

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

November/Dezember 1998 – 19. Jahrg.

Übersicht

Empfehlungen zur Prävention der bakteriellen Endokarditis

Obwohl die Häufigkeit bakterieller Endokarditiden insgesamt gering ist, hat diese Erkrankung aufgrund der möglichen deletären Folgen eine erhebliche klinische Bedeutung. Alle Maßnahmen, die die Entstehung einer bakteriellen Endokarditis verhindern helfen, sind daher sinnvoll. Eine Expertengruppe, die sich aus Mitgliedern verschiedener amerikanischer Fachgesellschaften zusammensetzte, aktualisierte die im Jahr 1990 veröffentlichten Empfehlungen zur Prävention der bakteriellen Endokarditis und wertete in diesem Zusammenhang die in der Literatur publizierten Daten aus. An dieser Arbeit wirkten nicht nur Kardiologen und Infektiologen, sondern auch Zahnärzte, Gastroenterologen und Pädiater mit.

Im Vordergrund aller Überlegungen zur Prophylaxe stehen die Definition der Risikogruppen sowie das Verständnis der Pathogenese. Besonders gefährdet sind Patienten mit angeborenen und erworbenen Herzfehlern. Ein hohes Risiko tragen Patienten (1) mit künstlichen Herzklappen, (2) mit einer bakteriellen Endokarditis in der Vorgeschichte, (3) mit zyanotischen Herzkrankungen und (4) mit systemischen pulmonalen Shunts oder Conduits. Ein mittleres Risiko besteht bei erworbener Herzklappendysfunktion, hypertropher Kardiomyopathie sowie bei Mitralklappenprolaps.

Pathogenetisch geht jeder Endokarditis eine meist transiente Bakteriämie voraus. Diese kann durch chirurgische, dentale oder endoskopische Eingriffe auftreten. Selbst kleinere Manipulationen im Mundbereich durch den Patienten selbst können, besonders bei schlechtem Zahnstatus, Bakteriämien auslösen. Eine sorgfältige Zahnpflege ist daher bei Risikopatienten von besonderer Bedeutung.

Risikoeingriffe werden unterteilt nach ihrer Lokalisation und dem damit am wahrscheinlichsten verbundenen Keimspektrum. Bei Eingriffen im Mund- und Zahnbereich, dem Respirationstrakt und am Oesophagus wer-

den besonders häufig Bakteriämien durch *Streptococcus viridans* beobachtet, wenngleich die Inzidenz einer nachfolgenden Endokarditis sehr niedrig ist. Folgende Interventionen sind als kritisch zu bewerten: alle zahnärztlichen Eingriffe, Tonsillektomie, Adenoidektomie, starre Bronchoskopie, Verletzung der Bronchialschleimhaut (Probeentnahmen), Dilatation von Oesophagusstrikturen bzw. Sklerosierung von Oesophagus-Varizen. Eingriffe an der Darmmukosa wie Kolonoskopien mit Gewebentnahmen, endoskopisch-retrograde Cholangiographien sowie Manipulationen am Urogenitaltrakt wie Prostataoperationen, Blasenspiegelungen oder Harnleiterdilatationen können zu Bakteriämien durch Enterokokken oder Klebsiellen führen.

Die Auswahl und Gabe geeigneter Antibiotika richtet sich nach dem zu erwartenden Keimspektrum, dem Zeitpunkt des Eingriffs und dem Risikoprofil der Patienten. Ziel ist es, zum Zeitpunkt des Eingriffs möglichst hohe Serum- bzw. Gewebekonzentrationen

sicherzustellen. Um Resistenzentwicklungen zu vermeiden, ist die Antibiotika-Prophylaxe möglichst kurz zu halten (nicht länger als sechs bis acht Stunden). Nur bei Hochrisikopatienten oder bei komplexen Eingriffen, besonders in infiziertem Gewebe, kann die Prophylaxe über einen längeren Zeitraum ausgedehnt werden.

In der Tabelle 1 sind die neuen Empfehlungen bei geplanten Eingriffen im Zahn- und Mundbereich, im Respirationstrakt und oberen Verdauungstrakt aufgeführt. Aufgrund der guten in vitro-Wirksamkeit und ausreichend hohen Serumkonzentrationen wird Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) in den neueren Empfehlungen nur noch einmal appliziert. In den Empfehlungen aus dem Jahr 1990 wurde noch von einer zweimaligen Gabe dieses Antibiotikums (3,0 g gefolgt nach sechs Stunden von 1,5 g) ausgegangen.

Bei Eingriffen am Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt (Ausnahme Speiseröhre)

Inhalt

6'98

Übersicht – Endokarditisprophylaxe	Seite 41–42
Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (23) – Ambulant erworbene Pneumonie	Seite 43
Neueinführung – Combivir	Seite 42–43
Mittel der Wahl – Otitis media - Erythromycin-Estolat versus Amoxicillin – Ambulant erworbene Pneumonie: Trovafloxacin versus Amoxicillin – Tonsillopharyngitis: Azithromycin versus Cefaclor – Sinusitis maxillaris: Placebo versus Azithromycin – COPD-Exazerbation: Levofloxacin versus Cefaclor	Seite 43–45
Kongreßbericht – 38. ICAAC San Diego	Seite 45–46
Chronische Hepatitis – Behandlung der Hepatitis C – Lamivudin bei chronischer Hepatitis B	Seite 46–47
Vakzination – Impfstoffe gegen Typhus abdominalis – Hohe Vakzinationsraten gegen Influenza/Pneumokokken in USA	Seite 47–48

sind die in der Tabelle 2 aufgeführten Antibiotika vorgesehen.

Zu berücksichtigen sind besondere Situationen, die ein abweichendes Verhalten von diesen Empfehlungen notwendig erscheinen lassen.

(1) Bei einer antibiotischen Vorbehandlung besteht die Gefahr einer Resistenzentwicklung gegen die eingesetzte Substanz, ein Ausweichen auf eine andere Substanzklasse wird daher empfohlen.

(2) Bei Operationen am offenen Herzen ist bei Risikopatienten eine gezielte antibiotische Prophylaxe vorwiegend gegen Staphylokokken vorzunehmen. Mittel der Wahl sind entsprechend wirksame Cephalosporine wie z. B. Cefazolin (ELZOGRAM u. a.) oder Cefotiam (SPIZEF u. a.). Bei hoher Prävalenz Methicillin-resistenter Staphylokokken sind allerdings Glykopeptide vorzuziehen.

(3) Sind mehrere dentale Eingriffe geplant, sollten diese möglichst in einem begrenzten Zeitraum erfolgen. Andernfalls ist eine Wartezeit von neun bis 14 Tagen einzuhalten. In dieser Zeit hat sich die Mundhöhle wieder mit Keimen besiedelt, die auf das zu-erst verabreichte Antibiotikum sensibel sind.

Eine Fehleranalyse bei 52 Patienten mit bakterieller Endokarditis trotz einer antibiotischen Prophylaxe konnte zeigen, daß bei 88 % der Patienten nicht die von den Fachgesellschaften empfohlenen Präparate zum Einsatz gekommen waren.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine bakterielle Endokarditis kann für den Patienten deletäre Folgen haben. Ziel jeder Prophylaxe muß daher sein, die Zielgruppe möglichst exakt zu definieren und die pathogenetischen Vorstellungen zu präzisieren, um daraus rationale Empfehlungen ableiten zu können. Bei allen Patienten mit Endokarditis-Risiko sollte eine hochdosierte, kurzdauernde antibiotische Prophylaxe dann vorgenommen werden, wenn Eingriffe erfolgen, die zu einer Bakteriämie führen. Das gewählte Regime muß das zu erwartende Erregerspektrum je nach Art und Lokalisation der Intervention berücksichtigen.

