

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

September/Oktober 1999 – 20. Jahrg.

## Übersicht

### Prävention der Influenza

Influenza A und B sind die beiden Influenza-Virustypen, die Epidemien beim Menschen auslösen können. Influenza A-Viren werden auf der Basis von zwei Oberflächen-Antigenen, Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N), in weitere Subtypen klassifiziert. Sowohl Influenza A- als auch Influenza B-Viren unterliegen einer kontinuierlichen Antigendrift, die allerdings bei Influenza B-Viren deutlich weniger ausgeprägt ist. Influenza B-Viren werden aus diesem Grunde nicht in Subtypen unterteilt. Besteht eine Immunität gegenüber einem Oberflächen-Antigen, insbesondere einem Hämagglutinin, so wird die Infektionshäufigkeit vermindert und auch die Schwere einer manifesten Erkrankung gemildert. Allerdings bewirken Antikörper gegen einen Influenza-Virustyp oder einen Subtyp nur wenig Schutz gegen andere virale Typen oder Subtypen. Die seit über 20 Jahren beobachtete kontinuierliche Antigen-Variation stellt die virologische Basis für die saisonalen Epidemien dar. Gleichzeitig induziert diese Antigen-Veränderung auch für jede neue Wintersaison, mindestens einen oder mehrere neue Virus-subtypen, die in die jeweilige Influenza-Vakzine aufzunehmen sind.

### Epidemiologie der Influenza

Influenza-Epidemien treten zwischen Dezember und März regelmäßig in den Ländern der nördlichen Hemisphäre auf und sind zum Beispiel in den USA für im Mittel 20000 Todesfälle pro Saison verantwortlich. Influenza-Viren können auch globale Epidemien auslösen (Pandemien), die zu einem beträchtlichen Anstieg der Erkrankungszahlen und der Letalität durch Influenza-bezogene Komplikationen führen können. Derartige Pandemien wurden zuletzt in den Wintermonaten 1969-1970 sowie 1993-1994 beobachtet. Die Infektionsraten liegen besonders hoch bei Kindern, aber auch ältere Personen über 65 Jahre und insbesondere Patienten mit chronischen kardialen, pulmonalen oder renalen Grunderkrankungen weisen ein vermehrtes Risiko für Influenza-Komplikationen auf. So liegen die Zahlen für

Krankenhauseinweisungen während einer Influenza-Epidemie bei Patienten mit Grunderkrankungen und einem Lebensalter zwischen 45-64 Jahren bei 80-400/100000 Einwohnern im Vergleich zu nur 20-40 Einweisungen/100000 Einwohnern ohne chronische medizinische Probleme. Bei Patienten über 65 Jahren bewegen sich die Krankenhauseinweisungszahlen zwischen 200 bis über 1000/100000 während einer Influenza-Epidemie. Die von der zentralen US-amerikanischen Gesundheitsbehörde in Atlanta (CDC) berechneten Letalitätszahlen während insgesamt 19 Influenza-Epidemien ergaben 25 bis über 150 Todesfälle/100000 Personen mit einem Lebensalter über 65 Jahre.

### Krankheitssymptome der Influenza

Der Krankheitsverlauf einer unkomplizierten Influenza ist gekennzeichnet durch einen akuten Beginn mit konstitutionellen und respiratorischen Symptomen. Im Vordergrund stehen Fieber, Muskel-, Kopf- und Halsschmerzen, Rhinitis,

unproduktiver Husten sowie ein erhebliches Krankheitsgefühl. Üblicherweise bilden sich diese Symptome innerhalb von wenigen Tagen allmählich zurück, jedoch können Husten und Krankheitsgefühl über mehr als zwei Wochen persistieren. Bei Personen mit schweren Grunderkrankungen kann es zur Verschlechterung der pulmonalen oder kardialen Situation kommen; sekundäre bakterielle Pneumonien durch Pneumokokken oder Staphylokokken sowie auch eine primäre Influenza-Virus-Pneumonie sind gefürchtete Komplikationen.

### Influenza-Vakzine

Die Influenza-Vakzine enthält üblicherweise drei unterschiedliche Virustypen, zwei A- und einen B-Typen. Die Zusammensetzung richtet sich nach den dominierenden Isolaten im Frühjahr der vorangegangenen Epidemien. Für die Saison 1999/2000 setzt sich die trivalente Influenza-Vakzine zusammen aus: A/Beijing/262/95(H1N1), A/Sydney5/97(H3N2) sowie B/Beijing/

## Inhalt

5'99

Übersicht	Seite 33–35
– Prävention der Influenza	
Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (29)	Seite 35
– Nosokomiale Pneumonie III	
Neueinführung	Seite 35–36
– Moxifloxacin	
Fluorchinolone	Seite 36–37
– Beginnende Resistenz von Pneumokokken	
– Problem in der Tiermast	
– Kinetik hochdosierten Ciprofloxacin	
Neutropenie	Seite 38
– Orale Antibiotikatherapie möglich	
Resistenz	Seite 38–39
– Unterschiedliche Resistenzentwicklung bei Pseudomonas aeruginosa	
– Penicillinresistenz-ein Problem in Asien	
– Therapiemöglichkeiten bei GISA	
Aminoglykoside	Seite 39–40
– Dosierung von Aminoglykosiden	
– Therapiedauer	

184/93 (Hämagglutinin-Antigene). Die Vakzine wird aus hochgereinigten auf Eiern kultivierten Viren, die inaktiviert worden sind, produziert. Die Mehrzahl der vakzinierten Kinder und jungen Erwachsenen entwickeln hohe Hämagglutinin-inhibierende Antikörper nach der Impfung. Ältere Patienten und Personen mit chronischen Grunderkrankungen können niedrigere Postvakzinations-Antikörper-Titer aufweisen, dennoch ist auch bei diesen Personen eine wirksame Prävention von sekundären Komplikationen und schweren Verläufen gesichert. Im Rahmen von Epidemien kann von einer Vakzinations-induzierten Prävention von 70-90% bei jungen gesunden Personen unterhalb eines Lebensalters von 65 Jahren ausgegangen werden. Bei älteren Personen außerhalb von Altersheimen wird von einem 30-70%igem Effekt hinsichtlich der Verhinderung einer Hospitalisierung wegen Pneumonie oder Influenza-Komplikationen ausgegangen. Bei Personen in Altersheimen ist zwar die Präventionsrate hinsichtlich des Krankheitsausbruches mit 30-40% niedriger, jedoch wird von einer 50-60%igen Wirksamkeit hinsichtlich einer zu vermeidenden Krankenseinweisung oder einer Pneumonie ausgegangen und von einer 80%igen Effektivität hinsichtlich der Prävention eines tödlichen Verlaufes.

#### Indikation zur Influenza-Vakzination

Prinzipiell sollen alle Personen mit einem vermehrten Risiko für Influenza-bezogene Komplikationen geimpft werden. Hierzu gehören:

- Alter über 65 Jahre,
- Bewohner von Alters- bzw. Pflegeheimen,
- Kinder und Erwachsene, die an chronischen pulmonalen oder kardiovaskulären Erkrankungen leiden,
- Kinder und Erwachsene, die im vorangehenden Jahr wegen der folgenden Erkrankungen kontinuierlich ärztlich betreut wurden: chronisch-metabolische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Hämoglobinopathien oder schwergradige immunologische Erkrankungen.
- Kinder und Heranwachsende (Alter sechs Monate bis 18 Jahre), die eine langdauernde Therapie mit Acetylsalicyl-säure (ASPIRIN u. a.) benötigen und deshalb ein vermehrtes Risiko für die Entwicklung eines Reye-Syndroms nach einer Influenza aufweisen und
- Schwangere, die sich im zweiten oder dritten Trimenon während der Influenza-Saison befinden werden.  
Auch Personen, die eine Influenza auf

Risikopatienten übertragen können, sollte eine Influenza-Impfung erhalten. Hierzu zählen:

- Ärzte, Krankenschwestern und anderes Krankenhauspersonal,
- Beschäftigte in Alters- oder Pflegeheimen,
- Personen mit Kontakten zu Patienten mit schweren Grunderkrankungen oder anderen Risiken für Influenza-Komplikationen.

