen Intensivstation erfaßt. Als „Vorher“-Periode war eine halbjährige Zeit definiert, in der planmäßig Cefprozidim (FORTUM) als empirische Behandlung bei Verdacht auf eine Infektion durch gramnegative Erreger gegeben wurde. In der „Nachher“-Periode wurde über das folgende halbe Jahr Ciprofloxacin (CIPROBAY) verabreicht. Die gleichzeitige Gabe von Vancomycin (VANCOMYCIN CP „Lilly“ u. a.) oder Aminoglykosiden war erlaubt. Pneumonieerreger wurden mittels Minilavage isoliert, Konzentrationen über 10^3 /ml galten als signifikant. Antibiotikaresistenz war definiert als Resistenz gegen mindestens eine Klasse von Antibiotika, die zur Behandlung von gramnegativen Infektionen eingesetzt werden (Aminoglykoside, Cephalosporine, Penicilline, Fluorchinolone und Carbapeneme).

Insgesamt wurden 680 Patienten während der einjährigen Studiendauer erfaßt – 353 Patienten in der „Vorher“- und 327 Patienten in der „Nachher“-Periode. Der mittlere APACHE-II-Score betrug 12,8; die häufigsten operativen Eingriffe umfaßten koronare Bypass- und Herzklappenoperationen.

In der „Nachher“-Periode mit Ciprofloxacin als Mittel der Wahl zur empirischen Behandlung bei Verdacht auf gramnegative Infektionen kam es zu einem signifikanten Rückgang sowohl von Beatmungspneumonien insgesamt als auch von Pneumonien durch antibiotikaresistente Erreger.

Annähernd die Hälfte der 41 gramnegativen Erreger der Beatmungspneumonien bzw. der Bakteriämien in der Cefprozidim-Periode waren Antibiotika-resistent (32 % Resistenz gegenüber Cefprozidim, 12 % gegenüber Ciprofloxacin). Während der Ciprofloxacin-Periode waren nur 20 % (4/20) der Erreger resistent (signifikanter Unterschied im Vergleich zur „Vorher“-Periode), jeweils 10 % gegen Cefprozidim bzw. Ciprofloxacin.

Es wurden vier Risikofaktoren identifiziert, die unabhängig von einander mit der Entwicklung einer Beatmungspneumonie assoziiert waren: Dauer der Beatmung, vorherige Antibiotikagabe, Reintubation und die Zuordnung zur „Vorher“-Periode. Kein Unterschied zwischen den beiden Perioden fand sich bezüglich der Letalität. Die Autoren führen die Ergebnisse ihrer Untersuchung auf mehrere Faktoren zurück: (1) Verminderung einer Kolonisation der Körperflora durch resistente Keime, (2) Reduktion von Infektionen mit resistenten Erregern durch den Antibiotikawechsel bzw.

(3) andere, nicht bekannte Ursachen, die Einfluß auf die Rate an Beatmungspneumonien nehmen können.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer prospektiven Studie an 680 Patienten, die einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen wurden, wurde die Häufigkeit von Beatmungspneumonien und Bakteriämien in Abhängigkeit von zwei fest definierten antibiotischen Regimen [1. Halbjahr Cefprozidim (FORTUM), 2. Halbjahr Ciprofloxacin (CIPROBAY)] zur empirischen Behandlung von gramnegativen Infektionen bestimmt. Es zeigte sich, daß im 2. Halbjahr die Rate an Beatmungspneumonien, die durch Antibiotika-resistente Erreger verursacht wurden, signifikant zurückging, allerdings war die Letalität unverändert. Ein geplanter zeitlicher Antibiotikawechsel auf der Intensivstation scheint die Häufigkeit von Beatmungspneumonien günstig beeinflussen zu können.

KOLLEF, M.H. et al.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 1040-1048

Sepsis: Die Suche nach einer wirksamen immunologischen Therapie geht weiter

In den USA wird die Zahl der Sepsiserkrankungen auf etwa 500.000 jährlich geschätzt, von denen die Hälfte der Patienten einen septischen Schock erleidet. Die Letalität des septischen Schocks ist mit 40-70 % trotz Antibiotikatherapie und moderner intensivmedizinischer Maßnahmen unverändert hoch. Seit etwa zehn Jahren wird daher versucht, mit monoklonalen Antikörpern gegen die wesentlichen inflammatorischen Zytokine (z.B. Tumornekrosefaktor, TNF- α) die Prognose dieses Krankheitsbildes zu verbessern. In einer Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie in 105 Krankenhäusern in Nordamerika und Kanada wurden etwa 2000 Patienten mit einem entsprechenden Krankheitsbild eingeschlossen. 948 Patienten erhielten 7,5 mg/kg eines monoklonalen Antikörpers gegen TNF- α , 930 Patienten erhielten ein Placebo in Form einer 0,25 %igen humanen Serumalbuminlösung. 40,3 % der Patienten in der TNF-Gruppe verstarben bis zum Tag 28, dem gegenüber waren es in der Placebo-Gruppe 42,8 %. Auch eine Prävention oder Verminderung eines septischen Schocks konnte mittels TNF-Antikörpern nicht festgestellt werden. Ebenso ergaben sich hinsichtlich unterschiedlicher Organdysfunktionen – mit Ausnahme einer geringeren Zahl von Koagulopathien (18,5 % versus 27,4 %) – keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Der Einsatz von TNF-Antikörpern bei einer großen Anzahl von Patienten in einer Doppelblind-Studie hatte keinen Effekt auf die Überlebensrate am Tag 28 nach Beginn der Therapie.