DAJANJ, A.S. et al.
JAMA 1997; 277: 1794 - 1801

DAJANJ, A.S. et al.
Circulation 1997; 96: 358 - 366

Tabelle 1: Antibiotische Endokarditis-Prävention bei Eingriffen im Mund- und Zahnbereich, obere und untere Atemwege sowie am Oesophagus

Prävention	Substanz	Dosierung bei Erwachsenen
Mittel der 1. Wahl	Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.)	2,0 g p.o., 1 h vor dem Eingriff
Parenterale Gabe	Ampicillin (BINOTAL u. a.)	2,0 g i.m./i.v., 1/2 h vor dem Eingriff
Penicillin-Allergie	Clindamycin (SOBELIN u. a.) oder Cefalexin (ORACEF u. a.) bzw. Cefadroxil (BIDOCEF u. a.) oder Clarithromycin (KLACID u. a.) bzw. Azithromycin (ZITHROMAX)	600 mg p.o., 1 h vor dem Eingriff 2,0 g p.o., 1 vor dem Eingriff 0,5 g p.o., 1 h vor dem Eingriff

β-Laktam-Antibiotika dürfen bei Patienten mit Penicillinallergie vom Soforttyp (Urtikaria, Angioödem, Anaphylaxie) nicht eingesetzt werden

Tabelle 2: Antibiotische Endokarditis-Prävention bei Eingriffen im Magen-Darmtrakt und Urogenitalbereich

Prävention	Substanz	Dosierung bei Erwachsenen
Hohes Endokarditisrisiko	Ampicillin (BINOTAL u. a.) plus Gentamicin (SULMYCIN u. a.)	2,0 g i.v./i.m. 1,5 mg/kg i.v./i.m. (maximal 120 mg) während der ersten 1/2 h nach Beginn des Eingriffs; 6 h später: Ampicillin 1,0 g i.v./i.m. oder Amoxicillin 1,0 g p.o.
Hohes Endokarditisrisiko/ Penicillinallergie	Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u. a.) plus Gentamicin	1,0g i.v. über 1-2 h 1,5 mg/kg i.v./i.m. (maximal 120 mg) während der ersten 1/2 h nach Beginn des Eingriffs
Mittleres Endokarditisrisiko	Amoxicillin oder Ampicillin	2,0 g p.o., 1 h vor dem Eingriff 2,0 g i.v./i.m. während der ersten 1/2 h nach Beginn des Eingriffs
	Vancomycin	1,0 g i.v. über 1-2 h, Ende der Infusion 1/2 h nach Beginn des Eingriffes

Neueinführung

COMBIVIR – ein Kombinationspräparat aus zwei Nukleosiden zur Behandlung der HIV-Infektion

Die heute übliche Therapie der HIV-Infektion mit einer Dreifachtherapie aus zwei Nukleosiden und einem Proteaseinhibitor

stellt eine erhebliche Anforderung an den Patienten dar. Neben der gegen HIV gerichteten Chemotherapie werden im allgemeinen noch mehrere Medikamente zur Prophylaxe opportunistischer Infektionen verordnet. Im Durchschnitt muß ein Patient im fortgeschrittenen AIDS-Stadium mehr als 20 Tabletten, Dragees und Kapseln täglich schlucken. Die Einhaltung bestimmter zeitlicher Abstände muß dabei genau beachtet werden. Wegen der drohen-

den Resistenzgefahr bei unpräziser Einnahme der Medikamente kommt einer hohen Patienten-Compliance bei dieser Therapie eine besondere Bedeutung zu.

Bekanntlich verbessert sich die Compliance, wenn weniger Arzneimittel eingenommen werden müssen. Vor diesem Hintergrund ist es zu begrüßen, daß jetzt mit COMBIVIR ein fixes Kombinationspräparat aus zwei Nukleosiden zur Verfügung steht, das die

Therapie von AIDS-Patienten vereinfacht. Es enthält die Wirkstoffe Lamivudin (EPIVIR, 3TC, siehe ZCT 1996; 17:44-45) und Zidovudin (RETROVIR, AZT, siehe ZCT 1987; 8:28-29) in geeigneter Dosierung (150 mg bzw. 300 mg). Es wird zweimal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

ZUSAMMENFASSUNG: Die Einführung von COMBIVIR, einem fixen Kombinationspräparat aus Lamivudin (EPIVIR) und Zidovudin (RETROVIR) ist zu begrüßen. Da die tägliche Arzneimittel-Einnahme eines AIDS-Patienten dadurch reduziert wird, ist mit einer besseren Compliance zu rechnen.

Eigenrecherche

HINWEIS AN UNSERE LESER:

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

Mittel der Wahl

Behandlung der akuten Otitis media: Vergleich zwischen Erythromycin Estolat und Amoxicillin

Die akute Mittelohrentzündung gehört zu den häufigsten Infektionen im Kindesalter. Bis zum dritten Lebensjahr machen über 80 % aller Kinder zumindest eine Episode, annähernd 45 % mehr als drei Krankheits-episoden durch. Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) gilt als Mittel der Wahl. Aufgrund zunehmender Resistenzentwicklungen gegenüber Penicillinen und den nicht seltenen kutanen und gastrointestinalen Unverträglichkeitsreaktionen erscheint es sinnvoll, alternative antibiotische Behandlungsregime zu prüfen. Erythromycin (diverse Warenzeichen) gehört zu den Makroliden und weist ein günstiges Wirkungsprofil gegenüber den häufigsten bakteriellen Erregern der akuten Otitis media auf. In einer rando-misierten multizentrischen Untersuchung wurde daher die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Amoxicillin und Erythro-mycin bei etwa 300 Kindern verglichen. Erythromycin-Estolat (INFECTOMYCIN) wurde anderen Estern aufgrund seiner günstigeren kinetischen Eigenschaften vorgezogen, da es nur zweimal am Tag gegeben zu werden braucht. Für Amoxicillin ist die Wirksamkeit einer zweimaligen Gabe pro Tag bei akuter Otitis media belegt. Daher wurden beide Präparate zweimal täglich über zehn Tage in einer Gesamtdosis von 40 mg/kg/d (Erythromycin) bzw. 50 mg/kg/d (Amoxicillin) verabreicht.

Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (24)

Ambulant erworbene Pneumonie

Kasuistik: Ein 27 Jahre alter Patient kommt in die Praxis und klagt über Fieber bis 39,5° C, welches vor zwei Tagen mit Schüttelfrost begonnen hat. Weiterhin besteht ein erheblicher Hustenreiz mit mukopurulentem Auswurf sowie eine deutlich zunehmende Schmerzsymptomatik, insbesondere beim tiefen Einatmen im linken dorsalen Thoraxbereich. Begonnen hat die Erkrankung vor fünf Tagen mit den typischen Symptomen eines viralen Infektes der oberen Luftwege, der mit Kopf- und Gliederschmerzen, starker Abgeschlagenheit, Halsschmerzen sowie auch Reizhusten verlaufen war. Die körperliche Untersuchung des normal gewichtigen, nicht rauchenden Patienten ergibt eine Atemfrequenz von 24, eine Klopfeschallverkürzung dorsal über dem linken Lungenunterlappen verbunden mit feinblasigen ohrnahen Rasselgeräuschen. Ein Pleurareiben ist nicht eindeutig nachweisbar.