#### Applikation der Influenza-Vakzine

Der optimale Zeitpunkt für die Influenza-Impfung liegt zwischen Anfang Oktober bis Mitte November, da üblicherweise die Influenza-Epidemien zwischen Mitte Dezember und Anfang März ihren Höhepunkt haben. Eine zu frühe Gabe der Vakzine sollte vermieden werden, da die Antikörperspiegel sich schon innerhalb weniger Monate nach der Impfung reduzieren können. Bei nicht frühzeitig geimpften Personen, kann durchaus zu Beginn einer Influenza-Epidemie umgehend mit einer Impfung begonnen werden.

Die Dosierung besteht üblicherweise aus der einmaligen Gabe einer Impfdosis von 0,5 ml intramuskulär bei Personen über zwölf Jahren. Bei bis dato nicht geimpften Kindern mit einem Lebensalter von weniger als neun Jahren, sollten zwei Applikationen eines Split-Virusimpfstoffes im Abstand von mindestens einem Monat verabreicht werden.

Personen mit einer bekannten Hypersensitivität gegenüber Hühnereiern oder anderen Komponenten der Influenza-Vakzine sollten nicht geimpft werden. Bei gegebener Indikation ist die Gabe eines antiviralen Pharmakons [Amantadin (GRIPPIN-MERZ u. a.)] eine Möglichkeit, der Prävention gegenüber Influenza A.

#### Verträglichkeit der Influenza-Vakzine

Der impfende Arzt sollte seinen Patienten nachdrücklich mitteilen, daß die inaktivierte Influenza-Vakzine abgetötete, nicht-infektiöse Viren enthält und daher keine Influenza auslösen kann; darüber hinaus sollte darauf hingewiesen werden, daß respiratorische Infektionssymptome nach der Vakzination in keinem Zusammenhang zur Impfung stehen.

In Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien waren die führenden Unverträglichkeitsreaktionen der Influenza-Impfung milde bis sehr selten deutlichere Schmerzen am Ort der Vakzination, zumeist des Musculus deltoideus; diese Schmerzen hielten maximal zwei Tage an. Systemische Reaktionen wie Fieber, Myalgien, Krankheitsgefühl und andere Allgemeinsymptome treten sehr selten auf und sind im Kindesalter etwas häufiger zu beobachten.

Diese Reaktionen beginnen sechs bis zwölf Stunden nach der Vakzination und können maximal ein bis zwei Tage persistieren. Die geringfügigen Eiweißbestandteile der Influenza-Vakzine können bei entsprechend sensibilisierten Personen zu Hypersensitivitätsreaktionen führen, weshalb dieser Personenkreis nur bei zwingender Indikation geimpft werden sollte.

Die von manchen Impfkritikern angeführte erhöhte Tendenz zu einem Guillain-Barré-Syndrom wurde vermehrt nur im Jahre 1976 bei dem Gebrauch einer Schweine-Influenza-Vakzine beobachtet. Sämtliche Studien von 1977-1991 konnten keinen signifikanten Anstieg dieses Syndroms nach Influenza-Vakzinationen registrieren. Alle Berechnungen gehen davon aus, daß das Risiko einer Guillain-Barré-Erkrankung maximal einmal bei 1 Mio. geimpfter Personen auftreten kann. Hierbei ist zu bedenken, daß dieses Syndrom auch bei Campylobacter-Infektionen oder anderen respiratorischen Infektionen vermehrt manifest werden kann.

#### Simultane Gabe mit anderen Impfstoffen

Die Zielgruppen für die Influenza- und die Pneumokokken-Vakzination stimmen weitgehend überein. Beide Impfstoffe können problemlos gemeinsam verabreicht werden, wobei allerdings zu beachten ist, daß die Pneumokokken-Vakzine nur alle fünf bis sechs Jahre gegeben wird. Auch bei Kindern kann die Influenza-Vakzine mit anderen Impfstoffen, einschließlich der Pertussis-Vakzine, kombiniert verabreicht werden.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Influenza-Epidemien bewirken in jedem Winter vermehrte Krankenseinweisungen und auch komplizierte, teilweise tödlich verlaufende Erkrankungen insbesondere bei Patienten mit chronischen Grunderkrankungen bzw. älteren Personen über 65 Jahren. Die seit vielen Jahren zur Verfügung stehende Influenza-Vakzine ist gut verträglich und wirksam hinsichtlich der Prävention einer Krankheitsmanifestation, der Verminderung der Komplikationen und auch der Zahl tödlicher Verläufe. Während in den USA im Jahre 1997 schon 65% aller Personen über 65 Jahre eine Influenza-Impfung erhielten, liegt diese Zahl in Deutschland noch deutlich niedriger. Jeder Arzt sollte dem umfangreichen, dafür in Betracht kommenden Personenkreis in seiner Praxis diese Impfung anbieten, zumal diese von den Krankenkassen bezahlt wird. Bedeutende Unverträglichkeitsprobleme bestehen nur bei Patienten mit einer Allergie gegenüber Eiweißproteinen.

Centers for Disease Control and Prevention  
MMWR 1999; 48: 1-28

## Wirksamkeit und Sicherheit einer trivalenten intranasalen Influenza-Lebendimpfung

Die Sicherheit und der Nutzen der tri-valenten Influenza-Impfung mit inaktivierten Impfstoffen ist inzwischen auch bei Patienten ohne Risikofaktoren gut belegt. In den Vereinigten Staaten wurde nun eine intranasal applizierte Lebendimpfung mit attenuierten Viren gegen Influenza bei erwerbstätigen Menschen auf ihre Wirksamkeit und ihre unerwünschten Wirkungen in einer Phase III-Studie untersucht.

In die plazebokontrollierte Doppelblindstudie wurden gesunde berufstätige Personen im Alter von 18 bis 64 Jahren aus 13 Zentren der USA eingeschlossen. Die Vakzine bestand aus attenuierten Viren derselben Stämme wie die des inaktivierten Impfstoffes und wurde den Probanden einmalig in Form eines Sprays intranasal im Zeitraum von September bis November 1997 appliziert. Untersucht wurden die Endpunkte fiebrige Erkrankung, Abwesenheit vom Arbeitsplatz und Antibiotikagebrauch, die mittels Fragebögen erfaßt wurden.

Insgesamt wurden rund 4500 Patienten randomisiert, zwei Drittel erhielten den Impfstoff und ein Drittel das Plazebo.

Nach der Impfung klagten 44 % der Probanden der Verumgruppe über Rhinitis gegenüber 27 % der Probanden, die das Plazebo erhielten. Auch Halsschmerzen waren in der Verumgruppe mit 27 % signifikant häufiger als bei den übrigen (16 %). Innerhalb von vier Wochen traten keine schwerwiegenden Komplikationen auf, die auf die Impfung zurückzuführen gewesen wären.

Der Rücklauf der Fragebögen lag in beiden Gruppen bei fast 90 %. Die Zahl der Probanden mit einer oder mehreren fiebrigen Erkrankungen unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant. Jedoch waren die geimpften Probanden an signifikant weniger Tagen krank (-25 %), sie blieben seltener der Arbeit fern (-16 %) und nahmen weniger Antibiotika ein (-28 %).

