

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie November/Dezember 2004 – 25. Jahrg.

## Übersicht

### Arzneimittelinteraktionen bei antimykotischer Therapie

Die Möglichkeiten der antimykotischen Therapie bei systemischen Pilzinfektionen sind in den vergangenen Jahren durch die Entwicklung neuer Wirkstoffe und Zubereitungsformen vielfältiger geworden. Amphotericin B steht heute in liposomaler Form zur Verfügung (AMBISOME), das sich im Vergleich zum konventionellen Amphotericin B (AMPHOTERICIN B) durch eine bessere Verträglichkeit auszeichnet. Beim Itraconazol (SEMPERA INFUSIONSLÖSUNG) wurde durch eine neue galenische Zubereitungsform die intravenöse Gabe möglich. Mit Voriconazol (VFEND) wurde ein neues Azol zur oralen und intravenösen Therapie entwickelt, das sich in umfangreichen klinischen Studien als gleichwertig oder sogar überlegen im Vergleich zur bisher üblichen Therapie erwiesen hat. Schließlich steht mit Caspofungin (CANCIDAS) das erste Antimykotikum einer neuen Wirkstoffklasse, den Echinocandinen, zur Verfügung.

Abgesehen von Unterschieden im Spektrum der Antimykotika, sind es vor allem Unterschiede in der Verträglichkeit und im Interaktionsprofil der Wirkstoffe, die bei der Auswahl eines Präparates im individuellen Fall berücksichtigt werden müssen. In dieser Übersicht sollen die möglichen Interaktionen, die bei der Behandlung einer Pilzinfektion zwischen dem Antimykotikum und anderen Arzneimitteln auftreten können, beschrieben werden. Zweifellos kommt der Thematik gerade bei der antimykotischen Therapie systemischer Pilzinfektionen große Bedeutung zu, da es sich meist um schwerkranke Patienten handelt, die mit zahlreichen anderen Arzneimitteln behandelt werden. Darüber hinaus ist die Problematik aber auch von Bedeutung unter dem Aspekt der zunehmenden oralen Therapie nicht lebensbedrohlicher Pilzinfektionen, wie etwa bei Vaginalmykosen, sowie Dermato- oder Onychomykosen, bei denen eine ambulante Therapie mit Azolen wie Fluconazol (DIFLUCAN, FLUC HEXAL u.a.) oder Itraconazol (SEMPERA, ITRACOL u.a.) durchgeführt werden kann.<sup>1</sup>

### Amphotericin B

Nierenfunktionsstörungen mit Erhöhung der Kreatininwerte, einer Hypokaliämie und anderen Veränderungen von Laborwerten gehören zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen einer antimykotischen Therapie mit konventionellem Amphotericin B. Bei der Therapie mit liposomalem Amphotericin B treten Nierenschäden signifikant seltener auf. Die Arzneimittel-Interaktionen, die bei der Anwendung beachtet werden müssen, sind überwiegend pharmakodynamischer Natur. Ohne Veränderungen der Arzneistoff-Konzentrationen können die Wirkungen gleich-

zeitig gegebener Medikamente die unerwünschten Wirkungen von Amphotericin B auf die Nierenfunktion und den Elektrolytstoffwechsel verstärken. So erhöhen etwa gleichzeitig gegebene Glukokortikoide das Risiko für eine Hypokaliämie, woraus wiederum eine erhöhte Toxizität von Digitalisglykosiden oder Antiarrhythmika resultieren kann. Insbesondere nephrotoxische Substanzen, wie zum Beispiel Cisplatin (CISPLATIN HEXAL u.a.), Ciclosporin A (CICLORAL HEXAL u.a.) oder Aminoglykosid-Antibiotika, sollten nach Möglichkeit nicht gleichzeitig mit Amphotericin B gegeben werden, da das

## Inhalt

# 6/2004

### Übersicht

– Arzneimittelinteraktionen bei antimykotischer Therapie Seite 41 – 43

### Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (6)

– Streptococcus pyogenes Seite 43

### Neueinführung

– Intravenöses Azithromycin Seite 43 – 44

### Kongressbericht

– 44. ICAAC, Washington 30.10. – 2.11.2004 Seite 44 – 45

### Mittel der Wahl

– Fluconazol bei rezidivierender vaginaler Candidiasis Seite 45

– Mupirocin zur Staphylokokken-Eradikation Seite 45

### Pneumonien

– Kombinationstherapie bei schweren Pneumonien Seite 45 – 46

– Levofloxacin bei Legionellenpneumonie Seite 46

– Welche Therapie bei Aspirationspneumonien? Seite 46 – 48

### Impfplan

Seite 47

### Resistenz

– Resistente Influenza-Stämme nach Oseltamivir Seite 48

### Letzte Meldung

– Badespielzeug und Infektionen Seite 48

Risiko für nephrotoxische Schäden erhöht wird. Die zur Behandlung von Cytomegalie-Virusinfektionen angewandten Substanzen Ganciclovir (CYMEVEN) und Foscarnet (FOSCAVIR) können die hämatologischen und renalen Nebenwirkungen verstärken. Als weitere Risikofaktoren für Nephrotoxizität wurden in einer retrospektiven Studie an 494 Patienten bei konventionellen Amphotericin-Zubereitungen tägliche Dosierungen von über 35 mg, ein Körpergewicht von über 90 kg, männliches Geschlecht und chronische Nierenerkrankungen beschrieben.<sup>2</sup>

### Caspofungin

Aufgrund von orientierenden In-vitro-Studien ist Caspofungin ein schwaches Substrat für Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen, es führt jedoch nicht zu einer Induktion oder Hemmung der Cytochrome. Auch zum Glykoprotein P besteht keine Affinität. Trotzdem konnten in mehreren Studien Wechselwirkungen zwischen Caspofungin und anderen Medikamenten nachgewiesen werden. So führten zum Beispiel Caspofungin oder Itraconazol bei In-vitro-Untersuchungen zu einer signifikanten Reduktion des CYP3A4-Metabolismus von Cytarabin (ALEXAN u.a.), das bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie häufig eingesetzt wird. Das Ausmaß der Inhibition lag bei etwa 50 % (Itraconazol) bzw. sogar 75 % (Caspofungin).<sup>3</sup> Welche Bedeutung diese experimentellen Ergebnisse für die Therapie von Leukämie-Patienten haben, lässt sich derzeit nicht eindeutig abschätzen, solange entsprechende Daten von Probanden oder Patienten noch nicht vorliegen. In einigen anderen Fällen wurden die Interaktionen bereits im Rahmen der Zulassung des Antimykotikums in klinischen Studien untersucht. Danach beeinflusst zum Beispiel Ciclosporin A das pharmakokinetische Verhalten von Caspofungin. Die AUC-Werte des Antimykotikums waren bei gleichzeitiger Gabe um etwa ein Drittel erhöht, was vermutlich durch eine verringerte Aufnahme von Caspofungin durch die Leber zu erklären ist. Zu beachten ist, dass die Interaktion zu einem Anstieg der Transaminasen führen kann, eine engmaschige Überwachung der Leberfunktion wird daher bei einer gleichzeitigen Therapie empfohlen. Eine andere Wechselwirkung wurde bei gleichzeitiger Gabe von Tacrolimus (PROGRAF) beschrieben: Die Talspiegel des Immunsuppressivums waren um etwa ein Viertel reduziert; Spiegelkontrollen und eine Dosisanpassung werden empfohlen.