Diagnose und Ätiologie: Die Anamnese und die Befundkonstellation deuten bei diesem Patienten auf eine akut entstandene Pneumonie des linken Unterlappens hin. Ein Röntgenbild des Thorax bestätigt diesen Verdachtsbefund, im Blutbild wird eine Leukozytose von 18000/µl mit deutlicher Linksverschiebung (10 stabkernige Granulozyten) sowie ein erhöhter CRP-Wert mit 45 mg/l nachgewiesen. Der akute Beginn mit Schüttelfrost, der Röntgenbefund und die Laborbefunde weisen auf die Manifestation einer „typischen“ Pneumonie hin. Auf eine Sputumuntersuchung wird verzichtet, da bei einer derartigen Konstellation von einer Pneumokokken-Infektion auszugehen ist.

Therapie: Bei Patienten mit einer akuten ambulant erworbenen Pneumonie ohne weitere Risikofaktoren oder/und Auslandsaufenthalten, muß in diesem Lebensalter von einer Pneumokokken-Infektion bzw. einer Pneumonie durch atypische Erreger wie Mykoplasmen oder Chlamydien ausgegangen werden. Die geschilderten Befunde bei dem 27 Jahre alten Patienten deuten auf eine Pneumokokken-Infektion hin, die in Deutschland durchaus noch mit Penicillin V (ISOCILLIN u. a.) in einer Dosis von 4-8 Mill. E. täglich behandelt werden kann, alternativ kann dreimal täglich 750-1000 mg Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) gegeben werden. Weitere Alternativen stellen moderne Makrolid-Antibiotika wie Azithromycin (ZITHROMAX), Clarithromycin (KLACID u. a.) oder auch neuere Fluorchinolone wie Grepafloxacin (VAXAR), Levofloxacin (TAVANIC) oder Trovafloxacin (TROVAN) dar. Die Therapie mit Makroliden oder neueren Fluorchinolonen besitzt im Vergleich zur Therapie mit β -Laktamantibiotika den Vorteil, daß auch atypische Erreger (z. B. Mykoplasmen) erfaßt werden. Auch oral applizierbare Cephalosporin-Derivate, wie Cefuroxim-Axetil (ELOBACT u. a.), Cefixim (CEPHORAL) sowie Loracarbef (LORAFEM) könnten verabreicht werden. Weiterhin wird dem Patienten Bettruhe, reichlich Flüssigkeit und gegen die Pleuraschmerzen Paracetamol (div. Warenzeichen) bzw. Acetyl-Salique-Säure (div. Warenzeichen) verordnet.

Die Behandlung wird bei dieser Pneumonie etwa drei bis fünf Tage über die Entfieberung hinaus fortgeführt.

Aufgenommen wurden Kinder im Alter zwischen sechs Monaten und elf Jahren mit klinischen und otoskopischen Zeichen einer Mittelohrentzündung. Klinische, otoskopische und tympanometrische Untersuchungen erfolgten am Tag drei bis fünf, Tag neun bis elf sowie nach fünf Wochen. „Klinischer Erfolg“ war definiert als Verschwinden sämtlicher Infektionszeichen am Tag neun bis elf.

Insgesamt wurden 280 Kinder ausgewertet (Erythromycin 141; Amoxicillin 139).

Beide Gruppen waren nach demographischen und klinischen Kriterien miteinander gut vergleichbar. Ein Heilungserfolg wurde bei 94 % bzw. 96 % (Erythromycin bzw. Amoxicillin) der Kinder festgestellt. Auch die Rezidivrate war in beiden Gruppen gleich (5,7 % vs. 5 %). Prognostisch ungünstig war die Tatsache einer beidseitigen Mittelohrentzündung. Die Verträglichkeit

war in beiden Gruppen gut (Nebenwirkungen unter 8 %), allerdings mußte bei fünf der mit Amoxicillin behandelten Patienten die Therapie vorzeitig abgebrochen werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer randomisierten, multizentrischen Studie aus Deutschland konnte bei Kindern mit akuter Otitis media zwischen Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) in einer Dosis von zweimal 25 mg/kg/d und Erythro-mycin-Estolat (INFECTOMYCIN) zwei-mal 20 mg/kg/d kein Unterschied hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit beobachtet werden. Beide Substanzen können daher in dieser patientenfreundlichen Dosis mit nur zweimal täglicher Applikation bei akuter Otitis media gegeben werden.

SCHOLZ, H. et al.
Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis.; 1998; 17: 470 - 478

Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie: Trovafloxacin versus Amoxicillin

Die Empfehlungen zur antibiotischen Behandlung einer ambulant erworbenen Pneumonie differieren zwischen einzelnen Ländern und Fachgesellschaften, in Abhängigkeit von den jeweils dominierenden Erregern und den regionalen Therapiegewohnheiten. So werden von der Amerikanischen Infektionsgesellschaft primär Makrolide bzw. neuere Fluorchinolone als Mittel der Wahl angegeben, während die britischen Vorschläge β -Laktam-Antibiotika in Kombination mit β -Laktamase-Inhibitoren favorisieren.

Trovafloxacin (TROVAN) ist ein Fluorchinolon, das gute antimikrobielle Wirksamkeit gegenüber allen relevanten Atemwegserregern aufweist.

In einer multizentrischen, randomisierten Studie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Trovafloxacin in einer Dosis von einmal 200 mg oral pro Tag gegen Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) in einer hohen Dosis von dreimal 1,0 g pro Tag, jeweils über sieben bis zehn Tage, verglichen. Einschlusskriterien waren klinische und radiologische Zeichen einer Pneumonie. Zur bakteriologischen Sicherung der Erreger wurden neben Blutkulturen Sputum bzw. respiratorische Sekrete mikrobiologisch untersucht. Antigen- bzw. serologische Tests erfassten neben Chlamydien und Mykoplasmen auch Legionellen. Verlaufsuntersuchungen erfolgten am Tag vier, zehn (Ende der Behandlung) und Tag 35 (Ende der Studie).

Primäre Endpunkte der Studie waren die klinischen und bakteriologischen Ergebnisse am Tag zehn.

Von 344 Patienten, die von 51 Zentren weltweit aufgenommen wurden, konnten 314 Patienten protokollgerecht behandelt und ausgewertet werden. Beide Gruppen (Trovafloxacin n = 153, Amoxicillin n = 161) waren nach demographischen, klinischen und radiologischen Kriterien gut miteinander vergleichbar. Insbesondere bestand kein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit bilateraler Infiltrationen bei Einschluss in die Studie.

Am Behandlungsende lag bei 93 % der mit Trovafloxacin und bei 89 % der mit Amoxicillin behandelten Patienten ein klinischer Erfolg vor. Am Ende der Studie (Tag 35) fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zu Gunsten der Trovafloxacin-Gruppe: Behandlungserfolg bei 91 % versus 81 %. Zu diesem Zeitpunkt fand sich bei 8 % der Trovafloxacin-Patienten und bei 16 % der Amoxicillin-Patienten ein Therapieversagen. Die häufigsten Erreger waren Pneumokokken, *H. influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydia pneumoniae*. Es er-

gab sich kein signifikanter Unterschied in der bakteriologischen Eradikationsrate zwischen beiden Therapiegruppen.

Bei allen Patienten mit Pneumonien durch Penicillin-resistente Pneumokokken konnte mit Trovafloxacin ein klinischer und bakteriologischer Erfolg erzielt werden, während bei zwei von sieben Patienten in der Amoxicillingruppe ein Therapieversagen mit Erregerpersistenz zu verzeichnen war.

