

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

November/Dezember 1999 – 20. Jahrg.

## Übersicht

### Therapie der Legionärerkrankung

Die Familie der Legionellaceae umfaßt 40 unterschiedliche Spezies, von denen jedoch weniger als die Hälfte eine Infektion beim Menschen verursachen können. Die häufigste humanpathogene Legionellen-Spezies ist *L. pneumophila*, von der bisher 14 Serogruppen bekannt sind. *L. pneumophila* ist verantwortlich für 90% der Legionelleninfektionen, darunter insbesondere die Serogruppe 1 (bis zu 80%). Andere wichtige Legionellen-Spezies sind *L. micdadei*, *L. bozemanii*, *L. dumoffii* und *L. longbeachae*. Die bei weitem führende klinische Manifestation einer Legionellen-Infektion ist die Lungenentzündung, allerdings ist *L. pneumophila* auch bei Endokarditiden, Myokarditiden und Infektionen im Rahmen der Hämodialyse nachgewiesen worden.

Seit der erstmaligen Manifestation der Legionärspneumonie im Rahmen eines epidemischen Ausbruches in Philadelphia im Jahre 1976 wurden Erythromycin (ERYCINUM u. a.) oder Tetracykline [Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.)] als die wirksamsten Antibiotika in einer retrospektiven Analyse empfohlen. Unter der Behandlung mit Erythromycin war die Letalität um 50% niedriger im Vergleich zu der Therapie mit Betalaktam-Antibiotika.

### Wirksamkeitsbeurteilung von Antibiotika<sup>1</sup>

Legionellen-Pneumonien sind relativ selten, so daß prospektive kontrollierte Behandlungsstudien mit unterschiedlichen Antibiotika nicht durchgeführt wurden und auch in Zukunft nicht zu erwarten sind. Die Beurteilung der optimalen Behandlung muß sich daher an den folgenden vier Methoden zur Evaluation der Substanzwirksamkeit gegenüber Legionellen orientieren.

1. Eine in vitro-Empfindlichkeitstestung kann nur auf bestimmten Nährböden (BYE, BCYE) erfolgen. Zahlreiche antimikrobielle Substanzen, einschließlich Betalaktam-Antibiotika, sind in vitro hoch aktiv. Allerdings muß dabei berücksichtigt werden, daß Legionellen sich intrazellulär vermehren und daher von den vorwiegend

extrazellulär sich verteilenden Betalaktam-Antibiotika nicht erreicht bzw. beeinflusst werden können.

2. Alternativ werden Legionellen in unterschiedlichen Zelllinien angezüchtet und in diesen Kulturen kann die intrazelluläre Aktivität von Antibiotika analysiert werden. Derartige Zellen umfassen Meerschweinchen-Alveolarmakrophagen, menschliche Monozyten oder Makrophagen sowie HeLa und HL-60 Zellen. Die Ergebnisse aus diesen Studien korrelierten weitgehend mit denen aus Tierexperimenten.

3. Die dritte Testmethode bezieht sich auf Tiermodelle wie z. B. die invasive Legionellen-Pneumonie bei Meerschweinchen. Die aus diesen Experimenten gewonnenen Ergebnisse ließen sich weitgehend auf die beim Menschen gewonnenen Daten übertragen.

4. Die Analyse der klinischen Studienergebnisse ist recht unbefriedigend, da sie zumeist nur auf Einzelberichten über schwerverlaufende Legionellen-Pneumonien beruhen. Insbesondere fehlen Daten von eher milde bis mittelschwer verlaufenden ambulant erworbenen Legionellen-Pneumonien, die zumeist nicht frühzeitig genug diagnostiziert werden können. – Die nachfolgende Aktivitätsanalyse der unterschiedlichen Antibiotika-Klassen beruht auf den zuvor beschriebenen vier Beurteilungsmethoden.

### Makrolid-Antibiotika

In der Gruppe der Makrolide sind die meisten therapeutischen Erfahrungen mit Erythromycin gesammelt worden. Die in vitro-Testungen im extrazellulären System ergaben allerdings eine geringere Aktivität von Erythromycin im Vergleich zu Clarithromycin (KLACID), Azithromycin (ZITHROMAX) sowie Roxithromycin

## Inhalt

6'99

Übersicht – Therapie der Legionärskrankheit	Seite 41–42
Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (30) – Akute Cholezystitis	Seite 43
Neueinführung – Zanamivir	Seite 43–45
Kongreßbericht – 36. ICAAC	Seite 44–45
Kunststoffinfektionen – Suppressionstherapie bei Protheseninfektionen? – Antibiotika-impregnierter Katheter	Seite 45
Therapie der Wahl – Ambulante Endokarditistherapie – Azithromycin - Einmaldosis bei atypischer Pneumonie	Seite 46
Immuntherapie – Immunglobuline beim Toxic-Shock-Syndrom – Humaner Antikörper bei Meningokokken-Sepsis unwirksam	Seite 46–47
Pharmapolitik – Rücknahme von Grepafloxacin	Seite 47
Nebenwirkungen – Leberversagen nach Terbinafin – Dapson-induzierte eosinophile Pneumonie	Seite 47–48
Zum Jahreswechsel	Seite 48

Tabelle 1: MHK-Werte von Antibiotika gegenüber *L. pneumophila* hinsichtlich extrazellulärer in vitro-Testung

Antibiotika	MHK <sub>50</sub> (mg/L)	MHK <sub>90</sub> (mg/L)	MHK Bereich (mg/L)
A) Makrolide			
Erythromycin	0,18-0,25	0,4-1,0	<0,015-1,0
Clarithromycin	0,007-0,06	0,008-0,12	0,007-0,5
Azithromycin	0,06-1,39	0,5-2,77	0,03-4,0
Roxithromycin	0,12	0,25	0,03-0,5
B) Chinolone			
Ciprofloxacin	0,015-0,03	0,015-0,06	0,008-0,06
Levofloxacin	-	0,03-0,125	0,015-0,125
Moxifloxacin	-	0,06	-
Ofloxacin	0,015	0,015-0,25	0,03-0,25
Sparfloxacin	0,5	0,19-1,0	0,015-2,0
C) Andere Antibiotika			
Rifampicin	0,00015-0,008	0,0028-0,008	<0,002-0,03
Quinupristin/ Dalfopristin	0,12-0,5	0,12-0,5	0,008-1,0

(RULID). (Tab. 1). In Zellkulturstudien erwies sich Azithromycin als das aktivste Makrolid-Antibiotikum. Diese Substanz verhielt sich darüber hinaus auch bakterizid im Vergleich zum nur bakteriostatisch wirkenden Erythromycin und wies auch in der Zellkultur einen langen postantibiotischen Effekt über mehrere Tage auf. Im Meerschweinchenmodell der Legionellen-Pneumonie ergaben sich hohe Konzentrationen von Azithromycin in der Lunge, die sich insbesondere in den Alveolarmakrophagen bis zum Faktor 500 oberhalb der extrazellulären Konzentration bewegten. Eine Dosis von 3-4 mg/kg Azithromycin führte im Meerschweinchen – Pneumoniemodell zu einer 100 %igen Überlebensrate, während mit Clarithromycin für den gleichen Effekt eine Dosis von etwa 30 mg/kg erforderlich war.<sup>2</sup> Azithromycin hat darüber hinaus den Vorteil, daß bei ambulant erworbenen Legionelleninfektionen mit einer Gesamtdosis von 1,5 g über drei bis fünf Tage eine effektive Behandlung zu erreichen ist.<sup>3</sup> Insgesamt deutet die Mehrzahl der verfügbaren Daten auf Azithromycin als das optimale Makrolid-Antibiotikum bei der Legionellen-Infektion hin.