Arzneistoffe mit induktivem Potenzial verursachen offensichtlich eine Reduktion der AUC-Werte von Caspofungin. Da die Datenlage immer noch sehr limitiert ist, können keine detaillierten Angaben gemacht werden; die Interaktionen könnten aber bei gleichzeitiger Gabe von Efavirenz (SUSTIVA) und Dexamethason (DEXAHEXAL u.a.) sowie den Antiepileptika Phenytoin (PHENHYDAN u.a.) und Carbamazepin (CARBIUM u.a.) von Bedeutung sein. Bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin (RIFA u.a.) und Caspo-

fungin wurde initial ein deutlicher Anstieg der Talspiegel von Caspofungin beobachtet (plus 170%), nach zweiwöchiger gleichzeitiger Gabe waren die Plasmakonzentrationen dagegen um 30% erniedrigt. Diese Interaktion könnte auf eine anfängliche Hemmung und darauf folgende Induktion von Transportproteinen zurückzuführen sein. Es sollte erwogen werden, die Tagesdosis von Caspofungin auf 70 mg (anstatt 50 mg) zu erhöhen, wenn gleichzeitig mit Enzyminduktoren behandelt werden muss.

### Azole

Die Azole hemmen ein pilzspezifisches Cytochrom (CYP51A1 = Lanosteroldemethylase), blockieren die Ergosterolsynthese in der Zellmembran und hemmen dadurch die Erreger. Obwohl deutliche Unterschiede in der Affinität der Azole zu den Cytochromen der Pilze und denen im menschlichen Körper bestehen, inhibieren alle bekannten Azole auch die Cytochrom-Isoenzyme in der Leber, im Darm und in anderen Organen des Menschen. Daraus resultiert eine Vielzahl von möglichen Interaktionen mit anderen Arzneistoffen, die unterschiedlich stark ausgeprägt sind und sich damit auch hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz unterscheiden.<sup>4</sup> Ausführliche Auflistungen der möglichen Interaktionen finden sich zum Beispiel in den jeweiligen Fachinfos der Präparate, die über das Internet erhältlich sind ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)) oder auf der Internetseite der „Zeitschrift für Chemotherapie“ ([www.zct-berlin.de/interaktionen](http://www.zct-berlin.de/interaktionen)). Unter praktischen Gesichtspunkten ist es dabei wesentlich, die klinische Relevanz der Interaktionen zu berücksichtigen. Eine bestimmte Kombination kann entweder (1) grundsätzlich kontraindiziert sein, (2) bei Spiegelüberprüfung und/oder Dosisanpassung akzeptabel sein oder (3) so gering ausgeprägt sein, dass eine gleichzeitige Behandlung durchaus möglich ist.

Das am längsten bekannte Azol-Antimykotikum zur oralen Therapie, Ketoconazol (NIZORAL), besitzt ein besonders deutliches Interaktionspotenzial: Es hemmt neben CYP3A4 auch andere Isoenzyme, wie CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6, sowie die CYP2C-Enzyme. Es bewirkt nicht nur einen reduzierten Metabolismus anderer gleichzeitig gegebener Medikamente, sondern kann auch endokrinologische Veränderungen verursachen, die über die Hemmung von Cytochromen zustande kommen. Veränderungen des Testosteron- und Estradiolspiegels sind mit Menstruationsstörungen und sexuellen Dysfunktionen assoziiert. Bereits bei üblichen therapeutischen Dosierungen kann dieses Azol die ACTH-stimulierte Kortisolausschüttung reduzieren.

Die neueren Azole, wie Fluconazol, Itraconazol und Voriconazol, besitzen zwar für die pilzeigenen Cytochrome eine höhere Selektivität, doch müssen auch bei diesen Antimykotika zahlreiche Arzneimittel-Interaktionen in Kauf genommen werden. Durch seine besonderen physikochemischen Eigenschaften unterscheidet sich Fluconazol von den ande-

ren Substanzen. Es hemmt in geringerem Maße CYP3A4, ist aber ein deutlicher CYP2C9-Inhibitor. Über das genaue Ausmaß einer Cytochrom-vermittelten Interaktion kann aufgrund von In-vitro-Untersuchungen keine Aussage gemacht werden, zuverlässige Daten können nur durch Studien bei Probanden oder Patienten erhalten werden, wobei berücksichtigt werden sollte, dass Art und Ausmaß einer Arzneimittelinteraktion auch durch die Infektion beeinflusst werden kann. Oft handelt es sich um Patienten, die bei langfristiger Einnahme von Arzneimitteln wegen einer akuten Pilzinfektion mit einem Azol behandelt werden und dann Intoxikationssymptome durch die Azol-verursachte Hemmung der metabolisierenden Enzyme entwickeln. In einigen aktuellen Fallberichten wird zum Beispiel über schwerwiegende Nebenwirkungen durch Carbamazepin, inhalative Glukokortikoide oder Statine bei gleichzeitiger Gabe eines Azols berichtet. Innerhalb der Gruppe der Statine wird vor allem der Metabolismus von Simvastatin (ZOCOR, SIMVAHEXAL u.a.) und Lovastatin (MEVINACOR, LOVAHEXAL u.a.) durch gleichzeitige Verabreichung von Azolen beeinflusst. Fälle von Rhabdomyolyse wurden in entsprechenden Fällen beschrieben.<sup>5,6</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG:** Systemisch wirksame Antimykotika werden zur ambulanten und stationären Therapie von Pilzinfektionen zunehmend häufiger eingesetzt. Bei der Therapie können vielfältige Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten auftreten. Die Risiken für derartige Interaktionen sind je nach Wirkstoffgruppe sehr unterschiedlich. Das Polyen-Antimykotikum Amphotericin B (AMPHOTERICIN B) besitzt ein nephrotoxisches Potenzial, das durch gleichzeitig gegebene nephrotoxische Stoffe verstärkt werden kann, ohne dass es zu einer Veränderung der Arzneistoffkonzentrationen kommt. Durch liposomale Verkapselung (liposomales Amphotericin B, AMBISOME) werden diese Toxizitäten verringert. Insbesondere Nierenschäden treten signifikant seltener auf, Kombinationen mit nephrotoxischen Substanzen sollten aber auch mit dieser Zubereitung möglichst vermieden werden. Caspofungin (CANCIDAS), ein Echinocandin, kann zu pharmakokinetischen Interaktionen führen, wie mit den Immunsuppressiva Ciclosporin (CICLORAL HEXAL u.a.) und Tacrolimus (PROGRAF) gezeigt wurde. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind nicht bekannt, weitere klinische Erfahrungen mit Caspofungin sind notwendig, um die Bedeutung dieses Interaktionspotenzials abschätzen zu können. Vielfältige Möglichkeiten für pharmakokinetische Interaktionen ergeben sich bei Behandlung mit Azolen durch die Hemmung von Cytochrom-Isoenzymen. Bei jedem therapeutischen Einsatz von Fluconazol (DIFLUCAN, FLUC HEXAL u.a.), Itraconazol (SEMPERA, ITRACOL u.a.) oder Voriconazol (VFEND) sollten gleichzeitig gegebene Präparate hinsichtlich möglicher

## Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (6)

### Streptococcus pyogenes

**Morphologie, Kultur und Zellaufbau:** *Streptococcus pyogenes* gehört zu den grampositiven Kokken, die sich in Ketten lagern. Die Zellwand von Streptokokkenzellen weist einige Besonderheiten auf. Der hohe Gehalt der Peptidoglykanschicht (Mureinschicht) an Kohlenhydraten (C-Polysaccharid) verleiht den Zellen eine sehr feste Struktur. Das C-Polysaccharid ist antigen wirksam. Es ist bei einigen Arten, vor allem  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken, speziesspezifisch und wird dann als Gruppenantigen bezeichnet. Die von der amerikanischen Mikrobiologin Rebecca Lancefield eingeführte Einteilung der Streptokokken und Enterokokken in die serologischen Gruppen A, B, C, D usw. beruht auf diesen Antigenmerkmalen. Streptokokken der serologischen Gruppe A gehören zur Spezies *Streptococcus pyogenes*. Als weiteres Antigen bei *Streptococcus pyogenes* wirkt das M-Protein. Dieses Merkmal gestattet die Unterteilung in Serovars. Die Typisierung beruht heute meist auf der Sequenzierung der Gene der M-Proteine (*emm*-Gene). Zur Zeit sind mehr als 150 verschiedene *emm*-Typen bekannt. Das M-Protein hat eine antiphagozytäre Wirkung.