In einer weiteren Studie aus Holland zur Pathogenese schwerer Infektionskrankungen – insbesondere zur Bedeutung von antiinflammatorischen Zytokinen – kamen die Autoren zu interessanten Ergebnissen. Es wurden etwa 500 Patienten in der Universitätsklinik Leiden untersucht, die bei der Aufnahme Fieber über 38,2° C boten. Bei allen Patienten wurden Interleukin 10 (IL-10)- und TNF-Spiegel gemessen sowie eine exakte klinische und mikrobiologische Analyse des Krankheitsbildes vorgenommen. Insgesamt 399 der 464 untersuchten Patienten litten an einer Infektion; 33 Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthaltes im Median nach elf Tagen. Die Konzentrationen von IL-10 bei diesen Patienten waren signifikant höher (Median 169 pg/ml) im Vergleich zu den überlebenden Patienten (Median 88 pg/ml). Bei 406 Patienten ohne hämodynamische Auswirkungen in den ersten 24 Stunden war die IL-10-Konzentration allerdings höher. Die TNF-Konzentrationen waren niedriger bei den Patienten, die verstarben, im Vergleich zu den Überlebenden. Insgesamt war das Verhältnis von IL-10 zu TNF- α höher in der nicht-überlebenden-Gruppe (Median 6,9) im Vergleich zu der überlebenden Patienten (Median 3,9).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Ein hoher Quotient von IL-10 zu TNF- α ist bei Patienten mit Fieber und einer ambulanten erworbenen Infektion mit einem tödlichen Ausgang assoziiert. Diese Befunde sollten Anlaß sein, den Einsatz von antiinflammatorischen therapeutischen Prinzipien (Inhibition von TNF und IL1) bei Patienten mit Sepsis kritisch zu überdenken.

In einem Kommentar zu diesen beiden Studien von einem erfahrenen Intensivmediziner wird auf die besondere Problematik bei septischen Patienten hingewiesen. Insbesondere die heterogenen Grunderkrankungen bei diesen Patienten mit unterschiedlichen Erregern und Ausgangsherden sowie den völlig unterschiedlichen Stadien der jeweiligen septischen Infektion kennzeichnen eine sehr komplexe Situation. Die einfache Übertragung von erfolgreichen tierexperimentellen Studien mit monoklonalen Antikörpern gegen IL-1 oder TNF entspricht nicht den klinischen Gegebenheiten. Es ist bisher unklar, wieviel pro- und antiinflammatorische Zytokine letztlich im Verlauf eines septischen Krankheitsbildes zu unterschiedlichen Zeitpunkten benötigt werden. Dennoch wird die Forschung mit unterschiedlichen Ansätzen weitergehen, um das richtige Behandlungsregime beim richtigen Patienten mit der optimalen Dosis und zum richtigen Zeitpunkt mit Erfolg einzusetzen.

ABRAHAM, E. et al. · Lancet 1998; 351: 929-33

VAN DISSEL, J.T. et al. · Lancet 1998; 351: 950-53

VINCENT, J.L. · Lancet 1998; 351: 922-23

Fragen zu wichtigen Infektionen (27)

CMV-Infektionen bei organtransplantierten Patienten II

6. Stellen CMV-Infektionen einen Risikofaktor für bakterielle und mykotische Infektionen dar?

Eine CMV-Infektion führt zu einer Immunsuppression beim betroffenen Patienten. Bekannt sind Leukopenien, eine reduzierte Antwort der Lymphozyten auf Antigene, eine Veränderung des CD4/CD8-Verhältnisses, eine Unterdrückung der zellulären Reaktionen von Monozyten, Makrophagen und NK-Zellen. Diese Störungen des Immunsystems prädestinieren für Superinfektionen durch Bakterien und Pilze. Bekannt ist zum Beispiel die Assoziation einer CMV-Infektion mit einer Infektion durch *P. carinii*.