### Fluorchinolone

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, verfügen alle Fluorchinolone über eine gute Aktivität mit niedrigen MHK-Werten. In Alveolarmakrophagen des Meerschweinchens reduzierten alle modernen Fluorchinolone das intrazelluläre Wachstum von *L. pneumophila*; dieses galt in gleicher Weise für Untersuchungen mit HL-60 Zellen.<sup>4</sup> Auch in Tiermodellen erwiesen sich Ciprofloxacin (CIPROBAY), Levofloxacin (TAVANIC), Ofloxacin (TARIVID) sowie Sparfloxacin (ZAGAM) als gleich wirksam. Klinische Studien haben ebenfalls bei mittleren bis hohen Dosierungen eine gute Wirksamkeit dieser Fluorchinolone gezeigt. Auf der Basis sämtlicher zur Verfügung stehenden Informationen scheinen insbesondere die neueren Fluorchinolone wie Moxifloxacin (AVALOX) und Sparfloxacin die optimalen Antibiotika für diese Indikation darzustellen; eine Resistenz von *L. pneumophila* gegenüber Chinolonen ist bisher kein Problem.

### Andere antimikrobielle Substanzen

Rifampicin (RIFA u. a.) ist sehr aktiv gegen extrazellulär und intrazellulär sich vermehrende Legionellen. Auch im Tiermodell hat sich diese Substanz als wirksam herausgestellt. Wegen der in vitro beobachteten Entwicklung von Rifampicin-resistenten Stämmen wird eine Monotherapie mit dieser Substanz nicht empfohlen.

Neuere Antibiotikagruppen mit einer Aktivität gegen Legionella-Spezies sind die Streptogramine und die Ketolide. Quinupristin-Dalfopristin (SYNERCID, in Deutschland noch nicht im Handel) ist das erste injizierbare Streptogramin und hat in vitro eine günstige Aktivität gegen Legionella Spezies gezeigt. Diese Substanz-Kombination wird auch aktiv in Makrophagen angereichert mit intrazellulären Konzentrationen, die 30-50-fach höher liegen als die extrazellulären Spiegel. Klinische Daten fehlen allerdings bei der Indikation der Legionärspneumonie. Die gleiche Feststellung gilt auch für moderne Ketolide (noch nicht im Handel), die ebenfalls gegen extrazellulär und intrazellulär lokalisierte Legionellen wirksam sind und ebenfalls günstige Ergebnisse im Pneumoniemodell des Meerschweinchens erzielen konnten.

### Kombinationstherapie

Einige in vitro-Daten deuten auf eine synergistische Wirkung der Kombination aus Erythromycin und Rifampicin auf das Legionellenwachstum hin. Ähnliche Befunde konnten mit der Kombination von Ciprofloxacin und Rifampicin beobachtet werden. Klinische Mitteilungen bezüglich der Kombinationswirkung beziehen sich auf wenige Fälle einer schweren Legionellen-Pneumonie auf Intensivstationen, bei denen die Therapie mit Erythromycin plus Rifampicin keine eindeutig besseren Ergebnisse als die Monotherapie erbrachte.<sup>5</sup>

### Auswahl der Therapeutika

Makrolide und Chinolone sind in vitro und im Tiermodell miteinander verglichen worden. Hierbei haben sich generell moderne Chinolone als etwas aktiver erwiesen. Klinische Vergleichsstudien von modernen

Makroliden und Chinolonen liegen nicht vor. Eine ältere Vergleichsstudie von Pefloxacin (PEFLACIN, wird nur bei Harnwegsinfektionen angewandt) mit Erythromycin erbrachte eine eindeutige Überlegenheit des Fluorchinolons.<sup>6</sup>

Im klinischen Alltag können bei milden bis mittelschweren Pneumonien, bei denen als Erreger Legionellen vermutet oder nachgewiesen werden, moderne Makrolid-Antibiotika wie Azithromycin empfohlen werden. Unter den Fluorchinolonen sollten wegen der verbesserten Pneumokokken-Aktivität vorwiegend Substanzen der Gruppen III oder IV wie Levofloxacin, Sparfloxacin oder Moxifloxacin eingesetzt werden. Bei schweren ambulant erworbenen, aber auch bei nosokomialen Pneumonien, sollten Legionellen immer mit in der Therapie berücksichtigt werden, wobei hier häufig auch gramnegativen Erregern in Mischinfektionen eine Bedeutung zukommt. Bei diesen Indikationen erscheinen die neueren Fluorchinolone als die geeigneteren Substanzen. Sehr häufig muß bei diesen Patienten mit einer intravenösen Therapie begonnen werden, für die zur Zeit unter den Fluorchinolonen nur Levofloxacin und Ciprofloxacin zur Verfügung stehen.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Makrolide wie z. B. Azithromycin (ZITHROMAX) oder neuere Fluorchinolone wie Levofloxacin (TAVANIC), Sparfloxacin (ZAGAM) oder Moxifloxacin (AVALOX) sind die Mittel der Wahl bei einer vermuteten oder gesicherten Legionellen-Pneumonie. Während im ambulanten Bereich bei milden bis mittelschweren Pneumonien Makrolide durchaus Mittel der ersten Wahl sind, muß bei schweren ambulant erworbenen und auch bei nosokomialen Lungenentzündungen an zusätzliche Erreger wie Staphylokokken und gramnegative Bakterien gedacht werden. Daher sollte bei diesen Indikationen vorwiegend mit geeigneten Fluorchinolonen behandelt werden. Die Dauer der Antibiotikatherapie richtet sich nach dem Schweregrad und kann bei leichten Erkrankungen mit sieben bis zehn Tagen angegeben werden, hingegen muß bei schweren Verläufen zur Verhinderung von postpneumonischen Fibrosen bis zu drei Wochen behandelt werden.

1. DEDICAT, M., VENKATESAN, P. J. Antimicrob. Chemother. 1999; 43: 747-52
2. FITZGEORGE, R.B. et al. J. Antimicrob. Chemother. 1993; 31: Suppl. E, 171-6
3. KUZMAN, I. et al. Scan. J. Inf. Dis. 1995; 27: 503-5
4. STOUT, J.E. et al. Diag. Microbiol. Inf. Dis. 1998; 30: 37-43
5. DOURNON, E. et al. J. Antimicrob. Chemother. 1990; 26: Suppl. B, 129-39
6. HUBBARD, R.B. et al. Quart. J. Med. 1993; 86: 327-32

## Neueinführung

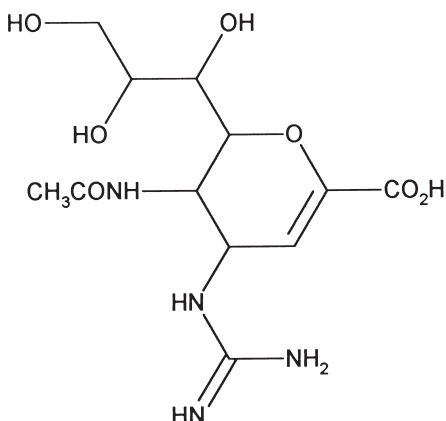
### Zanamivir – ein Hemmstoff der Neuraminidase zur Behandlung der Influenza A und B

Influenzaviren A und B rufen die Symptome einer „echten Grippe“ (Influenza) hervor. Die Neuraminidase ist ein essentielles Enzym für die Replikation der Viren. Es ist auf der Oberfläche der Viruspartikel lokalisiert und weist im aktiven Bereich keine wesentlichen Varianten auf. Das Enzym unterstützt die Freisetzung von neu gebildeten Viren aus infizierten Zellen und scheint auch den Zugang der Erreger durch den Mucus zur Oberfläche der Epithelzellen zu erleichtern. Die medizinischen Maßnahmen bei Influenza bestehen insbesondere in der Impfung (s. ZCT 1999; 20:33-34; auf Anforderung bei der Redaktion erhältlich) oder in der frühzeitigen Gabe von Amantadin (AMANTADIN-ratiopharm u. a.).