Die Verträglichkeit beider Präparate war insgesamt gut. 17 % der Trovafloxacin- sowie 11 % der Amoxicillin-Patienten entwickelten unerwünschte Nebenwirkungen. Unter Trovafloxacin wurden Kopfschmerzen, Erbrechen und Schwindelgefühl, unter Amoxicillin Bauchschmerzen, Durchfall und Kopfschmerzen bevorzugt angegeben. Kein Unterschied fand sich in der Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer multizentrischen randomisierten Studie an etwa 300 erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie fand sich eine signifikante Überlegenheit von einmal 200 mg/d Trovafloxacin (TROVAN), einem neuen Fluorchinolon der Gruppe IV; s. ZCT 1998; 19: 27-28, im Vergleich zu hoch-dosiertem (dreimal 1,0 g/d) Amoxicillin (CLAMOXYL u. a.) hinsichtlich des Behandlungserfolges. Die Verträglichkeit beider Präparate war gut und unterschied sich nicht wesentlich. Einschränkend muß erwähnt werden, daß diese Studie an sehr vielen Zentren und nicht nach einem Doppelblind-Protokoll durchgeführt wurde.

TREMOLIERES, F. et al.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.; 1998; 17: 447-453

Azithromycin versus Cefaclor bei akuter Tonsillopharyngitis

Ziel der antibiotischen Behandlung einer akuten Tonsillopharyngitis durch beta-hämolysierende Streptokokken der Serogruppe A (A-Streptokokken) ist die Elimination der Erreger aus dem Gewebe und die Verhinderung immunologischer Folgekrankheiten (z. B. rheumatisches Fieber). Zahlreiche Antibiotika stehen hierfür zur Verfügung, unter denen Penicillin V (ISOCILLIN u. a.) Mittel der Wahl ist, da es bei guter Verträglichkeit kostengünstig ist. Als Nachteil gilt die erhöhte Rate von klinischen Rezidiven, bakteriologische Versageraten in bis zu 30 % sowie die ungünstige Pharmakokinetik, die eine Mehrfachgabe pro Tag verlangt. Auch sind Alternativen wegen einer möglichen Penicillinallergie notwendig.

In einer offenen, vergleichenden Studie wurde die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cefaclor (PANORAL) mit der von Azithromycin (ZITHROMAX) bei akuter Tonsillopharyngitis, hervorgerufen durch A-Streptokokken, bei Kindern zwischen

dem 1. und 12. Lebensjahr untersucht. Azithromycin hat den Vorteil, daß es aufgrund seiner langen Halbwertszeit und hohen Gewebespiegel nur über drei Tage jeweils einmal täglich verabreicht werden muß. Die Kinder wurden in zwei Gruppen randomisiert, wobei die Gruppe 1 Cefaclor in einer Dosierung von dreimal 10 mg/kg über zehn Tage und die Gruppe 2 Azithromycin einmal 10 mg/kg für drei Tage erhielt. Ein Einschlusskriterium war der kulturelle Nachweis von beta-hämolysierenden A-Streptokokken vor Therapiebeginn. Klinische und bakteriologische Untersuchungen der Kinder erfolgten am Tag 0, 3, 11 und 28. Bakteriologisches Versagen wurde definiert als Nachweis von A-Streptokokken an den Tagen 11 und 28. Insgesamt wurden 122 Kinder in die Studie aufgenommen. Der klinische Erfolg betrug in beiden Gruppen 82%, auch die Rezidivrate war mit vier von 48 Kindern jeweils identisch.

Ein Unterschied fand sich allerdings bei der bakteriologischen Bewertung der Kulturergebnisse. In der Azithromycingruppe ließen sich am Tag 28 bei 63 % der Kinder in den Abstrichen A-Streptokokken nachweisen, dies gelang nur bei 22 % der mit Cefaclor behandelten Patienten. Die meisten der Kinder in Gruppe 2, bei denen in den Folgekulturen die Ausgangserreger nachzuweisen waren, waren klinisch unauffällig. Die Verträglichkeit beider Antibiotika war gut, Nebenwirkungen betrafen überwiegend den Gastrointestinaltrakt.

Mögliche Erklärungen für die unzureichende Wirksamkeit von Azithromycin in der angegebenen Dosis sind (1) in einer möglicherweise höheren Resistenzrate der A-Streptokokken gegenüber diesem Antibiotikum und/oder (2) in einer unzureichenden Dosierung zu suchen. Eine andere Erklärung bezieht sich auf die hohe Carrierrate von A-Streptokokken vor Therapiebeginn. Es ist nicht auszuschließen, daß die akute Erkrankung durch andere, hochsensible Erreger trotz nachgewiesener A-Streptokokken ausgelöst wurde, womit die vergleichbare klinische Wirksamkeit beider Behandlungsgruppen zu vereinbaren wäre.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer offenen, randomisierten Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Azithromycin (ZITHROMAX) in einer Dosis von 10 mg/kg über drei Tage mit der von Cefaclor (PANORAL) 30 mg/kg über 10 Tage bei Kindern mit akuter Tonsillopharyngitis durch A-Streptokokken verglichen. In der Azithromycingruppe war die bakteriologische Eliminationsrate signifikant geringer, was möglicherweise auf eine unzureichende Dosis des Antibiotikums zurückgeführt werden muß.

CREMER, J. et al.
Eur. J. Clin. Microb. Inf. Dis. 1998; 17: 235 - 239

Azithromycin versus Placebo bei Sinusitis maxillaris

Die antibiotische Therapie der klinisch diagnostizierten Sinusitis maxillaris ist durchaus umstritten, zumal sehr häufig eine viral bedingte Rhinitis mit klinischen Symptomen einer Nasennebenhöhlenbeteiligung einhergehen kann. In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Multizenterstudie wurde diese Fragestellung bei 169 Patienten mit den klinischen Symptomen einer maxillären Sinusitis, aber ohne radiologisch nachgewiesener Beteiligung der Nasennebenhöhlen, analysiert. Eine Gruppe von 87 Patienten erhielt einmal täglich 500 mg Azithromycin (ZITHROMAX) über drei Tage, während die übrigen 82 Patienten ein Placebo über drei Tage erhielten. Zu Beginn der Therapie wurden der Umfang der purulenten Nasensekretion, die Schmerzhaftigkeit der Oberkieferhöhlen, die nasale Obstruktion, das Krankheitsgefühl und die eingeschränkte Niesfähigkeit registriert und nach vier, elf und 25 Tagen erneut geprüft. Sämtliche Patienten erhielten die übliche radiologische Untersuchung der Nasennebenhöhlen vor Beginn der Therapie. Elf Tage nach Beginn der Behandlung waren 58 % der Patienten in der Azithromycin-Gruppe geheilt, hingegen nur 31 % in der Placebo-Gruppe. Nach 25 Tagen lauteten die entsprechenden Zahlen 70 % versus 67%. Wurden Heilung und Besserung zusammengefaßt, so lagen die Zahlen mit 90 % für die Antibiotika-Gruppe und 88 % für die Placebo-Gruppe nach 25 Tagen sehr eng beieinander. 27 % der Azithromycin-behandelten Patienten klagten über Unverträglichkeitsreaktionen (vorwiegend gastro-intestinal), während in der Placebo-Gruppe erstaunlicherweise 18 % über Nebenwirkungen berichteten (vorwiegend Diarrhöen). Sämtliche Unverträglichkeitsreaktionen waren von milder bis mäßiger Natur, mit Ausnahme einer schwereren Nebenwirkungsreaktion unter Azithromycin. Kein Patient brach die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab.

Bei einem Vergleich der in dieser Studie erhobenen Befunde mit einer früheren Studie bei Patienten mit gesicherter purulenter maxillärer Sinusitis fiel den Autoren die deutlich höhere Beschwerdesymptomatik der mit Empyem einhergehenden Sinusitis auf.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Wie schon in anderen Studien, z. B. aus den Niederlanden, beschrieben wurde, kann bei einer milde verlaufenden Sinusitis maxillaris durchaus auf eine Antibiotikatherapie verzichtet werden. Bei mittelschwerer bis schwerer Sinusitis mit den entsprechenden stärker ausgeprägten Symptomen und Befunden, kann die antibiotische Therapie allerdings zu einem schnelleren Heilungs- bzw. Besserungsverlauf beitragen.