7. Welchen Einfluß übt eine CMV-Infektion auf die Abstoßungsreaktion aus?

Bis jetzt ist nicht eindeutig geklärt, welche Rolle eine CMV-Infektion für die Abstoßung eines transplantierten Organs spielt. Bekannt ist die Assoziation einer CMV-Infektion mit einer akzellerierten Atherogenese bei Herztransplantierten, mit einer Bronchiolitis obliterans bei Lungentransplantierten sowie mit dem Gallengangssyndrom bei Lebertransplantierten. Diese Erkrankungen werden als Sonderformen von Rejektionen aufgefaßt. Bei nierentransplantierten Patienten werden späte Abstoßungsreaktionen häufiger in Verbindung mit CMV-Infektionen gesehen; auch zeigen einige retrospektive Studien, daß mit einer CMV-Prophylaxe die Häufigkeit akuter Rejektionen vermindert werden konnte.

8. Wie wird eine CMV-Infektion nachgewiesen?

Histologisch ist eine CMV-Infektion durch den Nachweis von sog. „Eulenaugenzellen“ charakterisiert. Neuere Färbemethoden weisen durch immunhistologische Verfahren CMV und deren Produkte im Gewebe nach.

Da nicht immer Gewebe zur Verfügung steht, basiert normalerweise die Diagnostik auf weniger invasiven Verfahren. Am gebräuchlichsten ist die konventionelle Kultur mit Fibroblasten, die den entscheidenden Nachteil hat, daß das Verfahren bis zu sechs Wochen Zeit in Anspruch nehmen kann. Deutlich schneller und sensitiver sind Zentrifugationskulturen, auch kombiniert mit dem immunzytologischen Nachweis von Virusprodukten in der Fibroblastenkultur. Die Serologie hat in der Akutdiagnostik keine Bedeutung, da sie zu unsensitiv ist - ihre Domäne liegt in der Risikostratifizierung der Patienten vor Transplantation. Zu den neueren Verfahren zählt auch der pp65-Antigentest, bei dem ein Matrixprotein in neutrophilen Zellen nachgewiesen wird. Der Test wird schon eine Woche vor Auftreten der ersten klinischen Symptome positiv. Ein anderes Verfahren ist die Polymerase-Kettenreaktion, die bei Nachweis von RNA eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist.

Nebenwirkungen

Clarithromycin – lebensbedrohliche Interaktion mit Disopyramid

Makrolide wie Erythromycin (ERYTHROCIN u. a.) oder Clarithromycin (KLACID u. a.) hemmen Cytochrom P450-abhängige Monooxygenasen (CYP 3A) und können über diesen Mechanismus zu schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen führen, wie eine Kasuistik von Kollegen aus Bonn zeigt.

Eine 74-jährige Frau wurde wegen eines Duodenalulcus bei *Helicobacter pylori* – Nachweis im Rahmen einer Dreifachtherapie mit Omeprazol (ANTRA, zweimal 20 mg), Clarithromycin (KLACID u. a., zweimal 250 mg) und Metronidazol (CLONT u. a., zweimal 400 mg) behandelt. Die seit sieben Jahren wegen Tachycardie – Bradycardie – Syndrom durchgeführte Behandlung mit Disopyramid (DISO-

DURILES u. a., zweimal 200 mg) wurde fortgeführt. Am sechsten Behandlungstag kollabierte die Patientin im Kammerflimmern. Nach erfolgreicher Reanimation zeigte sich eine deutliche Verlängerung der QTc-Zeit auf 625 ms. Die Disopyramidkonzentration lag mit 4,6 µg/ml im oberen therapeutischen Bereich (2 - 5 µg/ml), die Plasmahalbwertszeit wurde auf 40 h (normal: 9 h bei älteren Patienten) geschätzt. Die Patientin wurde 20 Tage nach dem Ereignis nach Hause entlassen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei gleichzeitiger antiarrhythmischer Behandlung sollten unter Makrolidtherapie elektrokardiographische Kontrollen und gegebenenfalls auch Plasmaspiegelbestimmungen durchgeführt werden um schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen vorzubeugen.

PAAR, D., TERJUNG, B., SAUERBRUCH, T. Lancet 1997; 349: 326-327

Ventrikuläre Tachycardien nach Erythromycin

Nach intravenöser Gabe von Erythromycin (ERYTHROCIN u.a.) kann es zu ventrikulären Arrhythmien (Torsades de pointes) und ventrikulären Tachycardien kommen. Vorsicht ist vor allem bei Patienten geboten, die gleichzeitig mit arrhythmogenen Arzneimitteln behandelt werden oder bei denen aus anderen Gründen ein verlängertes QT-Intervall im EKG besteht. Wenn bei solchen Patienten eine intravenöse Therapie mit Erythromycin unumgänglich ist, sollte das Antibiotikum nur langsam (15 mg/min) infundiert werden. Elektrolytstörungen (z.B. eine Hypokalämie oder Hypomagnesiämie) müssen zuvor ausgeglichen werden. Obwohl kardiotoxische Reaktionen bei oraler Behandlung mit Erythromycin nicht bekannt geworden sind, sollte die Auslösung von gefährlichen „Torsades de pointes“ als mögliche Komplikation angesehen werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Erythromycin (ERYTHROCIN u.a.) kann nach intravenöser Gabe zu Tachycardien führen. Die Infusion darf nicht zu rasch erfolgen.