#### Antivirale Wirkung

Bereits seit den vierziger Jahren, als die Neuraminidase auf der Virusmembran entdeckt wurde, wird nach Wirkstoffen gesucht, die dieses Enzym hemmen und dadurch die Influenza einer Behandlung zugänglich machen. Zanamivir (RELENZA) wurde unter Berücksichtigung der dreidimensionalen Struktur des Oberflächenproteins gezielt entwickelt; es hemmt die Neuraminidase bereits bei Konzentrationen im Bereich von etwa 1 bis 10 nM. Die Vermehrung der Viren wird durch Hemmung der Freisetzung von infektiösen Influenza-Virionen aus den Epithelzellen des Respirationstraktes reduziert. Die klinische Wirksamkeit wurde in mehreren kontrollierten Studien nachgewiesen.<sup>1,2</sup>

Zanamivir



#### Applikation und pharmakokinetische Eigenschaften

Zanamivir wird nach oraler Gabe nur minimal und in variablem Ausmaß resorbiert (1 bis 5%). Nach Inhalation ist die Resorption höher (10 bis 20%), doch ist die antivirale Wirkung nach dieser Applikationsart nicht systemisch, sondern

## Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag (30)

### Akute Cholezystitis

**Kasuistik:** Eine 63 Jahre alte Patientin kommt mit seit drei Tagen anhaltenden rechtsseitigen Oberbauchbeschwerden, Fieber bis 38,5°C, Übelkeit und Brechreiz in die Praxis. Zeitweilig seien auch Durchfälle aufgetreten und vorübergehend etwas heller gefärbte Stühle und dunkler Urin. Die Patientin berichtet, daß bei ihr sonographisch vor einigen Monaten zwei größere Gallenblasensteine nachgewiesen wurden und sie in den Tagen vor dem Beginn des Beschwerdebildes relativ fettreiche Speisen zu sich genommen habe. Die körperliche Untersuchung erbringt einen deutlichen Druckschmerz im Bereich des rechten oberen Abdominalquadranten am Unterrand der Leber.

**Diagnose:** Die geschilderten Symptome und die sonographischen Befunde sowie auch der klinische Untersuchungsbefund deuten auf eine akute Cholezystitis hin. Im Blutbild fand sich eine Leukozytose von 12000 / $\mu$ l mit Linksverschiebung im Differentialblutbild sowie ein auf 35 mg/dl erhöhtes CRP. Die Leberfunktionsparameter zeigten eine mittelgradige Erhöhung der Cholestaseparameter ( $\gamma$ GT und alkalische Phosphatase) bei nur unwesentlich erhöhten Transaminasen.

**Pathogenese:** Ursächlich für Gallenblaseninfektionen ist in der überwiegenden Zahl der Fälle eine Cholezystolithiasis, seltener Tumoren oder eine ascendierende Infektion aus dem Darm. Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger sind Escherichia coli und Klebsiella spp. Oft liegt auch eine Mischinfektion vor, an der bei bis zu 15% der Fälle Anaerobier beteiligt sein können.

**Therapie:** Da die Patientin keinen schwerkranken Eindruck macht, wird eine empirische Therapie – ohne Abnahme von Blutkulturen – in oraler Form eingeleitet. Hierbei können Ampicillin plus Sulbactam (UNACID) oder Amoxicillin plus Clavulansäure (AUGMENTAN) eingesetzt werden, falls keine Penicillinallergie bekannt ist. Günstige Ergebnisse liegen auch für Ciprofloxacin (CIPROBAY) vor. Falls die Patientin zu starke Übelkeit angibt, um eine orale Therapie von Beginn an durchzuführen, kann die parenterale Behandlung begonnen werden mit Mezlocillin (BAYPEN) oder Piperacillin (PIPRIL), wobei durchaus auch Betalaktamase-Inhibitoren mit verabreicht werden sollten (bei rezidivierenden Gallenwegsinfektionen). Alternativ ist auch Ceftriaxon (ROCEPHIN) wegen der günstigen einmal-täglichen Applikation von z. B. 2 g eine therapeutische Möglichkeit. Sobald die Patientin wieder normale Nahrung zu sich nehmen kann, sollte auf die orale Therapie umgestellt werden. Bei anhaltenden Beschwerden nach fünf bis sieben Tagen, vor allem bei kontinuierlichem Fieber muß eine akute chirurgische Intervention erwogen werden.

überwiegend durch die lokal an den Schleimhäuten der Atemwege erzielten Konzentrationen bedingt.

Der Wirkstoff des neuen Arzneimittels liegt in Pulverform vor und wird mit Hilfe eines speziellen Gerätes (Diskhaler) inhaliert. Die Einzeldosen des Pulvers (je 5 mg) sind in den Kammern einer runden Scheibe („Rotadisk“) abgepackt. Die freigegebene Einzeldosis beträgt 3,6 mg. Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich zwei Inhalationen über fünf Tage. Eine genaue Erläuterung für die Anwendung ist in der Gebrauchsanweisung enthalten.

Der hauptsächliche Depositionsort ist der Oropharynx (ca. dreiviertel der Dosis), die Deposition in der Lunge liegt im Bereich von 10 bis 20% einer Dosis. Zanamivir wird unverändert renal ausgeschieden und nicht metabolisiert. Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 2,6 und fünf Stunden, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.<sup>1,3,4</sup>

#### Klinische Wirksamkeit

Es wurden drei multizentrische, placebokontrollierte klinische Studien durchgeführt, in

denen die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Virustatikums bei Influenza A und B geprüft wurde. Der primäre Endpunkt war für alle drei Studien identisch: Zeitdauer bis zur Besserung der klinischen Symptome (Fieber, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Husten etc.).

Die Ergebnisse der Studien lassen sich wie folgt zusammenfassen: inhaliertes Zanamivir bessert die Symptomatik und reduziert die Dauer der Erkrankung um etwa ein bis zwei Tage. Der Unterschied im Vergleich zu Placebo ist statistisch signifikant. Drei Tatsachen schränken jedoch den Nutzen der Therapie erheblich ein:

(1) Die Mehrzahl der viralen Infektionen des Respirationstraktes wird nicht durch Influenza-Viren, sondern durch andere Erreger hervorgerufen (Parainfluenza-, Rhino-, Corona- und andere Viren). (2) Bei diesen Infektionen („grippaler Infekt“) ist das Medikament nicht wirksam. Bei Patienten mit relativ milden Verläufen einer Influenza (kein Fieber!) war ein therapeutischer Nutzen nicht nachweisbar. (3) Mit einer Wirkung kann nur gerechnet werden, wenn die Behandlung innerhalb kurzer Zeit nach Beginn der Symptomatik beginnt.