**Pathogenese und Krankheitsbilder:** Reservoir für *Streptococcus pyogenes* ist der Mensch. Insbesondere der Rachen wird besiedelt, vorzugsweise in den Wintermonaten. Als Hauptvirulenzfaktor gilt das M-Protein, das die Vermehrung der Streptokokken im Wirt erst ermöglicht. Die Zellwand, speziell der Komplex aus Peptidoglykan und C-Polysaccharid, übt eine Gewebetoxizität aus, die auch von abgestorbenen Streptokokkenzellen ausgeht. Darüber hinaus bilden die A-Streptokokken zahlreiche Exotoxine. Die Hämolyse Streptolysin O und S zerstören die Membranen von Erythrozyten und anderen Zellen. Streptolysin O wirkt als Antigen, das durch Messen von Antikörpern gegen dieses Toxin nachgewiesen werden kann (Antistreptolysin-Titer). Die pyrogenen Streptokokken-Exotoxine (PSE) A, B, C sind verantwortlich für Fieber, Exanthem und Enanthem bei Scharlach sowie Sepsis und Toxic-Shock-Syndrom. Sie wirken als Superantigene, die eine Freisetzung großer Mengen an Zytokinen bewirken. Die Enzyme Streptokinase, DNase und Hyaluronidase begünstigen die Ausbreitung der Infektion im Gewebe.

*Streptococcus pyogenes*-Infektionen gehören zu den häufigsten Infektionskrankheiten. Sie treten meist bei Kindern mit einem Gipfel in der Altersgruppe der 4- bis 7-Jährigen auf. Die Zahl der akuten Streptokokken-Pharyngitiden in Deutschland wird auf 1 bis 1,5 Millionen pro Jahr geschätzt. Nur ein Teil der Infektionen verläuft klinisch apparent, d. h., das Reservoir der hauptsächlich durch direkten Kontakt oder Tröpfchen übertragenen Erreger ist größer.

Die Inkubationszeit beträgt ein bis drei Tage. Bei den Krankheitsbildern muss zwischen den akuten invasiven Infektionen und den Folgekrankheiten (s. u.) unterschieden werden. Die Erreger dringen

über die verletzte Haut oder Schleimhaut ein und verursachen lokale Infektionen, die in eine Sepsis übergehen können. In der überwiegenden Zahl der Infektionen ist der obere Respirationstrakt betroffen. Ausgehend von der Streptokokkenpharyngitis, die sich zumeist als hochfieberhafte, exsudative Tonsillitis darstellt, können Peritonsillarabszess, Sinusitis oder andere Komplikationen entstehen. Der Scharlach ist eine Sonderform der Streptokokkenpharyngitis, bei dem neben der Angina ein kleinfleckiges Exanthem (und Enanthem) zu beobachten ist. Eine zweite Gruppe von Erkrankungen stellen die Infektionen der Haut (Pyodermien, Impetigo, Erysipel) dar. Eine sehr schwere Erkrankung ist die nekrotisierende Fasciitis mit oder ohne Myositis. Das Besondere an dieser Infektion ist der plötzliche Beginn der Symptome, die rasche Progression bei normalerweise gesunden Personen und das Toxic-Shock-Syndrom. Die Erreger produzieren die Exotoxine A, B und selten C.

Eine wichtige Spätfolge ist das akute rheumatische Fieber, eine entzündliche Systemerkrankung, die nach einer Streptokokkeninfektion des Respirationstraktes auftritt. Sie kann sich an Herz, Gelenken, Nervensystem, Haut und dem subkutanen Gewebe (Unterhaut) manifestieren. Die Ursache hierfür ist eine Kreuzreaktivität zwischen M-Protein und zellulären Bestandteilen der Muskelzellen (Tropomyosin und Myosin). Die Häufigkeit des Auftretens wird auf zwei Fälle pro 100.000 Einwohner geschätzt. Weitere Folgeerkrankungen sind die akute Glomerulonephritis sowie eine Typ-II-Immunkrankheit.

**Diagnostik:** Die Diagnostik erfolgt durch den kulturellen Nachweis (Bestimmung der Serogruppe) auf Blutagar-Platten. Die auf der Basis eines Antigennachweises z. Zt. verfügbaren Schnelltests sind nach Angaben des Robert Koch-Instituts nicht sensitiv genug. Antikörpernachweise sind nur bei Verdacht auf eine Streptokokken-Folgeerkrankung sinnvoll.

**Therapie:** Eine Resistenz gegen Penicillin (div. Warenzeichen) ist bisher nicht beobachtet worden. Therapie der ersten Wahl ist daher die 10-tägige Gabe von Penicillin (oral oder parenteral). Bei Penicillin-Allergie kommt ein Makrolid-Antibiotikum in Betracht. Allerdings sind 8–15% der Isolate resistent gegenüber Makroliden. Das Wirkungsspektrum von Telithromycin (KETEK) erfasst auch die Mehrzahl der Makrolid-resistenten Stämme. Fluorchinolone sowie Cotrimoxazol (EUSAPRIM, COTRIM HEXAL FORTE u.a.) wirken nicht zuverlässig. Bei schweren systemischen Infektionen (Sepsis, Toxic-Shock-Syndrome, nekrotisierende Fasciitis) wird die Gabe von parenteralem Penicillin in Kombination mit Clindamycin (SOBELIN, CLINDAHEXAL u.a.) empfohlen. Patienten mit rheumatischem Fieber sollten eine Rezidivprophylaxe mit Benzathin-Penicillin (TARDOCILLIN u.a.) erhalten. Sie sollte mindestens über fünf Jahre gegeben werden, nach einem Rezidiv lebenslang.

Interaktionen überprüft werden. Auflistungen der kritischen Arzneistoffe finden sich in den entsprechenden Fachinfos oder im Internet.

- GUBBINS, P.O. et al.  
In: Drug Interactions in Infectious Diseases, Piscitelli, S.C., Rodvold, K.A. (Hrsg.), Humana Press, 2001, S. 185-217
- HARBART, S. et al.  
Am J Med 2001; 111: 528-534
- COLBURN, D.E. et al.  
Hematology 2004; 9: 217-221
- VENKATAKRISHNAN, K. et al.  
Clin Pharmacokinet 2000; 38: 111-180
- MARTIN, J. und KRUM, H.  
Drug Safety 2003; 26: 13-21
- SHAUKAT, A. et al.  
Ann Pharmacother 2003; 37: 1032-1035

## Neueinführung

### Azithromycin zur intravenösen Verabreichung

Azithromycin (ZITHROMAX) ist der erste und bisher einzige Vertreter der Azalide – einer Gruppe von Antibiotika, die durch partielsynthetische Modifikation der Makrolide hergestellt werden. Azalide weisen einige Gemeinsamkeiten mit Makroliden auf; andererseits bestehen aber aufgrund des zusätzlichen Stickstoffatoms im Molekül auch wesentliche Unterschiede, die so bedeutsam sind, dass sie sinnvollerweise von den Makroliden abgegrenzt werden sollten. Zur oralen Behandlung von bakteriellen Infektionen ist Azithro-

mycin seit mehr als 10 Jahren im Handel und hat sich zur oralen Kurzzeittherapie bewährt. Die therapeutischen Möglichkeiten mit der Substanz werden ab Januar 2005 durch die neu entwickelte Zubereitungsform zur parenteralen Gabe erweitert.