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Der intranasale trivalente Influenza-Lebendimpfstoff war sicher und wurde gut vertragen. Die Zahl der Probanden, die während der Influenzaperiode einen fiebrigen Infekt erlitten, nahm nicht signifikant ab. Jedoch kam es zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl der Krankheitstage und der Abwesenheit vom Arbeitsplatz sowie zu einer verminderten Einnahme von Antibiotika.

NICHOL, K. et al.  
JAMA 1999; 282: 137-144

## Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (29)

### Nosokomiale Pneumonie III

**Kasuistik:** Ein 56 Jahre alter Patient mit einer schweren obstruktiven chronischen Bronchitis wurde wegen einer respiratorischen Insuffizienz über drei Wochen auf der Intensivstation beatmet. Eine erste nosokomiale Pneumonie, sechs Tage nach Beatmungsbeginn, wurde über zehn Tage erfolgreich behandelt. Jetzt entwickelt der Patient wiederum eine zunehmende mukopurulente Sekretion, Fieber bis 39 °C, eine Verschlechterung der respiratorischen sowie auch der Kreislaufparameter mit Notwendigkeit einer Katecholamintherapie. Auskultatorisch werden vermehrt bronchitische Geräusche festgestellt und die inspiratorische Sauerstoffkonzentration muß auf 60 % erhöht werden.

**Diagnose:** Die dargestellten Befunde, die langdauernde Beatmung sowie die deutlich erhöhten Inflammationsparameter (Leukozytose: 18000/µl; stabkernige Granulozyten: auf 12 %; CRP: 55 mg/dl) weisen auf eine sogenannte Beatmungs-assoziierte „späte“ Pneumonie hin. Diese Verdachtsdiagnose wird mittels radiologischer Thoraxuntersuchung bestätigt, es findet sich eine Bronchopneumonie im Lingulabereich. Die Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage im Infiltrationsbereich führt zum Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* in einer Keimzahl von 10<sup>9</sup>/ml BAL.

**Pathogenese:** Bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen, länger dauernder Beatmung und antibiotischer Vorbehandlung, ist das Risiko zur Manifestation einer sogenannten „späten“ Pneumonie außerordentlich hoch. Pathogenetisch hierfür verantwortlich sind insbesondere die stark gestörte bronchoalveoläre Clearance auf der Basis der fortgeschrittenen chronischen Bronchitis, die Verminderung der physikalischen Abwehrmechanismen der Atemwege in Folge der lang dauernden Beatmung und die Selektion von häufig resistenten gramnegativen Keimen durch die vorangegangene antibiotische Therapie. Überwiegend handelt es sich um Hospitalkeime, die den Oropharynx kolonisiert haben und über Miniaspiration in die tiefen Atemwege gelangen. Häufige Erreger sind deshalb *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* Spezies, *Stenotrophomonas maltophilia* sowie auch zunehmend Staphylokokken wie multiresistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA).

**Therapie:** Die empirische Anfangstherapie sogenannter „später“ nosokomialer Beatmungspneumonien auf Intensivstationen beginnt unmittelbar nach der Bronchoskopie und sollte mit Antibiotika erfolgen, die die genannten Hospitalkeime erfassen. Hierbei dürfte es sich vorwiegend um Cephalosporine mit *Pseudomonas*-Aktivität [Ceftazidim (FORTUM), Cefepim (MAXIPIME)] handeln, aber auch um Penicilline wie Piperacillin plus Tazobactam (TAZOBAC), Azlocillin (SECUROPEN) plus Sulbactam (COMBACTAM) sowie Carbapeneme wie Meropenem (MERONEM) oder Imipenem/Cilastatin (ZIENAM) und auch Fluorchinolone wie Ciprofloxacin (CIPROBAY). Bei der Auswahl der Substanzen sollte zunächst das für die Klinik typische Resistenzmuster berücksichtigt werden, später kann anhand der Resistenzergebnisse die Auswahl optimiert werden. Bei der Mehrzahl dieser Patienten wird eine Kombinationstherapie mit Aminoglykosiden wie z. B. Gentamicin (REFOBACIN u. a.), Tobramycin (GERNEBCIN) sowie Amikacin (BIKLIN) notwendig sein. Diese Kombinationstherapie mit Aminoglykosiden wird unter engmaschiger Kontrolle der Nierenfunktion und der Aminoglykosid-Talspiegel über sieben bis zehn Tage durchgeführt, danach muß je nach klinischem Befund die Monotherapie mit dem  $\beta$ -Laktamantibiotikum noch für eine begrenzte Zeit fortgesetzt werden. Die Prognose einer derartigen schweren späten Beatmungspneumonie durch *Pseudomonas aeruginosa* ist recht ungünstig, die Letalität dürfte in einem Bereich zwischen 30-60 % liegen.

## Neueinführung

### Moxifloxacin – ein neues Fluorchinolon zur Behandlung von Atemwegsinfektionen

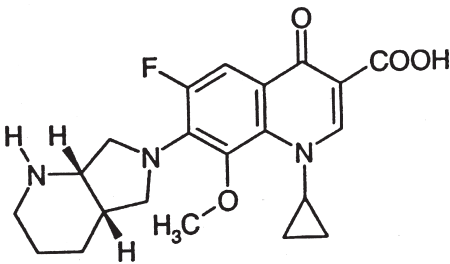
Die Fluorchinolone werden nach einem Vorschlag der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie in vier Gruppen unterteilt (vgl. ZCT 1998; 19:27-28). Zur Therapie von Pneumokokken-Infektionen kommen die

Substanzen der Gruppen III und IV in Frage. Trovafloxacin (TROVAN, nicht mehr im Handel) war das erste Chinolon der Gruppe IV – es wurde jedoch vor einigen Monaten wegen des Risikos hepatischer Reaktionen vom Markt genommen (vgl. ZCT 1998; 19:36-37, ZCT 1999; 20:30-31, oder [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)).

Moxifloxacin (AVALOX) ist ein neu zugelassenes Chinolon der Gruppe IV, das zur oralen Therapie von Infektionen der Atemwege und bei Weichteilinfektionen an-

geboten wird und damit zur Zeit das einzig verfügbare Derivat aus dieser Gruppe darstellt. Ein Blick auf die chemische Struktur des neuen Arzneimittels zeigt die enge Verwandtschaft aber auch den Unterschied zu anderen Fluorchinolonen: eine Methoxygruppe in Position 8 ist von den bisher zugelassenen Chinolonen nicht bekannt; sie ist offenbar für die vergleichsweise hohe Photostabilität des Moleküls verantwortlich.

#### Moxifloxacin



#### Antibakterielle Wirkung, Resistenz

Moxifloxacin hemmt die bakteriellen Topoisomerasen II („Gyrase“) und IV und wirkt *in vitro* gut gegen gramnegative Bakterien, wie zum Beispiel *E. coli*, *Proteus* oder *K. pneumoniae*. Allerdings war die Substanz in diesem Bereich des Spektrums schwächer wirksam als Ciprofloxacin (CIPROBAY). Insbesondere gegen *P. aeruginosa* ist Ciprofloxacin (Gruppe II) nach wie vor das aktivste Fluorchinolon.