HAYE, R. et al.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1998; 17: 309-12

Levofloxacin versus Cefaclor in der Behandlung einer Exazerbation der chronischen Bronchitis

Die antibiotische Therapie der Exazerbation der chronischen mukopurulenten Bronchitis ist durchaus noch ein kontroverses Thema. Allerdings setzt sich in den letzten Jahren zunehmend die Auffassung durch, daß zumindest die mittelschwere bis schwere Form der chronischen mukopurulenten Bronchitis und deren Exazerbation von einer Antibiotikatherapie profitiert. Neuere Fluorchinolone, wie z. B. Levofloxacin (TAVANIC), sind wegen ihrer verbesserten Aktivität gegen Pneumokokken und auch wegen der Möglichkeit zur täglichen Einmaldosis interessante Substanzen zur Behandlung dieser sehr häufigen Infektionserkrankung im ambulanten Bereich. In einer prospektiven multizentrischen randomisierten Studie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer einmal täglichen Dosis von 500 mg Levofloxacin über fünf bis sieben Tage verglichen mit einer Cefaclor (PANORAL)-Behandlung über sieben bis zehn Tage in einer Dosis von 250 mg viermal täglich. Insgesamt 373 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und auch bezüglich der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit analysiert. Das mittlere Lebensalter der Patienten war 61 Jahre und die Hälfte der Patienten litten an beträchtlichen Grunderkrankungen. Die klinische Wirksamkeit bei den abschließend zu bewertenden 154 Patienten in der Levofloxacin-Gruppe und 155 Patienten in der Cefaclor-Gruppe betrug jeweils 92 %. Dominierende Erreger waren *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und *Staphylococcus aureus* in beiden Gruppen. Insgesamt 192 Patienten konnten bezüglich der mikrobiologischen Effektivität abschließend beurteilt werden. Diese unterschiedlich mit 94 % für Levofloxacin und 87 % für Cefaclor nicht signifikant. Unterschiedliche Eradikationsraten wurden lediglich bei *Haemophilus influenzae* mit 100 % für Levofloxacin versus 71 % für Cefaclor registriert. Medikamenten induzierte Unverträglichkeitsreaktionen wurden in 7 % unter Levofloxacin und 5 % unter Cefaclor festgestellt, wobei gastrointestinale Reaktionen führend waren.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser umfangreichen prospektiven Studie konnten bei Patienten mit einer Exazerbation der chronischen Bronchitis mit einer einmal täglichen Levofloxacin (TAVANIC)-Therapie die gleichen klinischen wie bakteriologischen Ergebnisse erzielt werden, wie mit einer dreimal täglichen Cefaclor (PANORAL)-Behandlung. Insbesondere die Compliancefördernde einmal tägliche Einnahme des Fluorchinolons und die kürzere Dauer der Therapie werden als therapeutischer Fortschritt bewertet.

HABIB, M.P. et al.
Inf. Dis. Clin. Prac. 1998; 7: 101-09

Kongreßbericht

ICAAC San Diego, USA

Vom 24.-27. September 1998 fand die 38. Interscience-Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) in San Diego, Kalifornien, statt. Diese weltweit größte Konferenz zur Infektionsdiagnostik und -therapie wurde wiederum von etwa 12000 Teilnehmern besucht. Im Mittelpunkt der Vorträge und Diskussionen standen moderne pharmakodynamische Erkenntnisse zur Wirkung von Antiinfektiva, die zunehmende antimikrobielle Resistenz und deren Mechanismen sowie neue Antibiotika und Probleme der HIV-Therapie.

Die optimalen Kombinationspartner von Fluorchinolonen bei lebensbedrohlichen Infektionen durch gramnegative Bakterien, werden kontrovers diskutiert. In einer pharmakodynamischen Studie in einem Mausmodell der experimentellen Pneumonie wurden von einer Pariser Arbeitsgruppe die Kombinationen von Levofloxacin (TAVANIC) mit Imipenem (ZIENAM) oder Amikacin (BIKLIN) hinsichtlich ihrer Aktivität gegen *Acinetobacter baumannii* untersucht. Neutropenische Mäuse wurden intratracheal infiziert mit 107 A. baumannii, anschließend erfolgte die Behandlung mit Levo-floxacin allein oder in Kombination mit Imipenem oder Amikacin. Die Experimente wurden mit zwei unterschiedlich sensiblen Stämmen gegen die eingesetzten Substanzen vorgenommen. Es zeigte sich, daß die Kombinationen von Levofloxacin mit den beiden anderen Antibiotika nicht günstiger abschnitten, als die alleinige Gabe von Levo-floxacin. Es konnten in diesem Modell allerdings die schon bekannten pharmakodynamischen Auffassungen bestätigt werden, daß der Quotient aus AUC („Fläche unter der Kurve“) zu MHK (minimale Hemmkonzentration) die Wirksamkeit von Fluorchinolonen am besten beschreibt.

Eine der häufigsten Unverträglichkeitsreaktionen während einer Behandlung mit Trovafloxacin (TROVAN) stellt Benommenheit (dizziness, lightheadedness) dar. In einer aufwendigen Vergleichsstudie an 169 jungen Frauen im Alter zwischen 18-35 Jahren wurde in einer prospektiven Doppelblind- und Überkreuzuntersuchung in New York die optimale Applikationsweise zur besseren Verträglichkeit dieses neuen Fluorchinolons analysiert. Die drei Behandlungen bestanden entweder aus der Einnahme im nüchternen Zustand, nach dem Essen oder zum Schlafen. 200 mg Trovafloxacin wurden entweder abends um 23.00 Uhr gegeben, am nächsten Morgen nüchtern um 7.00 Uhr oder um 9.20 Uhr nach einem Frühstück. Die Ergebnisse erbrachten eine deutliche Verminderung der Unverträglichkeitsreaktion Benommenheit („dizziness, lightheadedness“) nach der Einnahme der Substanz postprandial bzw. zur Nacht. Am güns-

tigsten erwies sich die Gabe von Trovafloxacin unmittelbar vor dem Schlafen; Schlafstörungen wurden bei diesen jungen Probandinnen nicht beobachtet.

Eine erfahrene Arbeitsgruppe aus dem Anderson-Cancer-Center in Houston (Texas) untersuchte die Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin (CIPROBAY) bei Tumorpatienten mit einer im Rahmen der Chemotherapie entstandenen Mukositis. Bei 15 erwachsenen Tumorpatienten wurde die Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin nach der Einnahme einer einmaligen 500 mg Dosis untersucht. Es zeigte sich eine signifikant reduzierte Bioverfügbarkeit dieses Fluorchinolons bei diesen Patienten; nach Abklingen der Mukositis kam es zu einem signifikanten Anstieg um 43 % sowohl der Bioverfügbarkeit, als auch der maximalen Serumkonzentrationen. Die Autoren weisen auf die Konsequenzen dieser Bioverfügbarkeitseinschränkung bei Tumorpatienten mit einer Mukositis im Rahmen einer Infektionsprophylaxe mit Fluorchinolonen hin.