### Antibakterielle Eigenschaften

Azithromycin erfasst eine Vielzahl aerober und anaerober grampositiver und gramnegativer Erreger. Im grampositiven Bereich werden zum Beispiel Pneumokokken ohne Makrolid-Resistenz zuverlässig erfasst. Im Vergleich zu Erythromycin besteht eine höhere Aktivität im gramnegativen Bereich, z. B. gegenüber Salmonellen, Shigellen, Yersinien, *Neisseria gonorrhoeae* und *Moraxella catarrhalis*. Unter therapeutischen Gesichtspunkten ist die wesentlich höhere In-vitro-

Aktivität gegenüber *Haemophilus influenzae* am bedeutsamsten. Zu den weiteren, therapeutisch relevanten Erregern, die gegenüber Azithromycin empfindlich sind, gehören *Campylobacter* Spezies, *Borrelia burgdorferi*, *Mycobacterium avium intracellulare* und *Ureaplasma urealyticum*. Durch die im Vergleich zu Erythromycin wesentlich höheren intrazellulären Konzentrationen des Azithromycins ist von einer verbesserten Wirksamkeit gegenüber zellwandlosen und intrazellulär gelagerten Erregern wie Mykoplasmen, Legionellen und Chlamydien auszugehen.<sup>1,2</sup>

### Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Vergleich zur oralen Formulierung lassen sich mit intravenös verabreichtem Azithromycin deutlich höhere Konzentrationen erzielen. Im direkten „Cross-over“-Vergleich wurden bei Probanden nach einer Einzeldosis von 500 mg AUC-Werte (0 bis 72 Stunden) von 3,39 mg/l x h nach oraler Gabe und 9,08 mg/l x h nach intravenöser Gabe errechnet. Bei mehrmaliger i.v.-Applikation war nach der fünften Dosis die Spitzenkonzentration im Serum mit etwa 1,1 mg/l praktisch unverändert geblieben, umso deutlicher zeigte sich eine Vergrößerung der AUC um etwa 60 %. Die Eliminationshalbwertszeit von Azithromycin hängt vom Bestimmungszeitpunkt ab. Im Intervall von 8–24 Stunden nach i.v.-Verabreichung einer 500 mg-Dosis beträgt sie 11–14 Stunden und verlängert sich im Bestimmungszeitraum von 24–72 Stunden nach der Infusion auf 35–40 Stunden. Azithromycin wird vorwiegend durch biliäre Exkretion eliminiert. Nach oraler Gabe finden sich 6 % der Substanz unverändert im Urin. Nach i.v.-Gabe konnte ein erhöhter Anteil von bis zu 14 % im Urin nachgewiesen werden.<sup>1,3,4</sup> Die pharmakokinetischen Parameter von intravenös gegebenem Azithromycin (500 mg/Tag) wurden nicht beeinflusst von der gleichzeitigen Gabe von Ceftriaxon (1,0 g/Tag intravenös).<sup>5</sup>

Azithromycin unterscheidet sich von allen anderen Antibiotika durch seine hohe Gewebearbeitbarkeit, die durch das zusätzliche basische Stickstoffatom im Molekül zu erklären ist. Für die klinische Wirksamkeitsvorhersage sind daher nicht die Serumkonzentrationen, sondern die Gewebekonzentrationen relevant, die durch intrazelluläre Anreicherung und Phagozytentransport an den Infektionsort erreicht werden.<sup>6</sup> Durch die pharmakokinetischen Besonderheiten werden bei dreitägiger Gabe von Azithromycin Gewebekonzentrationen erreicht, die 7–10 Tage lang oberhalb der minimalen Hemmkonzentrationen der klinisch relevanten Erreger bestehen bleiben.

### Indikationen, Dosierung

Mit der intravenösen Zubereitung des Azithromycins können vor allem schwere ambulant erworbene Pneumonien behandelt werden. Auch bei der Adnexitis („pelvic inflammatory disease“) kann eine initiale intravenöse Therapie angezeigt sein. Der intravenösen Therapie sollte immer eine orale Azithromy-

cin-Gabe folgen. Die Dosis von Azithromycin i.v. beträgt 500 mg über mindestens ein bis zwei Tage, gefolgt von täglichen oralen Dosen von 250 oder 500 mg zur Vervollständigung einer sieben- bis zehntägigen Behandlungsperiode. Die empfohlene Konzentration der Infusionslösung und die Infusionsdauer betragen 1 mg/ml über drei Stunden.

### Unerwünschte Wirkungen

Die häufigste unerwünschte Wirkung von Makroliden und verwandten Antibiotika sind gastrointestinale Störungen. In höherem Maße als Erythromycin selbst verursacht ein Abbauprodukt von Erythromycin („Hemiketal“) eine Stimulierung der Motilin-Rezeptoren. Die gastrointestinale Intoleranz kann sehr ausgeprägt und Therapie-limitierend sein. Die langjährige Erfahrung mit den säurestabilen Derivaten Clarithromycin (KLA-CID u.a.), Roxithromycin (RULID u.a.) oder Azithromycin zeigt, dass gastrointestinale Nebenwirkungen seltener auftreten als nach Erythromycin; dies gilt auch für die intravenösen Zubereitungen. Neben der gastrointestinalen Verträglichkeit wurde auch die lokale Verträglichkeit von infundiertem Azithromycin, Clarithromycin und Erythromycin im direkten Vergleich überprüft.<sup>7</sup> Die häufigste lokale Reaktion war ein „Irritationssyndrom“, gefolgt von Schmerzen, Inflammation und Phlebitis. Phlebitis wurde ausschließlich nach Infusion der Clarithromycin-Zubereitung beobachtet (bei 6 von 12 Probanden). Schmerzen an der Infusionsstelle wurden von allen 12 Studienteilnehmern nach Clarithromycin, von 7 von 12 Teilnehmern (58 %) nach Azithromycin und 3 von 12 Teilnehmern (25 %) nach Erythromycin angegeben. Nur von einem Studienteilnehmer, der Placebo-Lösung erhielt, wurden Schmerzen angegeben.

Im Gegensatz zu den Makroliden/Ketoliden führt Azithromycin nicht zu einer Hemmung der Cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenasen. Das Risiko für Interaktionen mit gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln ist daher gering. Dies wurde in zahlreichen, direkt vergleichenden klinischen Studien belegt.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Azithromycin (ZITHROMAX) wird zur oralen antibiotischen Therapie seit etwa 10 Jahren angewandt. Das einfache Dosierungsregime ist patientenfreundlich und bedingt eine hohe Compliance. Die neu verfügbare Zubereitung zur intravenösen Verabreichung erweitert die therapeutischen Möglichkeiten mit diesem Antibiotikum. Sicherlich wird sich die intravenöse Therapie mit dem Azalid in den kommenden Jahren auch in Europa als Standardtherapie etablieren, so wie es in den USA bereits seit längerem der Fall ist.

**HINWEIS:** Dieser Artikel kann ebenso wie mehr als 100 weitere Kurzbeschreibungen von Antinfektiva über unsere Internetseite [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) abgerufen werden. Dort sind auch die zitierten Arbeiten aufgeführt und mit den jeweiligen Originalarbeiten verknüpft.