Anders stellt sich die Situation bei grampositiven Erregern dar. So ist Moxifloxacin gegen Staphylokokken deutlich aktiver als Ciprofloxacin oder Levofloxacin (TAVANIC). Therapeutisch besonders interessant ist die Aktivität des neuen Chinolons gegen Pneumokokken. Sowohl Penicillin-sensible als auch Penicillin-resistente Stämme von *S. pneumoniae* werden durch Konzentrationen von 0,125 mg/l gehemmt. Im Vergleich zu Ciprofloxacin oder Levofloxacin bedeutet dies eine etwa achtfach höhere Aktivität.<sup>1,2,3</sup>

Auch weitere klinisch bedeutsame Erreger von Infektionen der Atemwege werden durch niedrige Konzentrationen erfaßt. Dazu gehören *H. influenzae* [einschließlich Ampicillin (BINOTAL u. a.)-resistente Stämme], *M. catarrhalis*, Legionellen, Mykoplasmen und Chlamydien. Auch gegen *M. tuberculosis* ist Moxifloxacin *in vitro* wirksam (MHK90: 0,5 mg/l).

Zu den besonderen Merkmalen der Gruppe-IV-Chinolone gehört definitionsgemäß ihre Wirkung auf anaerobe Bakterien. Gegenüber *B. fragilis* ist Moxifloxacin etwa viermal aktiver als Ciprofloxacin (MHK90-Wert: 2 mg/l) und auch gegen andere Anaerobier weist die Substanz eine vergleichsweise gute Wirkung *in vitro* auf.

#### Pharmakokinetische Eigenschaften

Moxifloxacin wird nach oraler Aufnahme fast vollständig resorbiert: die Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 90 % und wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht relevant beeinflusst. Nach der Einnahme einer Tablette mit 400 mg Wirkstoff werden Spitzenkonzentrationen im Plasma von etwa 2,5 bis 4,5 mg/l gemessen. Nach Einmalgabe von 400 mg wurde ein AUC-Wert von 26,9 mg/l x h errechnet.

Fluorchinolone verteilen sich nicht nur extrazellulär, sondern erreichen auch intrazellulär hohe Konzentrationen. Dieses Verhalten drückt sich in einem hohen Verteilungsvolumen aus, das für Moxifloxacin mit 3,5 l/kg berechnet worden ist. Vor allem in den pulmonalen Kompartimenten (Mukosa, epithelialer Flüssigkeitsfilm, Alveolarmakrophagen) wurden deutlich höhere Konzentrationen als im Plasma gemessen.<sup>1,4,5</sup>

Moxifloxacin wird mit einer Halbwertszeit von etwa 13 Stunden überwiegend hepatisch eliminiert. Nur etwa 20 % lassen sich unverändert im Urin nachweisen. Die Substanz wird nicht über Monoxygenasen metabolisiert („Phase-I-Metabolismus“), sondern in Form von zwei Phase-II-Metaboliten ausgeschieden (Faeces: 35 % als N-Sulfo-Metabolit; Urin: 14 % als Glucuronid). Da der Metabolismus der Substanz unabhängig von der Aktivität hepatischer Monoxygenasen ist, sind entsprechende Interaktionen nicht zu erwarten. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosierung nicht reduziert werden, für Dialysepatienten liegen allerdings bisher nur wenige Erfahrungen vor.

#### Klinische Anwendung

In umfangreichen klinischen Studien erwies sich Moxifloxacin in der empfohlenen Dosierung von einmal täglich 400 mg als ebenso wirksam, wie die zum Vergleich verabreichten sonst üblichen Antibiotika [z. B.: Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.), Clarithromycin (KLACID)]. Vor allem wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie, mit einer akuten Exazerbation einer chronischen Bronchitis oder mit Sinusitis untersucht. Moxifloxacin war bei Pneumonie und bei den anderen geprüften Indikationen nach einmal täglicher Gabe ähnlich gut wirksam und verträglich wie die Vergleichspräparate, die zwei- oder dreimal täglich verabreicht wurden. Aufgrund der „einmal-täglichen-Dosierung“ kann von einer vergleichsweise günstigen Patientencompliance ausgegangen werden.<sup>6</sup>

#### Unerwünschte Wirkungen, Interaktionen

Als häufigste unerwünschte Wirkung traten während der klinischen Prüfung gastrointestinale Störungen auf (Übelkeit, Diarrhö). Zentralnervöse Nebenwirkungen wurden relativ selten beobachtet. Auch

Hautreaktionen waren selten; insbesondere kam es nicht zu phototoxischen Reaktionen. Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zu den Vergleichssubstanzen. Damit bestätigten sich in der klinischen Prüfung die Befunde der präklinischen, tierexperimentellen Untersuchungen und die Erfahrungen bei gesunden Probanden, die eine insgesamt günstige Verträglichkeit des Moxifloxacin vermuten lassen. Exakte Aussagen über sehr seltene unerwünschte Wirkungen lassen sich allerdings – wie bei allen Arzneimitteln – zum Zeitpunkt der Einführung nicht machen.

Interaktionen mit anderen Medikamenten, die durch Cytochrom-P450-abhängige Monoxygenasen metabolisiert werden, sind nicht zu erwarten und wurden in gezielten Studien auch nicht festgestellt. Zu beachten ist allerdings die Interaktion mit Medikamenten, die zwei- oder dreiwertige Metallkationen enthalten (z. B. Magnesium, Aluminium, Eisen). Bei gleichzeitiger Einnahme mit mineralischen Antazida kommt es – wie bei allen Chinolonen – zu einer deutlich reduzierten Bioverfügbarkeit des Medikamentes.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Mit Moxifloxacin (AVALOX) steht ein neues Fluorchinolon der Gruppe IV zur oralen Therapie zur Verfügung. Es besitzt von allen Chinolonen die höchste Aktivität gegenüber Pneumokokken und erfaßt auch andere Erreger von Atemwegsinfektionen, einschließlich der sogenannten atypischen Bakterien. Die günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften erlauben die einmal tägliche Gabe von 400 mg. Die Ergebnisse der klinischen Prüfung zeigten eine gute therapeutische Wirksamkeit und Verträglichkeit bei den Indikationen ambulant erworbene Pneumonie, purulente Bronchitis und Sinusitis. Leider steht noch keine Zubereitung zur parenteralen Therapie zur Verfügung, eine Moxifloxacin-Infusionslösung befindet sich jedoch zur Zeit in der klinischen Entwicklung.

1) BARMAN-BALFOUR, J.A., WISEMAN, L.R. *Drugs* 1999; 57:363-373

2) BLONDEAU, J.M. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 43 (Suppl B): 1-11

3) BUXBAUM, A. et al. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 43 (Suppl B): 13-18

4) STASS, H. et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; 42:2060-2065

5) WISE, R. *Clin. Drug Invest.* 1999; 17:365-387

6) HÖFFKEN, G. et al. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 44 (Suppl A): P390

## Fluorchinolone

### Fluorchinolone: Rückgang der Pneumokokken-Empfindlichkeit in Kanada

Pneumokokken sind wichtige Erreger von Infektionen der Atemwege und anderer

Organe. Seit einigen Jahren wird weltweit eine abnehmende Empfindlichkeit dieser Erreger gegenüber Penicillinen und anderen  $\beta$ -Laktam-Antibiotika beobachtet. Mit den Fluorchinolonen der Gruppen III und IV stehen seit kurzem wichtige alternative Substanzen zur Behandlung von Pneumokokken-Infektionen zur Verfügung. Unklar ist, ob eine abnehmende Empfindlichkeit der Bakterien auch gegenüber diesen Substanzen auftreten wird und ob der jahrzehntelange Einsatz von Chino-lonen der Gruppen I und II einen Einfluß auf die Resistenzlage bei Pneumokokken gehabt hat.