Mehrere Gruppen aus Virginia (USA) berichteten über vielversprechende Ergebnisse bei der Influenza-Prophylaxe und Therapie mit einem neuen selektiven Inhibitor, der Influenza A und B Virus-Neuraminidase (Zanamivir, noch nicht im Handel). Jeweils 15 Freiwillige wurden mit einem Influenza A/Texas/N1-Stamm infiziert und randomisiert entweder mit Kochsalz oder Zanamivir intravenös in einer Dosis von 600 mg zweimal täglich über fünf Tage behandelt. Neben der deutlichen Schutzwirkung hinsichtlich der klinischen Symptome wie Fieber und Myalgien sowie Rhinitis, wurden auch andere Parameter wie die Sekretion von IL6 und TNF (signifikant durch den Neuraminidase-Hemmer beeinflusst). Weitere klinische Studien bei größeren Patientenzahlen müssen den Stellenwert dieses neuen präventiven bzw. therapeutischen Prinzips klären.

Eigenrecherche

Chronische Hepatitis

Medikamentöse Behandlung der chronischen Hepatitis C

Die chronische Infektion mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) führt bei einem hohen Prozentsatz der Erkrankten in einem Zeitraum von über 20 Jahren zur Entwicklung einer Leberzirrhose. Gleichzeitig steigt bei Hepatitis C-Patienten die Rate der primären Leberzellkarzinome. Eine Behandlung der chronischen Infektion mit Interferon alpha (INTRON-A) vermag bei einem Teil der Patienten zu einer Besserung virologischer, laborchemischer und auch histopathologischer Parameter führen. Allerdings ist dieser Effekt nicht immer anhaltend, sodaß alternative Behandlungskonzepte gesucht werden.

In einer multizentrischen Doppelblindstudie wurde der Effekt von Interferon alpha-2b mit und ohne Ribavirin (VIRAZOLE, in Deutschland nicht im Handel) bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C-Infektion geprüft. Eingeschlossen wurden Patienten mit persistierender Erhöhung der Transaminasen im Serum über mindestens sechs Monate, Nachweis von Serumantikörpern bzw. viraler RNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) gegen Hepatitis C-Viren und histologisch gesicherter chronischer Leberzellentzündung. Die Therapie bestand aus der Gabe von Interferon alpha-2b über 24 Wochen in einer Dosis von dreimal 3 Millionen Einheiten pro Woche subkutan mit oder ohne Ribavirin zweimal 500 mg pro Tag (zweimal 600 mg/d bei einem Körpergewicht über 75 kg) über den gleichen Zeitraum. Klinische und laborchemische Kontrollen erfolgten monatlich unter der medikamentösen Behandlung bis einschließlich 24 Wochen nach Therapieende. Der primäre Endpunkt der Studie war definiert als „anhaltender virologischer Erfolg“, das heißt fehlender Nachweis von HCV-RNA mittels PCR am Ende der Behandlung (Woche 24) und am Ende der Nachbeobachtung (Woche 48). Leberpunktionen erfolgten innerhalb von zwölf Monaten vor Einschluß in die Studie und am Ende der Therapie (Woche 24).

Von insgesamt 100 Patienten, die eingeschlossen wurden, beendeten 90 die Studie. Beide Gruppen waren hinsichtlich Alter, Geschlecht, Verteilung einzelner Virusgenotypen und Schweregrad histologischer Veränderungen in der Leber gut miteinander vergleichbar.

Bei drei Patienten der Interferon/Placebo-Gruppe erfolgte ein Therapieabbruch (intravenöser Drogenabusus: 1, Depression: 2), bei weiteren drei war eine Dosisreduktion wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen notwendig. Sieben Patienten unter der Kombinationstherapie beendeten die Studie nicht: drei stellten sich nicht mehr vor, bei vier Patienten traten Nebenwirkungen auf (Anämie, Depression). Signifikant häufiger erfolgte in der Gruppe mit Interferon/Ribavirin ein Therapieabbruch bzw. eine Dosisreduktion.

In der Kombinationsgruppe konnte bei 18 der 50 Patienten (36%) ein anhaltender virologischer Erfolg festgestellt werden, hingegen nur bei neun der 50 Patienten unter Interferon allein (18%). Dieser Unterschied war signifikant (Woche 48: $p < 0,03$). Entscheidend für den Therapieerfolg war die Höhe der Virus-RNA-Titer zu Beginn der Behandlung. Deutlich mehr Patienten mit RNA-Titern $> 3 \times 10^6$ Genom-Äquivalente/ml Blut zeigten den gewünschten Therapieerfolg unter der Kombination als unter der Monotherapie. Bei Titerwerten unter 3×10^6 Genom-Äquivalenten/ml Blut fand sich zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied mehr. In der Leberhistologie zeigte sich in beiden Gruppen eine Besserung.

Die Kombination der beiden Medikamente führte zum Auftreten von deutlich mehr unerwünschten Wirkungen, von denen besonders Schwäche und Übelkeit hervortraten. Patienten mit Ribavirin entwickelten auffallend häufig eine Anämie.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer Doppelblindstudie wurde der virologische Erfolg bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C unter Interferon alpha-2b (INTRON-A) allein oder in Kombination mit Ribavirin (VIRAZOLE) über 24 Wochen untersucht. Die Kombination führte signifikant häufiger zum Verschwinden von Hepatitis C-RNA aus dem Blut der Patienten. Besonders profitierten die Patienten von der im Vergleich zur Monotherapie schlechteren, aber verträglichen Kombinationsbehandlung, bei denen vor Behandlung hohe RNA-Titer im Serum vorlagen.

REICHARD, O. et al.
The Lancet 1998; 351:83-87

ANMERKUNG DER REDAKTION: Das seit den siebziger Jahren bekannte Nukleosid-Analogen Ribavirin ist zur Zeit in Deutschland nur zur Aerosoltherapie bei RS-Virus-Infektionen verfügbar (s. ZCT 1993; 14: 20). Bleibt abzuwarten, ob es demnächst auch zur oralen Therapie der Hepatitis C angeboten wird.

Lamivudin bei chronischer Hepatitis B

Die Zahl der Hepatitis-B-Virus (HBV)-positiven Menschen wird weltweit auf etwa 300 Millionen geschätzt. Dreiviertel dieser Patienten lebt in Asien. Die Ergebnisse einer Doppelblindstudie an verschiedenen asiatischen Zentren zeigen, daß Lamivudin (EPIVIR), in einer täglichen Dosis von 25 oder 100 mg einen günstigen Effekt auf den Verlauf einer chronischen Hepatitis B hat. Die Studie war Placebo-kontrolliert und wurde bei insgesamt 358 chinesischen Patienten durchgeführt. Es wurden vor und nach der ein Jahr lang dauernden Behandlung Biopsien der Leber gewonnen und histologisch ausgewertet. Die Zeichen der entzündlichen Veränderungen und die Hinweise auf eine fibrotische Umwandlung der Leber waren bei den Patienten in den Lamivudin-Gruppen signifikant geringer. Die Laborwerte (Transaminasen) besserten sich unter der Gabe des Virustatikums ebenfalls deutlich. Die höhere Dosierung brachte insgesamt günstigere Resultate als die niedrigere Dosis.