1. NN, 2002, Full Prescribing Information for Zithromax IV, Pfizer
2. PETERS, D.H. et al. Drugs 1992; 44: 750-799
3. FOULDS, G. et al. J Antimicrob Chemother 1990; 25: 73-82
4. LUKE, D.R. et al. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2577-2581
5. CHIU, L.M. et al. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 1075-1079
6. RODVOLD, K.A. et al. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2450-2457
7. ZIMMERMANN, T. et al. Clin Drug Invest 2001; 21: 527-536

## Kongressbericht

### 44. ICAAC, Washington, 30.10. – 02.11.2004

Diese wichtigste internationale Konferenz zur Infektionsdiagnostik und Therapie wurde erstmals seit vielen Jahren von weniger als 10.000 Teilnehmern besucht, wobei sicherlich die Terminierung unmittelbar vor und während der amerikanischen Präsidentenwahl verantwortlich war.

**Infektionen mit Methicillin-(Oxacillin)resistenten Staphylokokken (MRSA)** spielen weltweit eine zunehmende und beunruhigende Rolle. In einer multizentrischen Studie aus Spanien wurden in 66 Krankenhäusern seit dem Juni 2003 sämtliche neuen Infektionen bzw. Kolonisationen mit MRSA prospektiv analysiert. Insgesamt handelte es sich um 393 Patienten, von denen 67 % eine Infektion hatten (45 % Haut- und Weichteilinfektionen, 18 % Atemwegs- und 10 % Harnwegsinfektionen). Die Gesamtletalität betrug 17 %, davon wurden 10,7 % als Folge der Infektion bewertet. In der Multivarianzanalyse wurden folgende Parameter als infektionsbedingt für den tödlichen Verlauf berechnet: hohes Alter, eine Infektion des zentralen Venenkatheters, eine Pneumonie, eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock sowie eine inadäquate antimikrobielle Anfangstherapie ohne Berücksichtigung von MRSA.

In der Regensburger Universitätsklinik wurde im Zusammenhang mit der **MRSA-Epidemiologie** eine Untersuchung mit einer sehr wichtigen Fragestellung durchgeführt, nämlich: „Wie schnell infizieren sich Kontaktpatienten von MRSA-kolonisierten- oder infizierten Patienten in der Klinik?“ Insgesamt wurden 285 Patienten in einem Zeitraum von März 2002 bis November 2003 in die Studie eingeschlossen, davon 168 auf Intensivstationen und 117 auf normalen Stationen. Insgesamt 1.064 Abstriche, überwiegend von der Nase, wurden entnommen. Bei 20 von 285 Patienten (7 %) mit Kontakt zu kolonisierten Patienten war der Nasenabstrich positiv. Faktoren für diese positiven Nasenabstriche wa-

ren die Dauer des Kontaktes (ab 4. Tag deutlich häufiger), eine antibiotische Therapie zum Zeitpunkt des Nasenabstriches (positiv/negativ: 16,9 % versus 8,8 %); kein Zusammenhang konnte zur Art der Therapie auf der Intensivstation oder der normalen Station beobachtet werden. Während des Untersuchungszeitraumes von 14 Tagen ergaben sich positive Befunde bei 30 % am ersten Tag mit einem Anstieg auf 75 % am Tag 5 und von 100 % am Tag 14 bei den kolonisierten Patienten. Dementsprechend empfehlen die Untersucher bei entsprechenden Kontaktpersonen eine Screening-Dauer von mindestens 14 Tagen.

Die Epidemiologie von *S. aureus*-Stämmen hinsichtlich ihrer ätiologischen Beteiligung bei Pneumonien wurde retrospektiv von einer sehr erfahrenen Arbeitsgruppe aus St. Louis (USA) untersucht. Insgesamt wurden die Daten von 2.460 Pneumonie-Patienten aus 52 beteiligten Krankenhäusern bis zum 5. Tag des Krankheitsverlaufes ausgewertet. Die Gesamtletalität betrug im Mittel 16,1 %; diese unterschied sich mit 10,2 % für ambulant erworbene Pneumonien, 19,8 % für Patienten aus Altersheimen sowie 19,7 % für nosokomiale Pneumonien und 28,4 % für Beatmungspneumonien jedoch deutlich. *Staphylococcus aureus* war als Erreger bei 35,8 % der Pneumonien beteiligt, davon waren im Mittel 42 % Methicillin-resistente Stämme. Auch hier unterschieden sich die Staphylokokken-Befunde je nach Art der Pneumonien erheblich; bei der ambulant erworbenen Pneumonie fanden sich insgesamt 26,9 % *S. aureus*-Stämme, davon 31,2 % MRSA, jedoch bei der nosokomialen Pneumonie waren *S. aureus*-Stämme zu 44,7 % beteiligt und davon in 49,4 % MRSA. Bei der Hälfte der 2.460 Patienten bestand eine ambulant erworbene Pneumonie, 106 Patienten (12,4 %) erkrankten an einer Beatmungspneumonie. In der empirischen Anfangstherapie der Pneumonie müssen heute bei einer entsprechenden lokalen Epidemiologie Staphylokokken und dabei besonders MRSA berücksichtigt werden.

In zahlreichen kardiochirurgischen Abteilungen sowohl in den USA als auch in Europa wird wegen der Zunahme von MRSA vermehrt Vancomycin (VANCOMYCIN HEXAL u.a.) in der perioperativen Prophylaxe bei koronaren Bypass- und Herzklappenoperationen eingesetzt. In dieser Studie aus Houston (USA) wurde prospektiv die Verträglichkeit dieser Prophylaxe untersucht. Vancomycin wurde mit einer Dosis präoperativ und zwei Gaben postoperativ an 435 Patienten im Zeitraum zwischen Oktober 2003 und April 2004 verabreicht. Bei 19 Patienten (4,4 %) wurde von diesem Protokoll abgewichen und die Mehrzahl dieser Patienten (16) erhielt Cefuroxim (CEFUROXIM HEXAL u.a.). Bei 82 Patienten wurde darüber hinaus bis zum siebten postoperativen Tag in der Stuhlflora untersucht, ob Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) auftraten. Keiner dieser 82 Patienten war präoperativ bezüglich VRE positiv, bis zum siebten postoperativen

Tag wurde bei vier Patienten (4,8 %) dieser Keim nachgewiesen. Besondere Verträglichkeitsprobleme bestanden mit der Vancomycinprophylaxe nicht, jedoch sollte das Resistenzproblem bezüglich VRE beachtet werden.

Eigenrecherche

## Mittel der Wahl

### Rezidivierende vulvovaginale Candidiasis: Prävention mit Fluconazol erfolgreich

Die rezidivierende vulvovaginale Candidiasis wird bei 5–8 % von prämenopausalen Frauen beobachtet, was zu häufigen Arztbesuchen führt. Tägliche prophylaktische Gaben von Antimykotika haben zwar die Rezidivrate reduziert, sind aber teuer und erfordern eine hohe Compliance. Die langzeitige orale Einnahme von Ketoconazol (NIZORAL) kann darüber hinaus auch eine hepatotoxische Reaktion induzieren. Eine kürzlich abgeschlossene randomisierte Doppelblindstudie mit Unterstützung des Herstellers untersuchte eine Langzeitgabe von Fluconazol (DIFLUCAN, FLUC HEXAL) bei 387 Frauen mit rezidivierenden vulvovaginalen Candidainfektionen ( $\geq 4$  Episoden jährlich) vorwiegend hervorgerufen durch *Candida albicans*. Zu Beginn erhielten alle Frauen Fluconazol in einer Dosis von dreimal 150 mg mit einem jeweils dreitägigen Intervall, um eine klinische Remission zu erzeugen. Danach wurde Fluconazol (150 mg) oder ein Placebo einmal wöchentlich über sechs Monate gegeben, wonach eine sechsmontatige Beobachtungsphase ohne Medikamente erfolgte. Eine klinische Remission wurde nach 6, 9 und 12 Monaten bei 90,8 %, 73,2 % und 42,9 % der Fluconazol-behandelten Frauen beobachtet; unter Placebo lagen die entsprechenden Zahlen mit 35,9 %, 27,8 % und 21,9 % deutlich und signifikant niedriger. Der mediane Zeitraum bis zu einem klinischen Rezidiv betrug 10,2 Monate bei den Fluconazol-behandelten Frauen und im Median nur vier Monate in der Placebogruppe. Der mediane Zeitraum bis zum Nachweis einer erneuten Pilzbesiedlung lag bei 8,4 bzw. 1,9 Monate. Fluconazol-resistente Stämme von *Candida albicans* waren nicht nachweisbar und auch Superinfektionen mit anderen *Candida*-Spezies wurden nicht beobachtet. Die Verträglichkeit des Fluconazols war durchweg gut.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Eine suppressive Therapie mit Fluconazol (DIFLUCAN, FLUC HEXAL u.a.) war bei der häufig auftretenden rezidivierenden vulvovaginalen Candidiasis erfolgreich. Allerdings sind noch weitere Daten notwendig, auch bezüglich einer möglichen Resistenzentwicklung über den hier untersuchten Zeitraum von sechs Monaten hinaus.