Mikrobiologen aus Kanada haben im Zeitraum zwischen 1988 und 1997 die Empfindlichkeit von Pneumokokken gegen Fluorchinolone systematisch untersucht. Es konnte ein Anstieg der Häufigkeit von Pneumokokken mit reduzierter Empfindlichkeit gegen Fluorchinolone festgestellt werden. Die Prävalenz der Stämme war jedoch niedrig (1993: 1,5%; 1997: 2,9%) und war abhängig vom Lebensalter der Patienten: sie waren bei Patienten über 65 Jahre häufiger als bei jüngeren Patienten. Auch regionale Unterschiede wurden festgestellt. Die reduzierte Empfindlichkeit der Pneumokokken war mit einer Penicillin-Resistenz assoziiert.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In Kanada wurde eine kontinuierlich abnehmende Empfindlichkeit von Pneumokokken gegenüber Fluorchinolonen festgestellt. Diese Entwicklung ist wahrscheinlich eine Folge des kontinuierlich steigenden Einsatzes dieser Chemotherapeutika. Um den Wert dieser Arzneimittel zu erhalten, muss der irrationale Gebrauch reduziert werden. Darüber hinaus ist es von Bedeutung, unter den Aspekten „Dosierung“ und „Behandlungsdauer“ die Mechanismen zu erforschen, die eine Resistenzentwicklung begünstigen.

CHEN, D.K. et al.  
N. Engl. J. Med. 1999; 341: 233-239

### Einsatz von Fluorchinolonen in der Aufzucht von Tieren in der Landwirtschaft

„Wenn wir uns die Möglichkeiten einer empirischen Therapie von bakteriellen Infektionen des Gastrointestinaltraktes mit Fluorchinolonen erhalten wollen, muss der Einsatz dieser Chemotherapeutika in der Veterinärmedizin weitgehend reduziert werden. Der Einsatz dieser Medikamente sollte bei Tieren nur erfolgen, wenn andere Maßnahmen erfolglos waren“.

Diese Aussagen finden sich in einem Editorial des „New England Journal of Medicine“, das unter dem Eindruck neuerer

Untersuchungen in den USA von einem Wissenschaftler aus Dänemark geschrieben wurde.<sup>1</sup> Danach hat der Anteil von Chinolon-resistenten *Campylobacter jejuni*-Stämmen in dem Untersuchungszeitraum zwischen 1992 bis 1998 signifikant zugenommen: von 1,3% auf 10,2%.<sup>2</sup>

*C. jejuni* ist häufig Erreger einer Reisediarrhö und dementsprechend wurde ein Zusammenhang mit Reisen ins Ausland festgestellt. In den meisten Fällen waren die Patienten aus Mexiko zurückgekehrt. Besonders bemerkenswert ist jedoch die Tatsache, dass in dieser umfassenden und detaillierten Untersuchung auch ein Anstieg solcher resistenter Bakterien in einem Staat der USA (Minnesota) ermittelt werden konnte. Die Anwendung von Fluorchinolonen in der Geflügelzucht ist in den USA seit 1995 erlaubt. Ciprofloxacin-resistente *Campylobacter*-Stämme wurden in jedem sechsten zum Verkauf angebotenen Geflügelprodukt isoliert. Mit molekularbiologischen Methoden konnte gezeigt werden, dass diese resistenten Stämme tatsächlich Infektionen des Menschen verursacht hatten. Die Diarrhö dauerte bei Erkrankungen durch resistente Stämme im Schnitt drei Tage länger als bei Fluorchinolon-empfindlichen Erregern (7 vs. 10 Tage).

Fluorchinolone wie Enrofloxacin oder Sarafloxacin, sind speziell für Anwendungen in der Veterinärmedizin entwickelt worden. Da aber eine enge Verwandtschaft zu den in der Humanmedizin eingesetzten Derivaten besteht, hat der massive landwirtschaftliche Einsatz direkte Konsequenzen für die Humanmedizin.

Antibiotisch wirksame Substanzen werden in zunehmendem Umfang im Zusammenhang mit der Aufzucht von Schlachttieren eingesetzt. Hierbei handelt es sich nicht nur um einen therapeutischen oder prophylaktischen Einsatz als Antinfektiva, sondern sie werden bekanntlich auch als „Wachstumsbeschleuniger“ angewandt. Dabei handelt es sich um einen eklatanten Mißbrauch wertvoller Arzneimittel, die für die Humanmedizin unverzichtbar sind. Besonders skandalös ist die Tatsache, dass sich durch Verbesserung der Haltungsbedingungen der Tiere die antibiotischen Maßnahmen weitgehend reduzieren ließen, wie das Beispiel Dänemark zeigt. Im Jahre 1994 wurden dort 90 Tonnen Antibiotika zur Therapie und Prophylaxe und 115 Tonnen als Wachstumsbeschleuniger bei Schlachttieren angewandt. Bis zum Jahr 2000 soll der Verbrauch auf etwa 50 Tonnen reduziert werden. Dieser deutliche Rückgang ist offenbar durch ein Bündel von Maßnahmen möglich, ohne dass es zu einem schlechteren Gesundheitszustand der Tiere oder zu einer finanziellen Einbuße der landwirtschaftlichen Produktionsbetriebe kommt.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die massive Anwendung von Fluorchinolonen in der Veterinärmedizin führt nachweislich zu einem kontinuierlichen Anstieg resistenter Bakterien, die ein gesundheitliches Risiko für den Verbraucher darstellen. Einer weiteren Ausweitung der Anwendung von Fluorchinolonen und anderen Antibiotika (Glykopeptide, Streptogramine etc.) zur Tieraufzucht muß umgehend entgegenge wirkt werden. Die landwirtschaftliche Industrie sollte realisieren, dass durchaus damit zu rechnen ist, dass Nahrungsmittel, die mit Chinolon-resistenten Bakterien kontaminiert sind, eines Tages als ungeeignet für den Verzehr eingestuft werden müssen.

1) WEGENER, H.C.  
N. Engl. J. Med. 1999; 340: 1581-1582

2) SMITH, K.E. et al.  
N. Engl. J. Med. 1999; 340: 1525-1532

### Kinetik von Ciprofloxacin nach hochdosierter intravenöser Gabe

Die übliche Dosierung für parenteral verabreichtes Ciprofloxacin (CIPROBAY) beträgt zweimal täglich 100 bis 400 mg als intravenöse Infusion. Höhere Dosierungen werden bei schwerstkranken Patienten ebenfalls angewandt, doch liegen relativ wenige Untersuchungen zur Pharma-kinetik unter diesen Bedingungen vor. Ärzte aus Südafrika berichteten über ihre Erfahrungen mit der dreimal täglichen Gabe von 400 mg Ciprofloxacin bei insgesamt 16 Patienten auf einer Intensivstation. Bei allen Patienten bestand eine schwere Sepsis mit überwiegend gramnegativen Erregern. Die Nierenfunktion war bei allen Patienten normal.

Die Plasmakonzentrationen des Fluorchinolons wurden an drei Tagen während einer Woche mehrmals im Anschluß an die einstündige Infusion gemessen. Die Spitzenkonzentrationen lagen zwischen 6,0 und 6,7 mg/l und fielen innerhalb des achtstündigen Dosisintervalles auf Talspiegel von etwa 0,6 mg/l. Es waren während des Untersuchungszeitraumes keine signifikanten Veränderungen in den Konzentrationen feststellbar. Die AUC-Werte lagen zwischen 13,3 und 16,8 mg/l x h. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen beobachtet, die eindeutig mit dem Chemotherapeutikum in Verbindung standen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Ciprofloxacin (CIPROBAY) wird offenbar auch in hoher Dosierung von dreimal täglich 400 mg intravenös gut toleriert. Bei schwerstkranken Patienten auf Intensivstation ist diese Dosierung akzeptabel.