GRANBERRY, M. C. & GARDNER, S. F.
Ann. Pharmacother. 1996; 30: 77-78

Fieberreaktionen unter Piperacillin bei zystischer Fibrose

Erwachsene Patienten mit einer zystischen Fibrose weisen in der Regel progressive Bronchiektasen auf, die durch rezidivierende Infektionen bzw. chronische Kolonisation durch opportunistische Erreger wie z.B. Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa und Burkholderia cepacia verursacht werden. Die Einführung von Piperacillin plus Tazobactam (TAZOBAC) hat in der Behandlung dieser Infektionserreger zu einem therapeutischen Fortschritt geführt, da diese Kombination häufig einen niedrigen MHK-Wert gegenüber den beteiligten Erregern (z.B. P. aeruginosa und B. cepacia) aufweist. In einer großen Spezialklinik in Belfast (Nordirland) fiel auf, daß einige Patienten am Ende ihres Behandlungszyklus unter der antibiotischen Therapie Fieber entwickelten, ohne daß eine Superinfektion oder eine allergische Hautreaktion erkennbar waren. In einer retrospektiven Analyse von insgesamt 105 Behandlungen bei 43 Patienten wurde die Zuordnung dieser Fieberreaktionen zu den eingesetzten Antibiotika untersucht. 13 unterschiedliche Antibiotika wurden alleine oder in Kombination bei diesen Patienten eingesetzt. Unter den 105 Behandlungen traten fünf Fieberreaktionen bei fünf Patienten zwischen dem Tag neun und dem Tag 16 einer intravenösen Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam in einer Dosis von dreimal 4,5 g täglich auf; 21 Patienten waren insgesamt

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

mit dieser Penicillin-Kombination behandelt worden. Derartige Reaktionen wurden nicht unter Ceftazidim (FORTUM), Meropenem (MERONEM), Tobramycin (GERNEBCIN) oder Gentamicin (REFOBACIN u.a.) beobachtet.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Unverträglichkeitsreaktionen in Form von Fieberzuständen bei Patienten mit zystischer Fibrose wurden bereits früher unter Piperacillin (PIPRIL) beobachtet. Dieses konnte in der vorliegenden Studie als belastet bestätigt werden. Die Ursache für diese Reaktionen ist unklar, am ehesten wird eine immunologische Reaktion vermutet.

MALLON, P. et al.
Lancet 1997; 350: 1676-77

Resistenz

Resistenztestung bei Kombinations-Präparaten besonders problematisch

In vielen Publikationen ist darauf hingewiesen worden, wie problematisch die Festlegung der Methoden zur Ermittlung von Grenzkonzentrationen (empfindlich / resistent) sein kann. Allein in Europa gibt es mindestens vier verschiedene Quellen für solche Richtlinien. Besonders problematisch wird die Situation bei Antiinfektiva, die als

fixe Kombinationen angeboten werden, wie zum Beispiel Co-amoxiclav (AUGMENTAN). Die Resultate der in vitro Untersuchungen sind erheblich davon abhängig, wieviel Clavulansäure (β -Laktamase-Inhibitor) zum Amoxicillin gegeben wird, wenn die antibakterielle Wirkung des Penicillins untersucht wird. Eine aktuelle Untersuchung an etwa 200 E. coli-Stämmen kam zu folgendem Ergebnis: Wurden die Erreger nach den NCCLS-Richtlinien untersucht, waren etwa 90 % empfindlich, kamen hingegen die deutschen DIN-Vorschriften zur Anwendung, war weniger als die Hälfte (43,8 %) der Isolate sensibel. Etwas weniger ausgeprägt, aber immerhin noch deutlich, waren die Unterschiede in den Ergebnissen, wenn die Empfindlichkeit der Erreger gegen Monosubstanzen wie z.B. Cefuroxim (ZINACEF) getestet wurde.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Unterschiedliche Vorschriften für mikrobiologische in vitro-Untersuchungen in verschiedenen Ländern führen zu divergierenden Resultaten hinsichtlich des Anteils resistenter Stämme. Dies ist besonders bei der Testung von Kombinations-Präparaten problematisch, wie zum Beispiel bei der Untersuchung von Co-amoxiclav (AUGMENTAN), das aus Amoxicillin und Clavulansäure besteht.

SIMPSON, I. et al.
Antimicrob. Agents Chemother. 1998; 36:1361-1365

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.