Bereits vor zwei Jahren wurde auf diese wichtigen Einschränkungen hingewiesen. In einer großen Studie war bei Patienten ohne Fieber die Krankheitsdauer nicht reduziert (5,5 vs. 5,5 Tage) und auch bei einem Behandlungsbeginn später als 30 Stunden nach Einsetzen der Symptomatik war kein Nutzen im Vergleich zu Placebo erkennbar (Krankheitsdauer 5,5 vs. 5,8 Tage). Wir hatten bereits in einem früheren Beitrag in dieser Zeitschrift diese Zusammenhänge diskutiert (vgl. ZCT 12-14, 1998; auf Anforderung bei der Redaktion erhältlich). Angesichts der eindeutigen Resultate der klinischen Studien muß die in den Informationen des Herstellers angegebene Zeitgrenze von 48 Stunden als sehr „großzügig“ angesehen werden.<sup>5</sup>

#### Unerwünschte Wirkungen, Interaktionen

Die inhalative Verabreichung von Zanamivir ist offenbar gut verträglich. In den klinischen Studien ergaben sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Patienten, die mit dem Arzneimittel behandelt wurden und den Patienten der Placebogruppe. Selbst die intravenöse Verabreichung von bis zu 1200 mg täglich über fünf Tage wurde gut vertragen.<sup>5</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG:** Mit Zanamivir (RELENZA) steht ein Virustatikum zur Verfügung, das bei inhalativer Verabreichung die Zeitdauer einer Erkrankung durch Influenza A oder B signifikant um etwa 36 Stunden verkürzen kann. Es ist jedoch nur wirksam, wenn mit der Behandlung sehr frühzeitig begonnen wird (am besten innerhalb von 30 Stunden). Bei Patienten ohne Fieber ist kein therapeutischer Nutzen zu erwarten. Schließlich muß bedacht werden, daß die überwiegende Zahl der viralen Infektionen der Atemwege („grippaler Infekt“) nicht durch Influenza-Viren, sondern durch andere Erreger hervorgerufen wird. Das neue Arzneimittel ist bei diesen weitaus häufigeren Erkrankungen nicht wirksam.

1. DUNN, C.J., Goa, K.L.  
Drugs 1999; 57:761-784

2. ITZSTEIN, M. et al.  
Nature 1993; 363:418-423

3. LINDSEY, M.R.C. et al.  
Clin. Pharmacokinet. 1999; 36 (Suppl. 1):1-11

4. LINDSEY, M.R.C. et al.  
Clin. Pharmacokinet. 1999; 36 (Suppl. 1):21-31

5. Fachinformation (SPC) Relenza™,  
GlaxoWellcome, Bad Oldesloe

**ANMERKUNG DER REDAKTION:** Diesen und andere „Neueinführungsartikel“ der ZCT können Sie auch über unsere Seite im Internet unter [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) abrufen. Sie können dort auch direkte Verbindungen zu den meisten der von uns zitierten Originalarbeiten herstellen.

## Kongreßbericht

### 36. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, 26.-29. September 1999

Diese weltweit größte Konferenz zu diagnostischen und therapeutischen Problemen bei Infektionserkrankungen wurde in diesem Jahr von insgesamt 16000 Teilnehmern besucht, was ein Rekordergebnis darstellte. Die veranstaltende Gesellschaft, die American Society for Microbiology (ASM), war auf diesen Ansturm nicht vorbereitet, so daß für einige Tausend Teilnehmer keine Abstract-Bücher mehr zur Verfügung standen. Im Mittelpunkt der Tagung standen moderne pharmakodynamische Ansätze, Resistenzprobleme, die weitere Entwicklung von molekularbiologisch orientierten diagnostischen Verfahren, neue antibakterielle, antivirale und antimykotische Substanzen, aber auch Pharmaökonomie und Krankenhausmanagement.

Eine Arbeitsgruppe aus Wuppertal untersuchte den Einfluß der gleichzeitigen Einnahme von Sucralfat (ULCOGANT u. a.) mit Moxifloxacin (AVALOX). Es wurden 400 mg Moxifloxacin zusammen mit 1 g Sucralfat verabreicht. Es zeigte sich eine deutliche Verminderung der Resorption des Moxifloxacins mit einer Abnahme der Fläche unter der Serumkonzentrationskurve (AUC) um 40 % und eine Abnahme der Maximalkonzentration um im Mittel 29 %. Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß bei einer indizierten Antazida-Behandlung mit Sucralfat dieses mindestens zwei bis drei Stunden vor bzw. nach der Antibiotikagabe eingenommen werden sollte.

Zahlreiche Präsentationen beschäftigten sich mit den Parametern, die die unterschiedliche Resistenzsituation in vielen Ländern gegenüber wichtigen Erregern, z. B. Pneumokokken, erklären könnten. In einer Studie aus Island und Litauen wurde der Frage nachgegangen, ob der Antibiotikaverbrauch in Kindergärten in einem direkten Zusammenhang zur Resistenzentwicklung steht. Nasopharyngeale Abstriche wurden von ein- bis siebenjährigen gesunden Kindern in sechs Kindergärten in Reykjavik sowie in 13 Kindergärten in Vilnius entnommen. 297 Kinder wurden in Island und 508 in Litauen untersucht. 50 bzw. 51 % dieser Kinder wiesen Pneumokokken, 59 bzw. 67 % *Hämophilus influenzae* und 60 bzw. 46 % *M. catarrhalis* im Oropharynx als kolonisierende Erreger auf. Die Pneumokokken in Island waren zu 10,7 % mäßig Penicillin-empfindlich (vorwiegend Serotyp 6 B), hingegen betrug die vergleichbare Resistenzrate 5,4 % in Vilnius (vorwiegend Serotyp 23 F). Betalaktamase-Produktion wurde bei 9,1 % von *Hämophilus influenzae* in Island und in nur

3,5 % in Litauen nachgewiesen. Zum Zeitpunkt der bakteriologischen Untersuchung erhielten 3 % der Kinder in Reykjavik und 9,6 % der Kinder in Vilnius Antibiotika; 11 % der Kinder in Island und 24 % in Litauen waren in dem Monat vor der Untersuchung mit Antibiotika behandelt worden. Betalaktam-Antibiotika wurden vorwiegend in Island, Makrolide vermehrt in Litauen verordnet. Die Folgerung der Autoren aus ihrer Untersuchung war, daß trotz des höheren Verbrauchs von Antibiotika in Litauen die Resistenzrate niedriger ausfiel als in Reykjavik bei einer vergleichbaren Patientenpopulation.

In einer Surveillance-Studie in den USA im Jahre 1998 wurde die aktuelle Empfindlichkeit der drei wichtigsten Erreger von Atemwegsinfektionen untersucht. Insgesamt 1100 *S. pneumoniae*-, 1142 *H. influenzae*- und 200 *M. catarrhalis*-Stämme, die von ambulanten Patienten gewonnen wurden, unterlagen einer Analyse ihrer Sensibilität gegenüber wichtigen oral zu applizierenden Antibiotika. Von den untersuchten Pneumokokken waren 53,4 % Penicillin-sensibel, 15,6 % intermediär und 31 % resistent! Auch die MHK<sub>90</sub>-Werte für Cefuroxim (ELOBACT) mit 8 mg/l, für Cefixim (CEPHORAL u. a.) mit über 16 und für Cefaclor (PANORAL u. a.) sowie Loracarbef (LORAFEM) mit 64 mg/l und mehr fielen ungünstig aus. Parallel war eine Resistenzentwicklung gegenüber Makroliden mit über 30 % nachweisbar. Auch Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.) mit 23,6 % Resistenz sowie Cotrimoxazol (BACTRIM u. a.) mit 46,2 % schnitten ungünstig ab. Die Autoren folgern, daß nur noch moderne Fluorchinolone und Amoxicillin-Clavulansäure (AUGMENTAN) als aktive Substanzen für die empirische Therapie in den USA zu empfehlen sind.

Das international orientierte „Alexander-Projekt“ untersuchte 1998 2675 Pneumokokken aus 15 Ländern auf fünf Kontinenten. Es ergaben sich für Deutschland in dieser Studie bei 168 untersuchten Stämmen recht günstige Befunde mit einer mäßigen Penicillin-Empfindlichkeit von 5,4 % der Stämme, einer hohen Penicillin-Resistenz bei 1,8 % und einer Makrolid-Resistenz von 4,2 % der untersuchten Erreger. In Frankreich lagen die entsprechenden Zahlen mit 12,6 % mäßiger Empfindlichkeit sowie 40,7 % hoher Penicillin-Resistenz deutlich ungünstiger, auch die Makrolid-Resistenz der Pneumokokken mit 47,3 % hat ein bedrohliches Maß erreicht. Interessanterweise waren aber auch 14,9 % der Pneumokokken-Stämme aus Großbritannien mit einer hohen Penicillin-Resistenz behaftet, die Makrolid-Resistenz betrug hier 18,4 %.