LIPMAN, J. et al.  
Antimicrob. Agents Chemother. 1998; 42: 2235-2239

# Neutropenie

## Orale Antibiotikatherapie für neutropenische Patienten mit Fieber ausreichend?

Die intravenöse antibiotische Behandlung ist bisher als Therapieprinzip bei onkologischen Patienten mit einer Chemotherapie-induzierten Neutropenie und Fieber empfohlen worden. Neuere Studien deuten jedoch darauf hin, daß eine Patientenpopulation mit einem niedrigen Risiko identifiziert werden kann, bei der eine orale antibiotische Therapie gleich wirksam wie die parenterale Behandlung ist.

In einer randomisierten nordamerikanischen Studie wurden 211 Patienten entweder mit Ceftazidim (FORTUM) oder oral mit Ciprofloxacin (CIPROBAY) plus Amoxicillin mit Clavulansäure (AUGMENTAN) behandelt. Insgesamt 284 Episoden mit Fieber und Neutropenie wurden erfaßt; als Neutropenie wurde die Anzahl neutrophiler Granulozyten/mm<sup>3</sup> < 500 definiert. Die Patienten wurden allerdings dahingehend ausgewählt, daß ihre Neutropenie nicht länger als zehn Tage anhielt und weitere schwere medizinische Probleme nicht bestanden. Bei 232 abschließend zu beurteilenden Episoden war die Behandlung in 71 % unter der oralen Antibiotika-Gabe und in 67 % mittels intravenöser Therapie erfolgreich. Mißerfolge in der intravenösen Behandlungsgruppe äußerten sich vorwiegend durch die Notwendigkeit, zusätzliche antimikrobielle Substanzen zu verabreichen; in der oralen Behandlungsgruppe beruhten die Mißerfolge überwiegend auf Unverträglichkeitsreaktionen. Es wurde kein Todesfall beobachtet.

In der Studie der EORTC – einer europäischen wissenschaftlichen Organisation zur Behandlung von Tumorpatienten – wurden 370 Patienten in einer prospektiven multinationalen offenen Studie eingeschlossen, die entweder Ceftriaxon (ROCEPHIN) plus Amikacin (BIKLIN) intravenös erhielten oder oral Ciprofloxacin plus Amoxicillin mit Clavulansäure. Die Neutropenie wurde mit weniger als 1000 Granulozyten/mm<sup>3</sup> etwas anders definiert, ansonsten handelte es sich auch um Patienten mit kurz dauernder Neutropenie. In der „intention to treat Analyse“ von 353 auswertbaren Patienten ergab sich eine erfolgreiche Behandlung bei 80 % der Patienten unter oraler Antibiotika-Gabe und in 77 % unter der intravenösen-Behandlung. Es gab keine Unterschiede hinsichtlich der Zeitdauer bis zum Abklingen des Fiebers, der Modifikation der Behandlung sowie der Unverträglichkeitsreaktionen und bezüglich der Überlebensraten.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Diese beiden Studien aus den USA und Europa belegen, daß eine empirische orale

Therapie mit Breitspektrum-Antibiotika bei Patienten mit niedrigem Risiko und begrenzter Dauer ihrer Neutropenie gleich wirksam ist wie die bisher übliche intravenöse Behandlung. Allerdings haben beide Studien nur stationäre Patienten untersucht, so daß die Übertragung auf den ambulanten Bereich nicht ohne weiteres möglich ist. Zumindestens in den USA wird auch auf das zunehmende Resistenzproblem bezüglich Fluorchinolon-resistenter Erreger hingewiesen.

FREIFELD, A. et al.  
N. Engl. J. Med. 1999; 341: 305-11

KERN, W.V. et al.  
N. Engl. J. Med. 1999; 341: 312-8

FINBERG, R.W. und TALCOTT, J.A.  
N.Engl. J. Med. 1999; 341: 362-3

# Resistenz

## Resistenzentwicklung von Pseudomonas aeruginosa gegen unterschiedliche Antibiotika

*Pseudomonas aeruginosa* ist einer der führenden Erreger von nosokomialen Infektionen. In der umfangreichen Studie der nationalen nordamerikanischen Surveillance-Analyse (NNIS) wurde unter den gramnegativen Erregern *P. aeruginosa* am zweithäufigsten nachgewiesen. Nur eine begrenzte Anzahl von antimikrobiellen Substanzen ist zuverlässig wie z. B. Pseudomonas-wirksame Penicilline und Cephalosporine, Carbapeneme und Fluorchinolone wie Ciprofloxacin (CIPROBAY). Allerdings sind für jede dieser Substanzen Resistenzentwicklungen unter einer Behandlung beschrieben und auch als Ursache eines therapeutischen Mißerfolges beobachtet worden. Im Deakanes-Hospital in Boston wurde untersucht, wie weit die Resistenzentwicklung gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* mit dem Einsatz unterschiedlicher Substanzen wie Ciprofloxacin, Ceftazidim (FORTUM), Imipenem (ZIENAM) und Piperacillin (PIPRIL) in Verbindung stand. Insgesamt 271 Patienten mit einer nosokomialen Infektion durch *P. aeruginosa* wurden über 3810 Tage mit einem der Studien-Medikamente behandelt. Eine Resistenzentwicklung wurde bei 28 Patienten (10,2%) registriert. Die mediane Zeit bis zum Nachweis dieser Resistenz betrug 14 Tage (Bereich: zwei bis 65 Tage). Es wurde eine Multi-Varianz-Analyse vorgenommen, die neben den vier Studienantibiotika andere variable Parameter mit klinischer Bedeutung umfaßte. Es zeigte sich, daß die Behandlung mit Imipenem signifikant häufiger mit der Entwicklung einer Resistenz gegenüber *P. aeruginosa* verbunden war. Interessanterweise konnte eine Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid-

Präparat die Entwicklung einer Resistenz nicht verhindern.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Ergebnisse dieser Beobachtungsstudie bestätigen frühere Studien, insbesondere aus dem Bereich der nosokomialen Pneumonie, daß unter Imipenem (ZIENAM) häufiger eine Resistenzentwicklung gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* auftreten kann. Bei der vorliegenden Studie muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß die Infektionsquelle überwiegend Wundinfektionen (47 %) darstellten, gefolgt von tiefen Atemwegsinfektionen (22 %). Außerdem waren nur 90 der Isolate (33 %) als nosokomial einzuordnen. Trotz dieser Limitierungen unterstreichen die Ergebnisse, daß der Einsatz von Imipenem für die Behandlung von *P. aeruginosa*-Infektionen für Situationen reserviert werden sollte, bei denen anaerobe Bakterien mit beteiligt sind, und/oder für *Pseudomonas*-Isolate, bei denen eine Resistenz gegenüber anderen Antibiotika besteht.

CARMELI, Y. et al.  
Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43: 1379-82

## Penicillin-Resistenz von Pneumokokken in Asien

Penicilline waren über viele Jahrzehnte die Mittel der Wahl zur Behandlung von Pneumokokken-Infektionen. Allerdings wurde das erste Penicillin-resistente Isolat schon im Jahre 1967 typisiert. In einigen europäischen Ländern und in Südafrika liegt die Penicillin-Resistenz von Pneumokokken zwischen 44 und 59 %, in den Vereinigten Staaten ist sie in den letzten Jahren auf 25-46 % angestiegen. In Deutschland und in den meisten nordeuropäischen Ländern liegt die Rate der mäßig Penicillin-empfindlichen Pneumokokken noch unter 10 %, die von Pneumokokken mit hoher Penicillin-Resistenz (> 2 mg/l) unter 2-3 %.