SOBEL, J.D. et al.  
N Engl J Med 2004; 351: 876-883

### Mupirocin wirksam in der Eradikation von *S. aureus*

Eine Kolonisation mit *S. aureus* wird vermehrt bei älteren Menschen nachgewiesen, insbesondere bei schweren chronischen Grunderkrankungen und Hinfälligkeit. Derartige Staphylokokkenbesiedlungen haben ein signifikant erhöhtes Risiko bezüglich einer *S. aureus*-Infektion und die Letalität einer Staphylokokken-Sepsis kann bei diesen Patienten bis auf über 60 % ansteigen. Mehrere unkontrollierte Studien haben gezeigt, dass Mupirocin (TURIXIN u.a.) alleine oder in Kombination die Staphylokokken-Kolonisation vermindern kann. In dieser Doppelblindstudie wurden in zwei Seniorenheimen 127 Patienten mit einer Staphylokokken-Kolonisation in die Studie eingeschlossen. 64 dieser Patienten erhielten Mupirocin und 63 Placebo. 44 % der Patienten in beiden Gruppen hatten in den vier Wochen vor Beginn der Studie Antibiotika erhalten. Mupirocin (2 % in Polyethylenglykol) bzw. Placebo (Salbengrundlage) wurde zweimal täglich über zwei Wochen verabreicht, wobei Mupirocin bzw. das Placebo in beide Nasenöffnungen vorsichtig einmassiert wurde. In der Mupirocingruppe wurden in 93 % die Staphylokokken eradiziert, während in der Placebogruppe 85 % der Patienten kolonisiert blieben. Am Tag 90 nach Studienbeginn waren immer noch 61 % der Patienten mit einer vorangegangenen Mupirocin-Therapie dekolonisiert. Vier Patienten wiesen keine Eradikation unter der Antibiotika-Therapie auf, drei von diesen vier Patienten waren mit einem Mupirocin-resistenten Stamm kolonisiert. 13 der 14 Patienten, die nach einer zunächst erfolgreichen Behandlung rekolonisiert wurden, wiesen den gleichen Keim wie zu Beginn auf. Keiner dieser Stämme in der Rezidivphase wies eine Resistenz gegenüber dem Antibiotikum auf. Auch ein Trend zu selteneren Staphylokokken-Infektionen wurde in der Gruppe mit Mupirocin-Behandlung beobachtet.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In dieser prospektiven Doppelblindstudie erwies sich Mupirocin (TURIXIN u.a.) als wirksam zur Eradikation von *S. aureus* bei mit diesem Keim kolonisierten älteren Patienten. Zwar trat vereinzelt wieder eine Rekolonisation auf, eine Resistenzentwicklung war jedoch eher selten.

MODY, L. et al.  
Clin Inf Dis 2003; 37: 1467-1474

## Pneumonien

### Kombinationstherapie wirksamer als Monotherapie bei bakteriämischer Pneumokokkenpneumonie

Mehrere retrospektive Studien in den letzten Jahren deuteten darauf hin, dass bei schweren bakteriämisch verlaufenden Pneumokok-

kenpneumonien eine antibiotische Kombinationstherapie, zumeist aus Betalaktamantibiotika mit Makroliden, wirksamer war im Vergleich zu einer Monotherapie. Insbesondere konnte mit der Kombination die Letalität gesenkt werden. Erstmals wurde jetzt in einer Studie mit prospektivem multizentrischem Design der Stellenwert der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie analysiert. Von der Gesamtzahl von 844 erwachsenen Pneumonie-Patienten verstarben 139 (16,5 %) bis zum Tag 14 der Studie. Das Risiko eines letalen Verlaufes war achtfach höher bei kritisch kranken Patienten im Vergleich zu Patienten mit einer mäßig schweren Erkrankung (54,6 % versus 7,3 %). Die 14-Tages-Letalität war nicht signifikant unterschiedlich bei der Analyse aller Patienten zwischen einer Kombinationstherapie versus einer Monotherapie (10,4 % versus 11,5 %). Unter den kritisch kranken Patienten (n=94) ergab sich allerdings eine signifikant niedrigere Letalität unter einer Kombinationstherapie bis zum Tag 14 (23,4 % versus 55,3 %). Die häufigste Monotherapie bestand bei den kritisch kranken Patienten aus Betalaktamantibiotika (vorwiegend Dritt-Generationscephalosporine), Azithromycin (ZITHROMAX), Ciprofloxacin (CIPROBAY, CIPROHEXAL u.a.) und Clindamycin (SOBELIN, CLINDAHEXAL u.a.). Die am häufigsten verschriebene Kombinationstherapie bestand entweder aus Betalaktamantibiotika plus Makroliden oder Vancomycin (VANCOMYCIN HEXAL u.a.) plus Betalaktamantibiotikum oder Betalaktamantibiotikum plus Aminoglykosid. Die Unterschiede in der Letalität blieben auch signifikant, wenn die *in-vitro*-Aktivität der isolierten Pneumokokken berücksichtigt wurde. Die Verteilung der Penicillinsensiblen und -resistenten Pneumokokken zwischen den beiden Therapiegruppen war vergleichbar. Eine besondere Überlegenheit einer spezifischen Kombination konnte in dieser Studie nicht ermittelt werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In dieser umfangreichen multinationalen prospektiven Studie bei über 800 Patienten mit einer bakteriämisch verlaufenden Pneumokokkenpneumonie konnte gezeigt werden, dass eine antibiotische Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie bei kritisch kranken Intensivpatienten eine signifikante Senkung der Letalität bewirkte. Bei nicht kritisch kranken Patienten ergab sich allerdings in dieser Studie bezüglich der 14-Tages-Letalität kein Unterschied zwischen einer Monotherapie oder einer Kombinationsbehandlung.

BADOOR, L.M. et al.

Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 440-444

### Wirksamkeit von Levofloxacin bei der Behandlung der ambulant erworbenen Legionellose

Legionellen sind fakultativ intrazelluläre Bakterien, die in Phagozyten, wie Alveolar-makrophagen und Blutmonozyten, über-

leben können. Daher sind einige Antibiotika, wie beispielsweise Betalaktam-Antibiotika, welche Zellmembranen nicht penetrieren können, bei der Behandlung dieser Bakterien unwirksam. Fluorchinolone zeigen gegenüber Legionella spp. eine exzellente *in-vitro*-Wirksamkeit mit einer minimalen Hemmkonzentration (MHK) von 0,03 mg/l und werden durch Fachgesellschaften zur Behandlung empfohlen. Trotz allem fehlen große klinische Studien, welche die Wirksamkeit von Fluorchinolonen im klinischen Alltag belegen. In der folgenden Arbeit wurden Daten aus sechs großen, prospektiven Phase III- und IV-Studien zur Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP=community acquired pneumonia) mit dem Fluorchinolon Levofloxacin (TAVANIC) analysiert.