In Washington untersuchte ein sehr erfahrener Intensivmediziner die Auswirkungen eines regelmäßig durchgeführten Wechsels der gegen gramnegative Erreger gerichteten Antibiotikatherapie. Insgesamt 3668 Pati-

enten wurden prospektiv über drei unterschiedliche Zeitperioden untersucht. In der ersten Periode mit 1323 Patienten wurde in der empirischen Anfangstherapie Cefotaxim (FORTUM) eingesetzt, in der zweiten Periode mit 1243 Patienten Ciprofloxacin (CIPROBAY) und in der dritten Periode mit 1102 Patienten Cefepim (MAXIPIME). Insgesamt reduzierte sich der Anteil einer inadäquaten antimikrobiellen Therapie für nosokomiale Infektionen während der Studie um 6,1%, 4,7% und 4,5% in den einzelnen Perioden. Die Hospitalletalität wurde zwar nicht signifikant gesenkt, jedoch war bei den schwerkranken Patienten mit einem APACHE II Score von über 15 eine geringere Letalitätsquote nachweisbar. Insbesondere in der dritten Periode mit Cefepim konnten günstigere Ergebnisse im Vergleich zur ersten Periode erreicht werden (Letalität 21 % versus 28 %). Der Autor kommt insgesamt zu einer positiven Beurteilung dieses zeitlichen Wechsels der Antibiotikatherapie, jedoch wird in diesem Beitrag nicht über den Einfluß auf die Resistenzentwicklung berichtet.

### Eigenrecherche

Die Abstracts der ICAAC sind über die Seite der American Society for Microbiology unter der Internetadresse [www.asmsusa.org](http://www.asmsusa.org) abrufbar.

## Kunststoffinfektionen

### Lang-dauernde antibiotische Suppressionstherapie bei infizierten Gelenkprothesen

Die optimale Behandlung von infizierten Gelenkprothesen besteht üblicherweise in der Entfernung des prothetischen Materials in Verbindung mit einer gezielten Antibiotikatherapie. Ohne die Entfernung der Prothese wird meistens keine Beseitigung der persistierenden Infektion erreicht. In sehr seltenen Fällen kann allerdings die Entfernung des prothetischen Materials technisch zu schwierig oder wegen beträchtlicher Grunderkrankungen des Patienten nicht zumutbar sein. Bei derartigen Konstellationen wird durchaus versucht, mittels einer suppressiven antibiotischen Therapie [z. B. Clindamycin (SOBELIN)] den chirurgischen Eingriff zu ersetzen. Wie weit diese Therapiestrategie Erfolg haben könnte, wurde von Infektiologen in Chicago in einer retrospektiven Untersuchung bei 18 Patienten analysiert, von denen zwölf mit Knieprothesen und sechs mit Hüftgelenkprothesen versorgt waren. Das mittlere Lebensalter betrug 66 Jahre und bei acht Patienten handelte es sich um eine akute Infektion, während zehn an einer chronischen Infektion litten. Die orale antibiotische Suppressionstherapie betrug

im Mittel vier Jahre (Bereich: vier bis 103 Monate). 15 der 18 Patienten wiesen einen guten Behandlungserfolg auf und boten eine funktionierende Prothese. Die weitaus häufigsten Erreger der chronischen Protheseninfektionen waren Methicillin-sensible bzw. -resistente Staphylokokken, sowohl *S. aureus* als auch koagulase-negative Staphylokokken. Als Komplikationen der antibiotischen Therapie traten bei vier der 18 Patienten Diarrhöen durch *Clostridium difficile* auf, zwei dieser Patienten hatten zusätzlich noch ein Hautexanthem. Diese Unverträglichkeitsreaktionen wurden allerdings erfolgreich behandelt und führten nicht zu einer Beendigung der suppressiven antibiotischen Therapie.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Bei ausgewählten Patienten, bei denen der chirurgische Ersatz einer infizierten Gelenkprothese nicht möglich ist, scheint eine Erreger-spezifische kontinuierliche suppressive antibiotische Therapie eine brauchbare Alternative zum chirurgischen Eingriff darzustellen. Die Verträglichkeit ist erstaunlich gut und eine Resistenzentwicklung wurde von den Autoren nicht beobachtet.

In einem Kommentar zu dieser Publikation (A.W. Karchmer, CID, 1998; 27: 714-16) wird auf die noch zahlreichen ungeklärten Probleme einer derartigen Therapie hingewiesen. Insbesondere die Dauer der Behandlung ist bisher nicht adäquat untersucht worden und auch die Auswahl der optimalen Antibiotika ist nicht geklärt, die sowohl Erreger in der stationären Wachstumsphase, wie auch vor allem Erreger mit besonderer Neigung an Kunststoffmaterial zu adhären, erfassen sollten.

SEGRETI, J. et al.  
Clin. Infect. Dis. 1998; 27: 711-13

### Häufigkeit von Katheterinfektionen bei antiseptisch und antibiotisch imprägnierten Kathetern

Katheterinfektionen sind gefürchtete Komplikationen bei Patienten mit zentralen Venenkathetern. Die aseptische Katheteranlage und Katheterpflege sind wirksame Methoden, die Infektionsrate zu reduzieren. Eine weitere Verminderung der Häufigkeit von Katheterinfektionen könnten die in den letzten Jahren eingeführten beschichteten Katheter bringen. Diese sind entweder mit Antibiotika (Minocyclin plus Rifampicin, luminal und außen) oder mit Antiseptika (Chlorhexidin und Silber-Sulfadiazin, nur außen) beschichtet. Inzwischen liegen mehrere Studien vor, mit denen die Wirksamkeit auf die Inzidenz von Katheterinfektionen untersucht wurde. In einer Metaanalyse von Studien aus den Jahren 1994 bis 1998, wurde die Infektionshäufigkeit

bei Antiseptika - imprägnierten Kathetern gegenüber konventionellen Kathetern untersucht.

Es wurden elf randomisierte kontrollierte Studien mit Daten von insgesamt 2601 überwiegend dreilumigen Kathetern in die Analyse eingeschlossen. Ein Drittel der Patienten wurde auf Intensivstationen behandelt. Die mittlere Verweildauer der Katheter in den Studien lag im Bereich von fünf bis elf Tagen. Verglichen wurden die Inzidenz von Katheterkolonisationen und die Inzidenz von Bakteriämien.

Unerwünschte Wirkungen wurden in der Gruppe der imprägnierten Katheter nicht beobachtet. Für die Katheterkolonisation fand sich eine signifikante Reduktion für die Gruppe, die mit imprägnierten Kathetern behandelt wurde ( $p < 0,001$ ). Auch die Zahl der Bakteriämien war signifikant niedriger in den Behandlungsgruppen (OR 0,56; 95 % CI 0,37–0,84;  $p = 0,005$ ). Für sich allein betrachtet, ergaben die meisten Studien einen signifikanten Rückgang der bakteriellen Kolonisation, jedoch war nur in einer Studie die Inzidenz der Bakteriämien signifikant seltener bei den imprägnierten Kathetern.<sup>1</sup>

In einer anderen klinischen Studie wurden antibiotikabeschichtete mit antiseptikabeschichteten Kathetern verglichen. Auch hier wurden als Endpunkte die bakterielle Kolonisation und das Auftreten von Bakteriämien definiert. Insgesamt 817 Patienten mit 865 Kathetern wurden untersucht; hiervon waren 738 Katheter (85 %) auswertbar, 356 mit Rifampicin-Minocyclin beschichtete und 382 Chlorhexidin-Silber-Sulfadiazin-beschichtete. Die Patientengruppen waren hinsichtlich ihrer klinischen Charakteristika gut vergleichbar. Eine bakterielle Kolonisation lies sich bei 23 % der antiseptisch beschichteten Katheter nachweisen und bei 8 % der antibiotisch beschichteten Katheter ( $p < 0,001$ ). Deutliche Unterschiede fanden sich für die Kolonisation mit koagulasenegativen Staphylokokken sowie grampositiven und gramnegativen Stäbchen. Es gab jedoch keinen Unterschied in der Häufigkeit eines Nachweises von *S. aureus* oder Enterokokken.