In einer multizentrischen Studie in elf asiatischen Ländern zwischen September 1996 bis Juni 1997 wurden insgesamt 996 Pneumokokkenisolate hinsichtlich ihrer Penicillin-Empfindlichkeit untersucht. Die Stämme stammten überwiegend aus Proben, die üblicherweise steril sind, wie Blutkulturen, Liquor, Aszitis, Pleuraflüssigkeit usw. Die Testung erfolgte in allen beteiligten Laboratorien nach internationalen Standardvorschriften und die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen erfolgte mit dem E-Test. In Korea wurde mit 79,7 % die höchste Penicillin-Resistenzrate ermittelt, gefolgt von Japan (65,3 %), Vietnam (60,8 %), Thailand (57,9 %), Sri Lanka (41,2 %), Taiwan (38,7 %), Singapur (23,1 %), Indonesien (21 %), China (9,8 %), Malaysia (9 %) und Indien (3,8 %). Die MHK-Werte der Pneumokokken in Korea betragen im Mittel 8 µg/ml, was ebenfalls

für Taiwan und Indonesien zutraf. Sero-typen 23F und 19F wurden unter den resistenten Stämmen am häufigsten nachgewiesen. Genetische Analysen mit unterschiedlichen Methoden zeigten, daß der „berühmte“ spanische Serotyp 23F auch in diesen asiatischen Ländern am häufigsten verbreitet war.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Diese erste multizentrische epidemiologische Resistenzstudie in Asien erbrachte eine unerwartet hohe Resistenzrate von Pneumokokken gegenüber Penicillin (div. Warenzeichen) in vielen asiatischen Ländern. Ursächlich muß neben der offensichtlich klonalen Ausbreitung einiger weniger dominierender resistenter Stämme auch der weit verbreitete inadäquate Antibiotika-Einsatz als bedeutsam beurteilt werden.

SONG, J.H. et al.  
Clin. Infect. Dis. 1999; 28: 1206-11

### Mäßig Vancomycin-sensible *S. aureus*-Stämme (GISA) erstmals in den USA

*Staphylococcus aureus*-Stämme sind mit die häufigsten Infektionserreger bei nosokomialen, aber auch bei ambulant erworbenen Infektionen. Dieser Erreger ist verantwortlich für die meisten chirurgischen Wundinfektionen und steht an zweiter Stelle der Häufigkeit nach Koagulase-negativen Staphylokokken bei nosokomialen septischen Infektionen. Das Glykopeptid-Antibiotikum Vancomycin (VANCOMYCIN CP „Lilly“ u. a.) wurde seit dem erstmaligen Auftreten von Methicillin- bzw. Oxacillin-resistenten Staphylokokken in den 60er Jahren erfolgreich in der Behandlung dieser problematischen Erreger eingesetzt. Insbesondere in den 80er Jahren traten diese Methicillin-resistenten *S. aureus*-Stämme endemisch in vielen Krankenhäusern auf. Im Mai 1996 wurde erstmals aus Japan ein mäßig sensibler *S. aureus*-Stamm gegenüber Vancomycin beschrieben (GISA = Glykopeptid-intermediär empfindlicher *S. aureus*-Stamm). In zwei Mitteilungen aus den USA wurde jetzt erstmals bei drei Patienten aus Michigan, New Jersey und aus New York über Infektionen durch derartige mäßig Vancomycin-sensible Stämme berichtet. Die minimalen Hemmkonzentrationen des Vancomycins lagen dabei zwischen 8-16 mg/l. Alle drei männlichen Patienten litten an schweren Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz und waren über längere Zeiträume z. B. wegen einer rezidivierenden Staphylokokken-Peritonitis bei chronischer Peritonealdialyse mit Vancomycin behandelt worden. Interessanterweise waren die, bei diesen Patienten nachgewiesenen Staphylokokken zunächst Vancomycin-sensibel und entwickelten

unter einer langdauernden Vancomycin-Therapie die beschriebene Resistenz. Die molekularbiologische Typisierung der Stämme zeigte, daß die jeweiligen Staphylokokken zu Beginn und am Ende der Infektion identisch waren. Umgebungsuntersuchungen der Patienten ergaben glücklicherweise keine Hinweise für eine Dissemination dieser problematischen Bakterien. Bemerkenswert waren die elektronenmikroskopischen Analysen der Stämme, die zumindestens bei zwei Stämmen eine dickere extrazelluläre Matrix im Vergleich zu Methicillin-resistenten Kontrollstämmen zeigten. Die Behandlung derartiger mäßig empfindlicher Vancomycin-Stämme ist problematisch; neue Fluorchinolone, Oxazolidinone, Quinupristin-Dalfopristin (beide Substanzen in der Entwicklung) sowie Antibiotika-Kombinationen (z. B. aus Vancomycin plus Oxacillin) können zur Zeit oder in naher Zukunft eingesetzt werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Nach der Erstbeschreibung im Jahre 1996 von *S. aureus*-Stämmen mit intermediärer Empfindlichkeit/Resistenz gegenüber Vancomycin (VANCOMYCIN CP „Lilly“ u. a.) in Japan wurden inzwischen auch drei derartige Infektionen in den USA beobachtet. Alle drei Staphylokokken-Stämme entwickelten diese Resistenz unter einer langdauernden Vancomycin-Therapie. Es sollte daher jeder Einsatz von Vancomycin sehr sorgfältig geprüft werden und die entsprechenden Empfehlungen der CDC bezüglich der nicht indizierten Gabe von Glykopeptiden sorgfältig beachtet werden.

SMITH, T.L. et al.  
N. Engl. J. Med. 1999; 340: 493-501

SIERADZKI, K. et al.  
N. Engl. J. Med. 1999; 340: 517-23

WALDVOGEL, F.A.  
N. Engl. J. Med. 1999; 340: 556-57

### Kombination von Vancomycin mit Beta-laktam-Antibiotika wirkt synergistisch gegen GISA

Klinische Isolate von *Staph. aureus*, insbesondere von Intensiv- und onkologischen Stationen, zeigen vermehrt eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Glykopeptiden. Derartige Stämme werden als Glykopeptid-intermediär-empfindliche *S. aureus*-Stämme bezeichnet (GISA) und weisen eine Vancomycin-MHK zwischen 8-16 µg/ml auf. 59 MRSA-Stämme (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. hämolyticus*) mit einem Vancomycin MHK-Bereich zwischen 1-16 mg/l wurden hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit mit unterschiedlichen in vitro-Methoden untersucht. Erstaunlicherweise zeigten 30 dieser 59 Isolate in allen drei Testmethoden eine Empfindlichkeit der Kombination von Vancomycin und Oxacillin in Form eines Synergismus, ein Antagonismus

wurde nicht beobachtet. Die synergistische Wirksamkeit korrelierte direkt mit den Vancomycin MHK-Werten. Die Autoren überprüften diese in vitro-Ergebnisse in einem Kaninchenmodell der experimentellen Endokarditis, verursacht durch drei klinische GISA-Stämme. Zwei dieser Erreger waren außerordentlich virulent in diesem Modell, 27 von 42 (64 %) der Tiere starben innerhalb von drei Tagen. Eine Monotherapie mit Vancomycin oder Nafcillin (in Deutschland nicht im Handel) alleine war unwirksam in diesem Tierexperiment. Die Kombination von Vancomycin und Nafcillin erreichte eine mittlere Reduktion der Bakterienzahl an der Aortenklappe um 4,52 log<sup>10</sup>CFU/g im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren. Ebenfalls wurden durch die Kombination Nierenabszesse in diesem Tierexperiment signifikant besser und schneller sterilisiert als unter einer Monotherapie.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Schwere Infektionen durch die bisher zum Glück noch seltenen sogenannten GISA-Stämme induzieren erhebliche therapeutische Probleme. Die Daten aus diesen in vitro-Studien und tierexperimentellen Untersuchungen deuten darauf hin, daß möglicherweise ein synergistischer Kombinationseffekt zwischen Vancomycin (VANCOMYCIN CP „Lilly“ u. a.) und Beta-laktam-Antibiotika bei derartigen Stämmen vorliegt. Es sollte daher bei der Resistenztestung sogenannter GISA-Stämme auch die Kombination aus einem Glykopeptid mit einem Beta-laktam-Antibiotikum untersucht werden, um therapeutische Alternativen für die Behandlung anzubieten.