Die Verträglichkeit des Medikaments war offenbar gut. Übelkeit und Erbrechen wurden jedoch unter Gabe des Nukleosids bei 3 bzw. 8 % der Patienten beobachtet (25 mg bzw. 100 mg), während solche Symptome in der Placebogruppe nur bei 1 % der Patienten auftraten. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen konnten nicht mit der Medikation in einen kausalen Zusammenhang gebracht werden.¹

Trotz des bemerkenswerten Erfolgs der Lamivudin-Therapie ist diese Studie in manchen Punkten kritikwürdig.² Problematisch erscheint zum Beispiel die Tatsache, daß es offenbar nicht gelingt, die Erreger durch diese Chemotherapie vollständig zu beseitigen. Die Menge an HBV-DNA war nach Beendigung der Therapie unverändert. Es ist unklar, wie die Krankheit nach dem Ende der Behandlung weiter verläuft – es wurden keine Kontrolluntersuchungen im zeitlichen Abstand nach Abschluß der Therapie durchgeführt. Schließlich gibt es eine weitere wichtige offene Frage: Wie verhält sich der Behandlungserfolg im Vergleich zu einer Therapie mit Interferon alpha (ROFERON u. a.) – dem einzigen bisher zugelassenen Therapeutikum bei chronischer Hepatitis. Ohne den direkten Vergleich der beiden Arzneimittel im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie läßt sich die Frage nach möglichen Unterschieden nicht beantworten.

ZUSAMMENFASSUNG: Mit Lamivudin (EPIVIR) konnten günstige Effekte auf den Verlauf der chronischen Hepatitis B erzielt werden. Unklar bleibt, ob die positiven Effekte auch nach Absetzen des Medikaments erhalten bleiben und wie die therapeutischen Möglichkeiten im direkten Vergleich mit Interferon alpha (ROFERON u. a.) zu bewerten sind.

¹⁾ LAI, C. L. et al.
N. Engl. J. Med. 1998; 339: 61-68

²⁾ OMATA, M.
N. Engl. J. Med. 1998; 339: 114-115

Vakzination

Impfstoffe gegen Typhus abdominalis: eine Metaanalyse

Typhus abdominalis ist eine häufige Infektionskrankheit in den Entwicklungsländern. Die WHO geht von 33 Millionen Erkrankten pro Jahr aus, von denen 500.000 versterben. In Deutschland entwickelt sich die Erkrankung überwiegend bei Touristen nach Aufhalten in endemischen Ländern.

In einer Metaanalyse wurden die Effektivität und Verträglichkeit von Typhus-Impfstoffen untersucht, wobei ausschließlich kontrollierte Studien ausgewertet wurden. Impfstoffe waren (1) inaktivierter Impfstoff von Vollbakterien (nicht im Handel), (2) attenuierter Lebendimpfstoff Ty21a (zum Beispiel TYPHORAL) sowie (3) gereinigter VI-Kapselpolysaccharidimpfstoff (TYPHIM).

Die Effektivität wurde als Prävention der Indexerkrankung über 2,5 bis 3 Jahre beschrieben, definiert als Inzidenz bzw. Inzidenz-Verhältnis (zwischen Interventions- und Kontrollarm).

Die kumulative 3-Jahres-Effektivitätsrate betrug mit dem Impfstoff 1 (Vollbakterium) 73 % bei einer zweimaligen Impfung, 51 %

Protektion mit dem Impfstoff 2 (attenuierter Lebendimpfstoff) nach dreimaliger Gabe und 55 % Effektivität mit dem parenteralen VI-Impfstoff nach einmaliger Gabe.

Mit den Impfstoffen 1 und 2 nahm die Protektion bei nur einmaliger Dosis ab. Impfstoff 1 gab bei einmaliger Gabe nur noch für zwei Jahre Impfschutz, Impfstoff 2 nach zweimaliger Gabe ebenfalls nur für zwei Jahre. Der Impfschutz nach VI-Immunisierung betrug 2 Jahre.

Unterschiede gab es hinsichtlich der Verträglichkeit. Fieber trat bei 15,7 % der mit Impfstoff 1 immunisierten auf, bei 2 % nach Impfstoff 2 und bei 1,1 % nach Impfstoff 3. Die ungünstigere Verträglichkeit der Vollbakterium-Vakzine zeigte sich daran, daß 10 % der Geimpften Fehltag in Beruf/Schule aufwiesen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer Metaanalyse zeigte sich, daß der Typhus-Impfstoff mit Vollbakterien (nicht im Handel) zwar den höchsten Impfschutz aufwies, aber auch am schlechtesten verträglich war. Weitgehend vergleichbar hinsichtlich Effektivität und Verträglichkeit waren der attenuierte Lebendimpfstoff (z. B. TYPHORAL) und der parenterale VI-Impfstoff (TYPHIM). Letzterer scheint sich aufgrund seiner guten Verträglichkeit besonders für Kurzzeit-Touristen in Endemiegebieten anzubieten.

ENGELS, E. et al.
Brit. Med. J. 1998; 316: 110 - 116

Hohe Vakzinationsraten gegen Influenza und Pneumokokken in den USA

Im Jahre 1996 waren Influenza-Infektionen und Pneumonien die fünft-häufigste Todesursache bei Personen über 65 Jahre in den USA. Im Jahre 1991 entwickelte die zentrale Gesundheitsbehörde der USA (CDC) Zielvorstellungen für das Jahr 2000, die Vakzinationsraten gegen Influenza und Pneumokokken bei mehr als 60 % der Amerikaner mit einem Lebensalter von 65 und älter anstrebten. Eine Analyse dieser Ziele für das Jahr 1997 kam zu folgenden Ergebnissen: Im Mittel waren 65 % der angestrebten Personengruppe schon im Jahre 1997 gegen Influenza geimpft. Bei der Pneumokokken-Impfung lag diese Rate mit 45 % allerdings noch um 15 % unter dem vorgegebenen Ziel für das Jahr 2000. Insbesondere in der Altersgruppe der über 75jährigen Personen war mit einer Influenza-Vakzinationsrate von 69 % ein erfreuliches Ergebnis zu registrieren. Auch die Pneumokokken-Impfung war bei dieser Altersgruppe mit 51 % deutlich günstiger als die 42 % bei der Altersgruppe zwischen 65 bis 74 Jahren. Wesentliche Geschlechtsunterschiede konnten bei den Impfraten nicht gefunden werden; Personen mit einem höheren Ausbildungsgrad hatten durchweg höhere Vakzinationsraten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Influenza-Vakzinationsraten, die für das Jahr 2000 mit 60 % aller älteren nord-amerikanischen Personen angestrebt worden war, wird schon im Jahre 1997 deutlich übertroffen. Ungünstiger ist die Situation bei der Pneumokokken-Vakzination, wobei jedoch auf der Basis der jährlichen Steigerungsraten bis zum Jahre 2000 die Zielvorstellung von 60 % sehr wahrscheinlich erreicht wird.

MMWR 1998; 47: 797-802

ANMERKUNG DER REDAKTION: Die entsprechenden deutschen Zahlen bezüglich der Influenza- und Pneumokokken-Vakzinationen liegen deutlich unter den nordamerikanischen Erhebungen. Es ist auch in Deutschland dringend angebracht, die unbegründete Zurückhaltung gegenüber diesen beiden wichtigen Impfungen im höheren Erwachsenenalter abzubauen.

Protease-Inhibitoren beeinflussen Fettstoffwechsel

Ein optimales Chemotherapeutikum zeichnet sich vor allem durch eine hohe Selektivität aus: Die Substanz soll Erreger möglichst effektiv hemmen, Strukturen und Funktionen des menschlichen Organismus sollen aber nicht beeinflusst werden. Protease-Inhibitoren, wie z. B. Indinavir (CRIVIVAN), scheinen diese Forderung auf den ersten Blick zu erfüllen: Sie hemmen ein HIV-spezifisches Enzym (Protease), das nur in HIV-infizierten Zellen vorkommt. Auf die Proteasen des menschlichen Organismus sollten diese Medikamente keine Wirkung ausüben, da sie andere Aminosäure-Sequenzen spalten.