Insgesamt wurden 14 katheterassoziierte Bakteriämien registriert, 13 bei Patienten mit antiseptisch imprägnierten Kathetern (3,4 %) und nur eine in der Vergleichsgruppe. Überempfindlichkeitsreaktionen traten nicht auf.<sup>2</sup>

**FOLGERUNGEN DER AUTOREN:** Durch die Imprägnierung von zentralen Venenkathetern mit Antiseptika oder Antibiotika läßt sich insbesondere bei längerer Verweildauer die Infektionsrate reduzieren. Die Rifampicin-Minocyclin-beschichteten Katheter scheinen in dieser Hinsicht noch effektiver als die Chlorhexidin - Silber - Sulfadiazin -

beschichteten Katheter zu sein. Dies schmälert jedoch keinesfalls die Bedeutung hygienischer Grundregeln bei der parenteralen Langzeittherapie. Auch ist die mögliche Resistenzproblematik durch den Einsatz antibiotikabeschichteter Katheter noch nicht abschließend beurteilbar.

1. VEENSTRA, D.L. et al.  
JAMA 1999; 281:261-267

2. DAROUICHE, R.O. et al.  
N. Engl. J. Med. 1999; 340:1-8

## Therapie der Wahl

### Ambulante Antibiotikatherapie bei infektiöser Endokarditis

In den letzten Jahren wurde aufgrund des Kostendrucks im Gesundheitswesen besonders in den USA zunehmend versucht, die antibiotische Therapie bei verschiedenen Infektionskrankheiten nicht mehr im Krankenhaus, sondern zu Hause oder im Pflegeheim durchzuführen. Begonnen wurde die antibiotische Therapie meist im Krankenhaus und dann ambulant fortgeführt und beendet, was bei einer Vielzahl der Infektionen zu einer deutlichen Verkürzung der stationären Behandlungsdauer führte. Akzeptiert war dieses Vorgehen bisher bei infektiöser Endokarditis nur bei Nachweis von Penicillin-hochsensiblen Streptokokken.

In der vorliegenden Studie erhielten 37 konsekutive Patienten mit infektiöser Endokarditis, hervorgerufen durch unterschiedliche Krankheitserreger, eine intravenöse antibiotische Therapie, die stationär begonnen und bei klinisch stabilem Zustand ambulant fortgeführt wurde. Das Durchschnittsalter betrug 64 Jahre, bei 26 der 37 Patienten war eine Nativklappe betroffen. Als Erreger wurden Streptokokken (n=20) sowie *S. aureus*, Enterokokken, Enterobacter und Erysipelothrix rhusiopathiae (n=1) isoliert. Die Mitralklappen waren 18 mal und die Aortenklappen elfmal beteiligt. Die Mehrzahl der Patienten erhielt entweder Ceftriaxon (ROCEPHIN), Vancomycin (VANCOMYCIN CP „LILLY“ u.a.), Cloxacillin (in Deutschland nicht im Handel) oder die Kombinationen Vancomycin/Gentamicin (SULMYCIN u.a.) oder Ampicillin (BINOTAL u.a.)/Gentamicin meist über eine periphere Vene infundiert.

Nach einer durchschnittlichen stationären Behandlungsdauer von 17 Tagen erfolgte anschließend die ambulante Behandlung über weitere 26 Tage. 34 der 37 Patienten konnten nach klinischen und echokardiographischen Kriterien geheilt werden. Bei sechs Patienten erfolgte eine Wiederaufnahme in die Klinik, allerdings nur bei drei Patienten aufgrund einer auf die Endokarditis bezogenen Komplikation.

Diese umfaßten zwei klappenringnahe Abszedierungen, die einer Operation zugeführt werden mußten, sowie ein Rezidiv nach Beendigung der Initialtherapie. In allen drei Fällen kam es in der Folge zum kompletten Ausheilen der Infektion. Die Akzeptanz dieses Therapiemanagements war bei den Patienten groß.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In einer Beobachtungsstudie an 37 konsekutiven Patienten mit infektiöser Endokarditis, hervorgerufen durch unterschiedliche Bakterien, wurde die Wirksamkeit und Durchführbarkeit einer ambulanten intravenösen antibiotischen Therapie untersucht. Die Ergebnisse zeigten, daß bei hoher Heilungsrate von 92% nur sehr selten Komplikationen auftraten, die nicht managementspezifisch waren und adäquat behandelt werden konnten. Für ausgewählte Patienten ist diese Form der Behandlung eine kostengünstige und patientenfreundliche Alternative.

HUMINER, D. et al.  
Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis. 1999; 18: 330-334

### Einmaldosis Azithromycin bei atypischer Pneumonie?

Die „Drei-Tagestherapie“ mit Azithromycin (ZITHROMAX) hat sich zur Therapie von bronchopulmonalen Infektionen bewährt. Aufgrund der speziellen pharmakokinetischen Eigenschaften des Antibiotikums resultieren auch bei einer derart kurzen Behandlungsdauer hohe Gewebekonzentrationen, die bis zu einer Woche oder länger wirksam sein können (vgl. ZCT 1993; 14:38 oder [www.zct-berlin.de/Neueinfuehrungen](http://www.zct-berlin.de/Neueinfuehrungen)).

In einer vergleichenden Studie wurde an einer Klinik in Kroatien untersucht, ob sich die übliche Behandlungsdauer von drei Tagen weiter verkürzen läßt. Insgesamt 100 Patienten mit einer atypischen Pneumonie (mittleres Lebensalter 38 bis 39 Jahre) wurden entweder drei Tage lang mit einer täglichen Dosis von 500 mg Azithromycin behandelt, oder sie bekamen eine einmalige Dosis von 1,5 g. Das Makrolid wurde in beiden Gruppen oral verabreicht. Die charakteristischen Erreger einer atypischen Pneumonie wurden mit serologischen Methoden nachgewiesen. Bei jedem vierten Patienten wurde eine Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* bestätigt (n=24), darüber hinaus wurden die folgenden Erreger nachgewiesen: *Chlamydia pneumoniae* (n=9), *Coxiella burnetii* (n=5) und *L. pneumophila* (n=5). Bei den Patienten wurde drei und zwölf Tage sowie vier Wochen nach Abschluß der Therapie jeweils eine Kontrolluntersuchung durchgeführt. Mit Ausnahme eines Patienten in jeder Gruppe war die Therapie in allen Fällen erfolgreich. Die Behandlung war

insgesamt gut verträglich, unerwünschte Wirkungen traten nur bei insgesamt drei Patienten auf und betrafen vor allem den Gastrointestinaltrakt (Übelkeit, Erbrechen). Damit ergab sich kein Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit oder Verträglichkeit in den beiden Gruppen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Offenbar ist die einmalige Verabreichung einer Dosis von 1,5 g Azithromycin (ZITHROMAX) bei Patienten mit atypischer Pneumonie gut wirksam. Dieses Behandlungsregime ist in Deutschland nicht zugelassen, aber die Ergebnisse der Studie unterstreichen die seit Jahren bekannte Tatsache, daß eine Kurzzeittherapie mit Azithromycin sinnvoll ist. In der Regel wird aber die Dosis von 1,5 g über drei Tage verteilt.