Die Patienten wurden mit Levofloxacin (zweimal täglich 500 mg) für 7 bis 14 Tage bzw. mit einmal täglich 750 mg für 5 bis 10 Tage behandelt. Die Legionelleninfektion wurde kulturell, serologisch (ELISA) oder auch mittels Antigennachweis im Urin bestätigt. Die klinische und mikrobiologische Wirksamkeit der Levofloxacinbehandlung wurde 2 bis 14 Tage nach Therapieende bestimmt.

Bei 1.997 Patienten wurde eine Pneumonie diagnostiziert. Von diesen waren 1.551 Patienten klinisch auswertbar, 71 Patienten (4,6 %) hatten eine mikrobiologisch gesicherte Infektion durch Legionellen. Die Stratifizierung der Pneumoniepatienten in verschiedene Schweregrade ergab, dass 47 Patienten an einer leichten bis mittelschweren und 24 Patienten an einer schweren Pneumonie erkrankt waren. Die klinische Erfolgsrate betrug nach Behandlungsende 92,6 % (62 von 71 Patienten). Sie wurde definiert als Heilung (74,6 %) bzw. Besserung des klinischen Krankheitsbildes (18,3 %). Bei fünf Patienten kam es zu einem Therapieversagen, wobei kein Patient verstarb. Bei der Auswertung der Untergruppen von Patienten mit leichten bis mittelschweren Pneumonien zeigte sich eine Erfolgsrate von 93,6 % und bei den schweren Pneumonien von 91,6 %. Zu den klassischen Risikofaktoren für den Erwerb einer Legionärskrankheit zählen chronische Atemwegserkrankungen sowie Rauchen. Diese Risikofaktoren lagen nur bei 46 % bzw. 41 % der Patienten vor, bei 34 % der Patienten waren keine der bekannten Risikofaktoren erkennbar (hohes Alter, Immunsuppression u.a.). Zu den häufigsten Nebenwirkungen der Chinolontherapie zählten Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und Durchfall, die bei etwa 7 % der Patienten beobachtet wurden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Behandlung der ambulant erworbenen Legionellenpneumonie mit Levofloxacin (TAVANIC) war mit einer klinischen Erfolgsrate von über 90 % hoch wirksam. Dieses Ergebnis war unabhängig vom Schweregrad der Pneumonie und belegt nochmals den klinischen Nutzen von intrazellulär wirksamen Antibiotika bei

### Legionellen-Infektionen. Die Untersuchung stellt derzeit die größte Therapiestudie bei diesem Krankheitsbild dar.

Yu, V.L. et al.

Chest 2004; 125: 2135-2139

### Ampicillin plus Sulbactam versus Clindamycin ± Cephalosporine zur Behandlung von Aspirationspneumonien und Lungenabszessen

Die Basistherapie von Aspirationspneumonien und Lungenabszessen besteht in einer langfristigen Behandlung mit Antibiotika. In einer offenen, randomisierten, prospektiven und multizentrischen Studie wurde zwischen 1995 und 1998 die klinische und bakteriologische Wirksamkeit von Ampicillin / Sulbactam (UNACID) vergleichend zu Clindamycin (SOBELIN, CLINDAHEXAL u.a.), welches mit Cephalosporin ergänzt werden konnte, untersucht. Die Behandlungserweiterung mit einem Cephalosporin wurde aufgrund der eingeschränkten Wirksamkeit von Clindamycin im gramnegativen Bereich durchgeführt. Die Therapie erfolgte mindestens für sechs Tage intravenös und konnte danach oral fortgesetzt werden. Die Daten von 70 Patienten konnten ausgewertet werden, 37 in der Ampicillin / Sulbactamgruppe und 33 in der Clindamycingruppe, von denen 24 Patienten zusätzlich ein Cephalosporin bekamen. Die mittlere Behandlungsdauer betrug in der Ampicillin / Sulbactamgruppe 22,7 Tage und in der Clindamycingruppe 24,1 Tage. Bei Therapieende konnte in der Ampicillin / Sulbactamgruppe eine klinische Wirksamkeit (Heilung und Verbesserung) von 73 % (27/37) und nach weiteren 7 bis 14 Tagen von 67,5 % (25/37) ermittelt werden. Bei den mit Clindamycin behandelten Patienten waren es 66,7 % (22/33) und 63,6 % (21/33). Die statistische Analyse ergab eine Gleichwertigkeit beider Therapien.

Von allen 70 Patienten wurden vor Antibiotikagabe Proben aus dem Respirationstrakt gewonnen (109 Sputen, 123 bronchoskopisch entnommene Materialien). Es konnten 118 Erreger bei 58 Patienten (26 mit einem Erreger, 28 mit mehr als einem Erreger) nachgewiesen werden. Die Wirksamkeit nach bakteriologischen Kriterien war in beiden Studienarmen vergleichbar. Bei allen Patienten wurde der SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) erhoben. Es konnte festgestellt werden, dass ein Score von > 30 Punkten studienarmunabhängig mit einem erhöhten Risiko für Therapieversagen verbunden war. Von den neun (12,9 %) in der Studie verstorbenen Patienten (Ampicillin / Sulbactamgruppe: zwei, Clindamycingruppe: sieben) hatten alle einen SAPS II von > 30 Punkten.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Behandlung mit Ampicillin / Sulbactam (UNACID) sowie mit Clindamycin (SOBELIN, CLINDAHEXAL u.a.) ± Cephalosporin wurde gut vertragen. Beide Therapieregime zeigten eine vergleichbar gute klinische

# Impfkalender (Standardimpfungen) für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene

Empfohlenes Impfalter und Mindestabstände zwischen den Impfungen  
(Quelle: Epidemiologisches Bulletin, 2004, Robert Koch Institut, STIKO)

Impfstoff/ Antigen- kombinationen	Alter in vollendeten Monaten				Alter in vollendeten Jahren					
	Geburt	2	3	4	11-14	15-23 siehe a)	5-6 siehe a)	9-17 siehe a)	ab 18	≥ 60
DTaP*		1.	2.	3.	4.		A	A	A***	
Td <sup>b)</sup>								A		
aP								A		
Hib*		1.	2.c)	3.	4.			A		
IPV*		1.	2.c)	3.	4.			A		
HB*		1.	2.c)	3.	4.			G		
MMR**		siehe d)				2.				
Varizellen					1.			siehe e)		
Influenza****					1.					S
Pneumokokken *****					1.					S

Um die Zahl der Injektionen möglichst gering zu halten, sollten vorzugsweise Kombinationsimpfstoffe verwendet werden. Impfstoffe mit unterschiedlichen Antigenkombinationen von D / d (Diphtherie), T (Tetanus), aP (Pertussis), HB (Hepatitis B), Hib (H. influenzae Typ b), IPV (Poliovirus Typ b), IPV (Poliovirus Typ b), MMR (Masern, Mumps und Röteln). Bei Verwendung von Kombinationsimpfstoffen sind die Angaben des Herstellers zu den Impfabständen zu beachten. (MMR = Masern, Mumps und Röteln)

**A** Auffrischimpfung: Diese sollte möglichst nicht früher als 5 Jahre nach der vorhergehenden letzten Dosis erfolgen.  
**G** Grundimmunisierung aller noch nicht geimpften Jugendlichen bzw. Komplettierung eines unvollständigen Impfschutzes  
**S** Standardimpfungen mit allgemeiner Anwendung = Regelimpfungen