Mit zunehmender Anwendung dieser modernen Medikamente häufen sich Meldungen über Veränderungen im Lipidstoffwechsel der behandelten Patienten. Eine Anreicherung von abdominalem Fettgewebe bei Patienten mit Indinavirtherapie hat zu der (inoffiziellen) Bezeichnung „Crixbelly“ geführt, doch findet man ähnliche Veränderungen auch nach Gabe der anderen Präparate dieser Gruppe [zum Beispiel Saquinavir (INVIRASE, FORTOVASE) oder Ritonavir (NORVIR)]. Wegen der Zunahme des Fettgewebes im Nackenbereich wird gelegentlich auch die Bezeichnung „buffalo hump“ benutzt, um die charakteristische Umverteilung des Fettgewebes zu beschreiben.^{1,2,3}

Veränderungen im Lipidstoffwechsel durch Proteaseinhibitoren sind häufiger als zunächst angenommen: Es wird geschätzt, daß die Veränderungen mindestens bei jedem 2. Patienten auftreten. Die Symptome der Hyperlipidämie und Anreicherung von abdominalem Fett sind mit einer peripheren Lipodystrophie assoziiert. In einer Studie wurden veränderte Laborwerte, wie erhöhte Triglyceride im Plasma, ebenso wie erhöhtes Cholesterin oder Insulin, bei etwa zwei Drit-

tel der Patienten gemessen. Es handelte sich um eine Gruppe von HIV-positiven Patienten, die im Mittel etwa 10 Monate mit Proteaseinhibitoren behandelt worden waren. Die metabolischen Störungen führten bei einigen Patienten offenbar sogar zu einer klinisch manifesten koronaren Herzkrankheit.^{4,5}

In Zellkulturexperimenten wurde die Differenzierung von Adipozyten durch Protease-Inhibitoren beschleunigt: Die Zellen lagerten Fett ein. Dabei war Ritonavir offenbar etwas aktiver als die anderen Substanzen.⁶

Wie lassen sich die beobachteten Wirkungen erklären? Eine endgültige Antwort auf diese Frage ist zur Zeit noch nicht möglich, aber eine Hypothese von Kollegen aus Australien ist in diesem Zusammenhang von großem Interesse.⁷ Es besteht eine etwa 60%ige Homologie in einer kurzen Aminosäuresequenz der viralen Protease (Position 19 bis 30) und den biologisch aktiven Bereichen in zwei Proteinen, die für den Stoffwechsel im menschlichen Organismus von Bedeutung sind: erstens dem LRP (low density lipoprotein-receptor-related protein) und zweitens dem C-terminalen Ende des zytoplasmatischen Bindeproteins für Vitamin A-Säure (CRABP-1). Als primäres Ereignis in einer Reihe von Wirkungen auf den Fettstoffwechsel wird die Hemmung der Umwandlung von Retinsäure in cis-9-Retinsäure angesehen. Diese Umwandlung wird durch Cytochrom P450 3A katalysiert. Bekanntlich stellen alle Proteaseinhibitoren potente Hemmstoffe dieses Cytochroms dar. Es sind auch andere Veränderungen im Retinsäure-Metabolismus postuliert worden.⁷

Die Hypothese wird unterstützt durch die klinische Beobachtung, daß durch Proteaseinhibitoren unerwünschte Wirkungen hervorgerufen werden, die auch durch Gabe von Retinoiden, wie Isotretinoin (ROACUTAN), verursacht werden können. Da-zu zählen Symptome einer Dermatitis, trockene Lippen, Haarausfall, Nagelveränderungen und andere. So haben zum Beispiel Kollegen aus Frankreich über 42 Patienten berichtet, die unter der Behandlung mit Indinavir Paronychien entwickelten. Bei einigen Patienten, bei denen der Proteaseinhibitor abgesetzt werden mußte, waren die Nagelveränderungen innerhalb einiger Wochen reversibel.⁸

FOLGERUNG DER AUTOREN: Indinavir (CRIXIVAN) und andere Proteaseinhibitoren führen zu einer Hyperlipidämie und einer charakteristischen Fettumverteilung (Anreicherung im Abdomen und Nacken, Abbau in der Peripherie). Die Hyperlipidämie war in Einzelfällen mit den Symptomen einer koronaren Herzkrankheit assoziiert. Die Veränderungen könnten biochemisch durch Beeinflussung körpereigener Proteine erklärt werden. Über eine Hemmung des Cytochrom P450 3A ist auch eine Beeinflussung des Retinoidstoffwechsels möglich. Verschiedene unerwünschte Wir-

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36 a, 14050 Berlin

kungen während einer Therapie mit Proteaseinhibitoren zeigen Ähnlichkeiten mit den Wirkungen einer Retinoidtherapie.

- 1) MILLER, K.D. et al. · Lancet 1998; 351:871-875
- 2) NN · Lancet 1998; 351:847-848
- 3) WURTZ, R. · Lancet 1998; 351:1735-1736
- 4) HENRY, K. et al. · Lancet 1998; 351:1328
- 5) BEHRENS, G. et al. · Lancet 1998; 351:1958-1960
- 6) GAGNON A et al. · Lancet 1998; 352:1032
- 7) CARR, A. · Lancet 1998; 351:1881-1882
- 8) BOUSCARAT, F. et al.
N. Engl. J. Med. 1998; 338:1776-1777

Therapie der Hyperlipidämie nach Protease-Inhibitoren

Die Behandlung der Hyperlipidämie durch Protease-Inhibitoren ist problematisch. Die heute übliche antiretrovirale Therapie besteht aus einer Kombination mehrerer Chemotherapeutika (z.B. Nukleoside und Protease-Inhibitoren) und zusätzlich werden die meisten HIV-Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit diversen Medikamenten zur Prophylaxe opportunistischer Infektionen behandelt. Bekanntlich besitzen all diese Medikamente eigene unerwünschte Wirkungen und Risiken, und zahlreiche mögliche Arzneimittel-Interaktionen sind ein erhebliches Problem bei dieser Therapie.

Angesichts dieser Situation wird man die Indikation zur medikamentösen Therapie der durch Protease-Inhibitoren induzierten

Hyperlipidämien besonders sorgfältig abwägen müssen. Kollegen aus den USA berichten über erste Erfahrungen bei 133 Patienten mit solchen Hyperlipidämien. Danach waren diätetische Maßnahmen kaum erfolgreich - die Patienten wurden deshalb überwiegend mit Gemfibrozil (GEVILON) und Atorvastatin (SORTIS) behandelt. Die Lipidkonzentrationen gingen unter dieser Behandlung deutlich zurück (Cholesterolum 30% und Triglyceride um 60%).

Es ist davor gewarnt worden, daß es in der Kombination von Gemfibrozil mit einem Medikament aus der Gruppe der Statine zu einem erhöhten Risiko für Myopathien kommen könnte. Auch hinsichtlich der Kombination von Statinen mit Arzneimitteln, die zu einer Hemmung der hepatischen Monoxygenasen führen, bestehen Bedenken. Unter den in diesem „Research Letter“ beschriebenen Patienten wurden jedoch keine Hinweise auf Myopathien oder hepatotoxische Effekte gesehen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Gabe von Gemfibrozil (GEVILON) und Atorvastatin (SORTIS) ist zur Therapie einer durch Protease-Inhibitoren induzierten Hyperlipidämie geeignet. Die vorläufigen, bisher vorliegenden Erfahrungen sind jedoch noch sehr begrenzt. Bis weitere Erkenntnisse vorliegen, sollte eine derartige Behandlung nur unter sorgfältiger Kontrolle erfolgen.

HENRY, K. et al.
Lancet 1998; 352:1031-1032

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

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

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

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen DM 54,- für Studenten und Abonnenten aus den neuen Beitrittsländern DM 40,- (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern DM 108,-;

Kündigung der Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

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

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

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