SCHÖNWALD, S. et al.  
Infection 1999; 27: 198-201

## Immuntherapie

### Intravenöse Immunglobulingabe beim Toxic-Shock-Syndrom durch Streptokokken

Das durch Streptokokken ausgelöste Toxic-Shock-Syndrom ist sicherlich die gefährlichste Manifestation einer Infektion durch Streptokokken der Gruppe A beim Menschen. Letale Verläufe wurden bei bis zu 80% der betroffenen Patienten beschrieben. Pathogenetisch kommt es zu einer direkten Aktivierung von T-Zellen mit entsprechender massiver Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren durch Superantigene von grampositiven Erregern. In vitro-Untersuchungen konnten in diesem Zusammenhang zeigen, daß Immunglobuline (SANDOGLOBIN, INTRAGLOBIN u.a.) die Lymphozytenaktivierung durch eine Neutralisierung der Superantigene blockieren können, wobei nach Anwendung von Immunglobulinen am Menschen klinische Besserungen beschrieben werden konnten.

In einer multizentrischen Beobachtungsstudie aus Kanada wurde die klinische Wirksamkeit von intravenösem Immunglobulin bei 21 konsekutiven Patienten mit Streptokokken-bedingtem Toxic-Shock Syndrom untersucht und mit den Ergebnissen einer historischen Kontrollgruppe (n=32) verglichen. Neben der Erhebung klinischer Parameter, insbesondere der 30-Tage Hospitalletalität, wurden zusätzlich immunologische Parameter vor und nach Immunglobulingabe bestimmt. Diese umfassten die Mitogen-neutralisierende Kapazität des Patientenserums sowie den Nachweis der Produktion von TNF-alpha und Interleukin 6 durch Blutmonozyten. Die Dosis des Immunglobulins betrug 0,4 g/kg täglich für fünf Tage; während der Studie wurde die Dosis geändert, die

Patienten erhielten 2 g/kg iv. Eine Wiederholung der gleichen Dosis war allerdings bei klinischer Instabilität nach 48 Stunden möglich.

Es fand sich zwischen den beiden Gruppen kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich demographischer Faktoren, dem Einsatz von Antibiotika wie Clindamycin (SOBELIN u. a.) oder chirurgischer Interventionen. In der mit Immunglobulinen behandelten Gruppe fanden sich mehr Organdysfunktionen, der APACHE-Score war in beiden Gruppen gleich.

Die Gesamtletalität betrug in beiden Gruppen 56 % und nahm direkt mit zunehmendem APACHE-Scorewert zu. So betrug die Letalität bei einem Score von 1-19 Punkten 31 %, bei einem Punktwert über 40 sogar 100 %. Die mit Immunglobulinen behandelten Patienten hatten eine bessere Prognose. Die Letalität betrug 33 % gegenüber 66 % bei den Kontrollpatienten. Der Unterschied war signifikant. Es konnte gezeigt werden, daß nach Gabe des Immunglobulins die Mitogen-neutralisierende Kapazität des Serums im Vergleich zu den Kontrollpatienten signifikant zunahm. Gleichzeitig fand sich auch eine signifikante Abnahme der Interleukin 6 bzw. TNF-alpha Produktion in Blutmonozyten von behandelten Patienten.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In einer Beobachtungsstudie wurde die Wirksamkeit von parenteralen Immunglobulinen (div. Handelsnamen) bei Patienten mit einem durch Streptokokken verursachten Toxic-Shock-Syndrom untersucht und mit den Daten aus einer historischen Kontrollgruppe verglichen. Es zeigte sich, daß die Letalität direkt mit der Höhe des APACHE-Punktwertes korreliert war (Gesamtletalität 56 %) und daß die mit Immunglobulinen behandelten Patienten eine signifikant geringere 30-Tage Letalität aufwiesen als die Kontrollpatienten (33 versus 66 %).

KAUL R. et al.  
Clin. Inf. Dis. 1999; 28: 800-7

### Humaner Endotoxin-Antikörper bei Meningokokken-Sepsis nicht wirksam

Die schwere Meningokokken-Meningitis verbunden mit einem Schock ist unverändert eine häufig letal verlaufende Infektion. Endotoxin, als die Lipopolysaccharid-Komponente der gramnegativen Bakterienzelle, wird als wesentlicher Virulenzfaktor in der Pathogenese der systemischen Meningokokken-Infektion angesehen. Bei Patienten mit einer Neisseria meningitidis-Bakteriämie sind die initial sehr hohen Plasma-Endotoxinkonzentrationen eng korreliert sowohl mit der Schwere der Erkrankung als auch der Letalität. In einer aufwendigen Doppelblindstudie über vier Jahre (1991-1995) wurden multizentrisch Kinder

in einem mittleren Lebensalter zwischen 4,5-5,1 Jahren mit einem humanen monoklonalen Antikörper gegen Endotoxin (HA-1A/CENTOXIN) behandelt. Als Dosis wurden 6 mg/kg Körpergewicht verabreicht mit einer Maximaldosis von 100 mg. Als Endpunkt in der Studie galt die Letalität zum Tag 28. Von den insgesamt 267 behandelten Patienten erhielten 137 ein Placebo und 130 die Studiensubstanz. Die Verträglichkeit des Antikörpers war unproblematisch. Die 28-Tage-Letalität in der Intention-to-treat-Analyse betrug 28 % unter Placebo und 18 % unter dem Endotoxin-Antikörper. Dieses bedeutete eine Reduktion der Letalität um 33 %, allerdings war diese Letalitätsverminderung statistisch nicht signifikant. Auch weitere Parameter wie Komplikationen oder neurologische Nacherkrankungen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Placebogabe und der Antikörper-Behandlung.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Insgesamt ließ sich zwar ein positiver Trend hinsichtlich der Letalität unter der Antikörper-Behandlung nachweisen, jedoch war dieser nicht statistisch signifikant. Erst bei Studien mit mehr als 700 Patienten wäre voraussichtlich eine Signifikanz nachgewiesen worden. Eine weitere Erklärung könnte allerdings auch darin bestehen, daß der eingesetzte Antikörper (HA-1A) kein optimaler Antikörper zur Neutralisierung des Endotoxins darstellt, was von zahlreichen Wissenschaftlern vermutet wird.

DERKX B. et al.  
Clin. Infect. Dis. 1999; 28: 770-7

## Pharmapolitik

### Grepafloxacin vom Markt genommen

Die Firma Glaxo Wellcome hat am 27. Oktober 1999 entschieden, Grepafloxacin (VAXAR) sofort vom Markt zu nehmen.

Grepafloxacin wurde im Herbst 1997 in Deutschland zugelassen und danach in insgesamt 36 Ländern weltweit eingeführt. Etwa 2,7 Mill. Patienten sind mit Grepafloxacin behandelt worden – vorwiegend in den Vereinigten Staaten und in Deutschland. Die Entscheidung der freiwilligen Rücknahme dieser Substanz durch den pharmazeutischen Hersteller beruhte auf einer Risikoanalyse der bisherigen Behandlungen. Es waren bei einigen wenigen Patienten Herzrhythmusstörungen aufgefallen mit Bewußtseinsverlust; insgesamt sieben Todesfälle im Zusammenhang mit diesen Reaktionen wurden beobachtet – fünf in Deutschland, einer in den USA und einer in Frankreich. Schon bei der Einführung war bekannt, daß Grepafloxacin eine Verlängerung des QT-Intervalls auslösen

kann. Diese kardiale Unverträglichkeitsreaktion (Torsades de Pointes) wurde allerdings unter therapeutischen Bedingungen als unproblematisch eingestuft.