**a)** Zu diesen Zeitpunkten soll der Impfstatus unbedingt überprüft und gegebenenfalls vervollständigt werden.  
**b)** Ab einem Alter von 5 bzw. 6 Jahren wird zur Auffrischimpfung ein Impfstoff mit reduziertem Diphtherietoxoid-Gehalt (d) verwendet.  
**c)** Bei monovalenter Anwendung bzw. bei Kombinationsimpfstoffen ohne Pertussiskomponente kann diese Dosis entfallen.  
**d)** Postexpositionelle Hepatitis-B-Immunglyphylaxe bei Neugeborenen von HBs Ag-positiven Müttern oder Müttern mit unbekanntem HBs Ag-Status  
**e)** Ungeimpfte 9- bis 17-jährige Jugendliche ohne Varizellen-Anamnese

\* Abstände zwischen den Impfungen mindestens 4 Wochen; Abstand zwischen vorletzter und letzter Impfung mindestens 6 Monate  
 \*\* Mindestabstand zwischen den Impfungen 4 Wochen  
 \*\*\* Jeweils 10 Jahre nach der letzten vorangegangenen Dosis  
 \*\*\*\* Jährlich mit dem von der WHO empfohlenen aktuellen Impfstoff  
 \*\*\*\*\* Impfung mit Polysaccharid-Impfstoff; Wiederimpfung im Abstand von 6 Jahren

Detaillierte Angaben der STIKO zu allen Impfempfehlungen sind verfügbar im „Epidemiologischen Bulletin“ des Robert Koch Instituts (Nr. 30/2004)  
 Die Publikation ist als PDF-Datei im Internet erhältlich ([http://www.rki.de/INFEKT/EPIDULL/2004/30\\_04.PDF](http://www.rki.de/INFEKT/EPIDULL/2004/30_04.PDF))

und bakteriologische Wirksamkeit. Allerdings differenziert diese Studie nicht zwischen Patienten mit ambulant oder nosokomial entstandenen Aspirationspneumonien bzw. Lungenabszessen. Bei Patienten, die ihre Infektion nosokomial erworben haben, liegen bekanntermaßen häufiger Grunderkrankungen vor, die mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet sind. Darüber hinaus unterscheidet sich auch das zugrunde liegende Erregerspektrum.

ALLEWELT, M. et al.

Clin Microbiol Infect 2004; 10: 163-170

## Resistenz

### Resistente Influenza A-Stämme bei Kindern nach Oseltamivir-Therapie

Influenza-Vakzination und antivirale Pharmaka sind die Basis in der Prävention und Therapie von Influenza-Infektionen. Die Wirksamkeit von älteren Virustatika wie Amantadin (AMAN u.a.) ist wegen der Entwicklung von resistenten Influenza-Mutanten bei mehr als 30 % der behandelten Patienten sehr begrenzt. Dieser Prozentsatz ist erfahrungsgemäß höher bei Kindern, die typischerweise mehr Viren und über einen längeren Zeitraum ausscheiden als Erwachsene. In einer kürzlich publizierten, zum Teil Industrie-gesponserten Studie in Japan wurden Influenza-A-Viren (H3N2) vor, während und nach einer Oseltamivir(TAMIFLU)-Behandlung gesammelt und die Resistenzentwicklung gegen den Neuraminidase-Hemmer analysiert. Oral verabreichtes Oseltamivir wurde innerhalb von 48 Stunden nach dem Beginn der Symptome bei 50 Kindern im Alter zwischen 2 Monaten und 15 Jahren verabreicht und die Behandlung bis zum fünften Tag fortgesetzt. Oseltamivir-resistente Mutanten wurden vor und in den ersten drei Tagen der Behandlung nicht nachgewiesen. Nach Abschluss der Therapie wurden noch bei 33 Kindern Influenza-Viren isoliert. Neun Isolate (18 %) wiesen eine Neuraminidase-Mutation auf; acht von diesen neun Mutanten hatten eine Resistenz gegen den eingesetzten Neuraminidase-Inhibitor entwickelt. Resistente Mutanten existierten zusammen mit den viralen Wildtypen bei sechs Isolaten, sie ersetzen diese allerdings später bei drei Patienten. Eine Virusausscheidung bestand nach Abschluss der Behandlung bei mehr als der Hälfte der Kinder, die fünf bis acht Tage untersucht wurden. Diese Virusausscheidung trat sowohl bei den Kindern mit als auch ohne resistente Mutanten auf.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Mit der globalen Bedrohung der Geflügel-Influenza versuchen Wissenschaftler eine wirksame therapeutische Intervention zu entwickeln, um die Zahl der Ausbrüche zu reduzieren und die Letalität zu begrenzen. Oseltamivir (TAMIFLU) ist wirksam bei allen Influenza-Viren und stellt damit eine attraktive Behandlungsoption dar. Die Da-**

ten der vorliegenden Studie weisen darauf hin, dass bei Kindern Oseltamivir-resistente Viren häufiger auftreten als bisher bekannt. Zusätzliche Informationen sind dringend notwendig, um zu klären, warum diese resistenten Varianten übertragbar und offensichtlich auch pathogen sind.

KISO, M. et al.

Lancet 2004; 364: 759-765

## Letzte Meldung

### Badespielzeug: eine unterschätzte Infektionsquelle?

„Kunststoff-Schwimmtiere als Biotop für Mikroorganismen und mögliche Infektionsquellen für Kleinkinder“ – unter diesem Titel erschien bereits 1976 ein Artikel, der auf die möglichen Risiken von Badespielzeug hinweist.<sup>1</sup> Bemerkenswerterweise sind entsprechende Zusammenhänge jedoch kaum erforscht und in der medizinischen Literatur praktisch nicht beschrieben worden. Ein Fallbericht über einen Ausbruch von Pseudo-

monas-Infektionen auf einer pädiatrisch-onkologischen Station stellt eine seltene Ausnahme dar. Ein Arzt aus Chicago, USA, beschreibt den Fall eines Kleinkindes mit Diarrhö durch Giardia-Erreger. Als mögliche Ursache wurde ein Ereignis angesehen, dass kurz vor der Erkrankung stattgefunden hatte: Das Kind hatte abgestandenes Wasser aus einem Badespielzeug in einem Planschbecken gequatscht und einige Schlucke des Wassers getrunken. Es wird in dem Leserbrief an das „New England Journal of Medicine“ darauf hingewiesen, dass insbesondere Badespielzeug als Infektionsquelle wegen des kontaminierten Wassers risikoreicher sein kann als anderes Spielzeug und dass dieses Risiko mehr beachtet werden sollte. Die oben erwähnte fast 30 Jahre alte deutsche Publikation gehörte zu den wenigen Hinweisen in der medizinischen Literatur, die der amerikanische Kollege bei seiner Recherche finden konnte.<sup>2</sup>

1. RUSCHKE, R.

Zentralbl Bakteriol 1976; 163: 556-564

2. SMALHEISER, N.R.

N Engl J Med 2004; 350: 521

## Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie  
Steinplatz 1, 10623 Berlin

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

Redaktion: Prof. Dr. med. G. Höffken, Dresden, Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Dr. M. Kresken, Bonn, Frau H. Pretorius (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen 35,- Euro, für Studenten und Pensionäre 25,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 62,- Euro.

Kündigung der Abonnements jeweils drei Monate zum Jahressende.

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

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

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

**Bestellschein** Als Abonnent erhalten Sie sechs Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von

- 35,- Euro
- 25,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- 62,- Euro für Mehrfachleser
- 42,- Euro für Sendungen ins Ausland

Vor- und Zuname \_\_\_\_\_ Anschrift \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Datum und Unterschrift \_\_\_\_\_

Bitte senden Sie Ihre Bestellung an den Verlag ZCT, Steinplatz 1, D-10623 Berlin, per Fax an 030-312 47 42 oder per E-Mail an redaktion@zct-berlin.de (schriftl. Widerruf innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!