CLIMO, M.W. et al.  
Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43: 1747-53

## Aminoglykoside

### Einmal-tägliche Dosierung von Aminoglykosiden weniger toxisch

Der klinische Einsatz von Aminoglykosiden wird vermehrt durch die Sorge vor nephro- und ototoxischen Unverträglichkeitsreaktionen beeinflusst. In einer Doppelblind-Studie aus Detroit wurden die Nephrotoxizität und die Ototoxizität einer einmal täglichen Aminoglykosid-Gabe verglichen mit einer zweimal täglichen Injektion. Insgesamt wurden 123 Patienten mit einer vermuteten oder gesicherten schweren gramnegativen bakteriellen Infektion in die Studie eingeschlossen. Erlaubt waren auch zusätzliche Antibiotika in Kombination, soweit es der behandelnde Arzt für die optimale Behandlung als notwendig ansah. Als Kontrolluntersuchungen wurden die Aminoglykosid-Plasmakonzentrationen, kontinuierliche audiologische und

Nierenfunktionsuntersuchungen sowie auch eine Aminoglykosid-Dosisanpassung vorgenommen. 83 der 123 Patienten erhielten eine Aminoglykosid-Therapie über mindestens 72 Stunden, bei 74 Patienten wurden die Aminoglykosid-Plasmakonzentrationen gemessen und diese Patienten bildeten die Gruppe, die für die Beurteilung der Toxizität in Betracht kamen. 39 Patienten erhielten die Aminoglykoside zweimal täglich und 35 einmal täglich, die letztere Gruppe erhielt nach zwölf Stunden ein Placebo. Eine nephrotoxische Reaktion trat bei sechs von 39 (15,4 %) der Patienten auf, die die Aminoglykoside zweimal täglich erhielten; keiner der 35 Patienten mit einer Einmaldosierung entwickelte eine Nephrotoxizität. Eine ototoxische Reaktion konnte nur bei einem Patienten registriert werden, der eine zweimal tägliche Aminoglykosid-Behandlung erhalten hatte. Als Risikofaktoren eine nephrotoxische Reaktion zu entwickeln, stellten sich in der Multivarianzanalyse neben der zweimal täglichen Aminoglykosid-Gabe die gleichzeitige Verabreichung von Vancomycin (VANCOMYCIN CP „Lilly“ u. a.) sowie auch die erhöhte Fläche unter der Serumkonzentrationskurve für die Aminoglykoside heraus.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Der Vorteil einer einmal täglichen Aminoglykosid-Gabe ist zur Zeit immer noch umstritten. In dieser Doppelblind-Studie konnte allerdings gezeigt werden, daß die einmal tägliche Aminoglykosid-Gabe, in Übereinstimmung mit den tierexperimentellen Ergebnissen, signifikant weniger nephrotoxische Reaktionen verursachte als die mehrmalige Applikation. Da die klinischen Behandlungsergebnisse sich zwischen einmaliger und mehrmaliger Aminoglykosid-Applikation nicht unterscheiden, erscheint die Einmalgabe im Hinblick auf die Verträglichkeit und auch auf die Kosten als die günstigste Applikationsform.

RYBAK, M.J. et al.  
Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43: 1549-55

### Gentamicin: Therapiedauer als Risikofaktor für Ototoxizität

Die einmal-tägliche Gabe der gesamten Tagesdosis von Aminoglykosiden hat sich in den vergangenen Jahren zunehmend durchgesetzt. Auf der Basis mikrobiologischer, tierexperimenteller und schließlich klinischer Daten hatte sich die Überlegenheit dieser Strategie im Vergleich zur mehrmals täglichen Applikation herausgestellt. Gewisse Unsicherheiten hinsichtlich einer Überlegenheit der Einmal-täglich-Gabe werden gelegentlich angeführt, wenn es um die Behandlung neutropenischer Patienten geht. In zwei Stellungnahmen haben Ärzte aus Großbritannien auf die Vor- und Nachteile dieser Therapie bei neutropenischen Patienten hingewiesen.

### Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie  
Eichenallee 36 a, 14050 Berlin

### Bestellschein

Wenn Sie Abonnement unserer Zeitschrift werden möchten, so senden Sie bitte den anhängenden Bestellschein, den Sie innerhalb eines Monats schriftlich widerrufen können (Poststempel), an den Verlag „ZCT“, Eichenallee 36a, 14050 Berlin.  
Lieferrn Sie mir vom

die „ZCT“ zum jährlichen Bezugspreis von DM 54,-, Studenten DM 40,-, Firmen, Behörden, Mehrfachleser DM 108,-

Vor- und Zuname

Straße, Haus-Nr., Wohnort

Unterschrift

Bitte schneiden Sie den Bestellschein aus und senden Sie ihn an die Redaktion der „ZCT“.

In einer hämatologischen Abteilung wurden ototoxische Störungen bei fünf von 28 Patienten beobachtet, die täglich mit Gentamicin (REFOBACIN u. a.) in einer Einmal-Dosierung von 7 mg/kg behandelt wurden. In allen Fällen waren die Patienten jedoch relativ lange (bis zu 26 Tage) behandelt worden. Es kam zu Höreinsparungen und zu vestibulären Störungen. Die Autoren weisen darauf hin, daß die Behandlungsdauer auf sieben bis zehn Tage limitiert sein sollte.<sup>1</sup>

Von anderer Seite ist berichtet worden, daß bei der Aufspaltung der Tagesdosis auf drei Infusionen pro Tag die Konzentrationen bei 42 % der Patienten im subtherapeutischen Bereich lagen. Es wird betont, daß der Wert der Aminoglykosid-Therapie nur ausgenutzt werden kann, wenn initial hohe bakterizide Konzentrationen vorliegen. Es ist jedoch stets ratsam, aufgrund von mikrobiologischen Untersuchungs-

ergebnissen und anhand anderer Kriterien, die Aminoglykoside möglichst rasch durch andere Antibiotika zu ersetzen.<sup>2</sup>

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Aminoglykoside, wie zum Beispiel Gentamicin (REFOBACIN u. a.), können auch bei neutropenischen Patienten in Form der einmal-täglichen-Dosierung verabreicht werden. Damit wird ein Risiko für subtherapeutische Konzentrationen reduziert. Da die Behandlungsdauer ein wesentlicher Faktor für das Risiko von oto- und nephrotoxischen Wirkungen ist, sollte die Therapie nicht länger als sieben bis zehn Tage dauern.

1) EL BAKRI, F. et al.  
Lancet 1998; 351:1407-1408

2) MODI, N. et al.  
Lancet 1998; 352:70-71

## Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie  
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

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

Redaktion: Prof. Dr. med. 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 irgendeiner Sprache vervielfältigt werden. Obwohl die in dieser Publikation enthaltenen Informationen mit großer Sorgfalt zusammengestellt und auf Richtigkeit geprüft wurden, übernehmen weder die Verfasser, der Herausgeber, die Angestellten oder ihre Vertreter die Verantwortung dafür, daß die Informationen ihre Gültigkeit behalten, noch haften sie für Irrtümer, Auslassungen oder Ungenauigkeiten in dieser Publikation, die durch Fahrlässigkeiten oder andere Ursachen entstanden sind sowie für alle sich hieraus ergebenden Folgen.