Die FDA zeigte sich von dieser Entscheidung überrascht und verwies auf die Tatsache, daß gleichwertige und besser verträgliche Antinfektiva für alle Grepafloxacin-Indikationen zur Behandlung zur Verfügung stehen.

### Eigenrecherche

**KOMMENTAR DER REDAKTION:** Die Fluorchinolone sind eine Gruppe von Antiinfektiva, die immer wieder auch nach der Zulassung für unangenehme Überraschungen sorgen. Begonnen mit Temafloxacin (urämisch-hämolytisches Syndrom) über Trovafloxacin (Lebersagen) bis jetzt zum Grepafloxacin (QT-Verlängerung) sind Fluorchinolone trotz sehr sorgfältiger toxikologischer präklinischer und klinischer Analysen erst nach umfangreichem therapeutischem Einsatz bei einer großen Patientenzahl wegen gravierender Unverträglichkeitsreaktionen vom Markt genommen worden. Diese Abläufe zeigen, daß selbst umfangreiche Studien der Phasen II und III mit vielen tausend Patienten nicht ausreichen, um sehr seltene bedeutende Unverträglichkeitsreaktionen frühzeitig zu erkennen.

## Nebenwirkungen

### Leberversagen nach Terbinafin

Terbinafin (LAMISIL) ist ein Antimykotikum, das zur oralen und lokalen Behandlung von Pilzinfektionen angeboten wird (vgl. ZCT 1992; 13:27-28). Reversible Veränderungen der Transaminasen sind im Zusammenhang mit der Therapie bekannt, gelegentlich sind auch schon ausgeprägte Störungen der Leberfunktion nach Einnahme dieses Chemotherapeutikums beschrieben worden<sup>1,2</sup>, über schwerwiegende hepatotoxische Wirkungen lagen jedoch bisher keine Meldungen vor.

Aus Großbritannien kommt nun ein Bericht über eine 48-jährige Patientin, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Terbinafin (5 Tage lang, 250 mg täglich) ein akutes Leberversagen entwickelte. Die Patientin mußte intensivmedizinisch behandelt werden und schließlich erfolgte eine Lebertransplantation, die erfolgreich verlief. Durch umfangreiche Untersuchungen konnten andere Ursachen für die schwere hepatische Reaktion weitgehend ausgeschlossen werden. Es gab keine Hinweise auf einen wesentlichen Alkoholkonsum oder eine Einnahme von Analgetika [z. B. Paracetamol (BEN-U-RON u. a.)]. Die Patientin nahm regelmäßig ein  $\beta$ -Blocker-haltiges Präparat und ein Antidepressivum – die Therapie mit beiden Medikamen-

ten erfolgte jedoch schon seit mehr als 18 Monaten vor dem Auftreten des Leberversagens. Da auch eine virale Hepatitis ausgeschlossen werden konnte und das Ergebnis der histologischen Untersuchung im Einklang mit einer Arzneimittel-induzierten Schädigung steht, muß die Behandlung mit Terbinafin als wahrscheinlichste Ursache des Leberversagens angesehen werden.<sup>3</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG:** Das Antimykotikum Terbinafin (LAMISIL) kann hepatische Störungen verursachen. In seltenen Fällen muß mit schwerwiegenden Leberveränderungen gerechnet werden, die in dem beschriebenen Fall zu einer Lebertransplantation führten.

1. LOWE G et al.  
Brit. Med. J. 1993; 306:248

2. VAN'T WOUT JW et al.  
J. Hepatol. 1994; 21:115-117

3. AGARWAL K. et al.  
Lancet 1999; 340: 1292-1293

### Dapson-induzierte eosinophile Pneumonie

Verschiedene Medikamente können eine eosinophile Pneumonie auslösen. Kollegen aus Montpellier in Südfrankreich berichteten über Dapson (DAPSON FATOL u. a.), ein auch bei der Behandlung von Lepra und multiresistenter Tuberkulose gebräuchliches Medikament, als Auslöser eines solchen Geschehens: Eine 60-jährige Frau wurde wegen einer Hauterkrankung mit chronischer Urtikaria mit Dapson behandelt (100 mg / die). Zwei Wochen nach Beginn der Therapie stellte sie sich mit Atemnot, Giemen, produktivem Husten und einer erhöhten Körpertemperatur von 38,5°C im Krankenhaus vor. Neben einer beschleunigten Blutsenkungsgeschwindigkeit fielen eine Anämie (Hb: 7 g / dl) und eine Eosinophilie (9,4%) auf. Radiologisch zeigten sich bilaterale interstitielle pulmonale Infiltrate. Dapson wurde abgesetzt und eine Therapie mit Erythromycin (ERYCINUM u. a.) und Ampicillin (BINOTAL u. a.) eingeleitet, die Beschwerden und Infiltrate besserten sich rasch. Ein halbes Jahr später wurde erneut Dapson wegen vermehrter dermatologischer Beschwerden verschrieben. Wenige Stunden nach der ersten Einnahme kam es erneut zu Fieber, Dyspnoe und Husten. Bei der Aufnahme ins Krankenhaus 48 h später bestanden noch Husten und ein bilaterales basales Knistergeräusch. Die bronchoalveoläre Lavage ergab 21 % eosinophile Granulozyten, es waren keine Krankheitserreger anzüchtbar. Diese Kasuistik mit versehentlichlicher Reexposition zeigt, daß Dapson als Auslöser eosinophiler Pneumonien in Frage kommt.

JAFFUEL, D. et al.  
Brit. Med. J. 1998; 317: 181

### Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie  
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

### Bestellschein

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

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

Vor- und Zuname

Straße, Haus-Nr., Wohnort

Unterschrift

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

## Zum Jahreswechsel

In einem Beitrag der angesehenen britischen Zeitschrift „The Lancet“ wurde auf einen Ausspruch Paul Ehrlich's hingewiesen, den wir unseren Lesern an dieser Stelle nicht vorenthalten möchten. Ehrlich, der im Jahre 1908 mit dem Nobelpreis geehrt wurde, wies darauf hin, daß vier Dinge die mit dem Buchstaben G beginnen, Voraussetzung für ein erfolgreiches wissenschaftliches Arbeiten seien: Geld, Geduld, Geschick und Glück.<sup>1</sup>

Ein Kollege aus Israel bemerkte ergänzend in einem Leserbrief, dass der Nobelpreisträger für Medizin ein weiteres Wort mit „G“ übersehen hatte: „Gesundheit“ ist eine ebenso essentielle Voraussetzung für erfolgreiches Handeln.<sup>2</sup>

Wir wünschen unseren Lesern am Ende der letzten Ausgabe im 20. Jahrgang der „Zeitschrift für Chemotherapie“ viele „Gs“, eine erfolgreiche Zukunft und einen guten Rutsch ins nächste Jahrhundert.

1. RAJU,T.N.K.  
LANCET 1998; 352:661

2. ISRAELI,A.  
LANCET 1998; 352:1712

### Hinweis:

Dieser und andere humorvolle oder anderweitig bemerkenswerte Beiträge, welche im weitesten Sinne mit Infektiologie zu tun haben, sind in Zukunft über unsere Seite im Internet abrufbar. Wir haben dafür unter unserer Adresse [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) eine neue Rubrik eingerichtet („Raritäten“), die Sie ebenso wie die Neueinführungsartikel, Hinweise auf Dosierung von Antinfektiva bei Niereninsuffizienz und andere nützliche Informationen kostenlos abrufen können.

## Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie  
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

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

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

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

Kündigung der Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

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

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

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