

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Januar/Februar 2007 - 28. Jahrg.

## Übersicht

### Therapie invasiver Pilzinfektionen

Neben Candida-Arten sind Aspergillus Spezies die häufigsten Erreger systemischer Pilzinfektionen. Die Häufigkeit dieser Erkrankungen nimmt zu; die Mortalität beträgt ca. 50% oder mehr. Zudem verursachen sie eine deutliche Verlängerung des Aufenthaltes der Patienten im Krankenhaus, was wiederum mit finanziellen Belastungen verbunden ist. Jahrzehnte lang war Amphotericin B-Desoxycholat (AMPHOTERICIN B u.a.), das auch als „konventionelles Amphotericin B“ bezeichnet wird, das Standardtherapeutikum bei invasiven Pilzinfektionen, obwohl die Behandlung mit erheblichen Unverträglichkeitsreaktionen verbunden ist. Fortschritte auf dem Gebiet der antimykotischen Therapie wurden erreicht (1) mit der Entwicklung von besser verträglichen Zubereitungsformen des Amphotericin B, wie z. B. des liposomalen Präparates (AMBISOME), (2) mit der Einführung der neueren Azol-Antimykotika und schließlich (3) durch Caspofungin (CANCIDAS), dem ersten Antimykotikum aus der Gruppe der Echinocandine. Angesichts der zunehmenden therapeutischen Möglichkeiten besteht Bedarf für Richtlinien und Empfehlungen hinsichtlich der optimalen Auswahl und Behandlungsstrategien in verschiedenen klinischen Situationen, wie z.B. bei der empirischen Behandlung neutropenischer Patienten mit persistierendem Fieber oder bei Nachweis von Candida- oder Aspergillus-Spezies bei immunsupprimierten Patienten oder in einer postoperativen Phase.<sup>1,2</sup> Da wir in dieser Zeitschrift bereits eine Übersicht zur Therapie der invasiven Candidiasis publiziert haben, sollen hier die Therapie der invasiven Aspergillose und die Behandlung neutropenischer Patienten mit persistierendem Fieber im Vordergrund stehen (vgl. ZCT 2004;25 (Heft3): 17-19 oder [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) → frühere Ausgaben).

### Invasive Aspergillose

Diese häufig tödlich verlaufende Infektion tritt bei immunsupprimierten Patienten auf. Typisch ist diese Mykose für neutropenische

## Inhalt

# 1/2007

### Übersicht

- Therapie invasiver Pilzinfektionen Seite 1-4
- Antimykotische Prophylaxe bei Lebertransplantationen Seite 4

### Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (19)

- Enteritische Salmonellen Seite 3

### Helicobacter pylori-Infektionen

- Wie lange behandeln? Seite 4-5
- Welche Zweittherapie ist optimal? Seite 5

### Herpes zoster

- Prophylaxe und Therapie Seite 5-6

### Perioperative Prophylaxe

- Ertapenem versus Cefotetan bei Colonoperationen Seite 6

### Mittel der Wahl

- Moxifloxacin versus Pip-Taz bei intraabdominellen Infektionen Seite 6
- Vancomycin-Therapie der MRSA-Pneumonie? Seite 7
- Chloroquin zur Malariabehandlung? Seite 7

### Optimierung der Antibiotikatherapie

- Zyklischer Wechsel sinnvoll? Seite 7-8
- Dosierung von Tacrolimus bei Azol-Therapie Seite 8
- Pip-Taz: Dauerinfusion günstiger Seite 8

### Harnwegsinfektionen

- Diagnostik notwendig? Seite 8

### Intestinale Infektionen

- Fluorchinolone und C. difficile Seite 9
- Salmonellen von Haustieren Seite 9

### Influenza-Prophylaxe

- Vakzination in Schulen erfolgreich Seite 9

### Nebenwirkungen

- Minocyclin-induzierte Hautverfärbungen Seite 10
- Telithromycin und Myasthenia gravis Seite 10

**Tabelle 1: Empirische antimykotische Therapie bei Patienten mit Neutropenie und persistierendem Fieber** (mod. nach Flückiger et al., 2006)

| Freiname                    | Handelsname    | Dosierung  |
|-----------------------------|----------------|--|
| Amphotericin B Desoxycholat | AMPHOTERICIN B | 1 x 1 mg/kg pro Tag i.v.   |
| Amphotericin B liposomal    | AMBISOME       | 1 x 3 mg/kg pro Tag i.v.   |
| Caspofungin                 | CANCIDAS       | 1 x 50 mg i.v. (initial 1 x 70 mg)   |
| Voriconazol                 | VFEND          | 2 x 4 mg/kg i.v. (initial 2 x 6 mg/kg innerhalb von 24 h), orale Weiterbehandlung mit 400 mg pro Tag |
| Itraconazol                 | SEMPERA        | 1 x 200 mg i.v. (initial: 2 x 200 mg innerhalb von 24 h), orale Weiterbehandlung mit 400 mg pro Tag  |

**Tabelle 2: Klinische Vergleichsstudien zur empirischen Therapie mit Antimykotika bei Patienten mit Neutropenie und persistierendem Fieber\***

| Autor/Jahr                   | Patienten | Antimykotikum | Erfolg | UAW**   |
|------------------------------|-----------|---------------|--------|---------|
| Winston 2000 <sup>11</sup>   | 317 Pat.  | Fluconazol    | 68 %   | 1 %     |
|                              |           | Ampho B (doc) | 67 %   | 33 %    |
| Boogaerts 2001 <sup>12</sup> | 384 Pat.  | Itraconazol   | 47 %   | 5 %     |
|                              |           | Ampho B (doc) | 38 %   | 24 %    |
| Walsh 2002 <sup>13</sup>     | 837 Pat.  | Voriconazol   | 26 %   | 10 %*** |
|                              |           | Ampho B (lip) | 31 %   | 19 %    |
| Walsh 2004 <sup>14</sup>     | 1123 Pat. | Caspofungin   | 34 %   | 3 %     |
|                              |           | Ampho B (lip) | 34 %   | 12 %    |

\* vgl. Text; die Daten können nur auszugsweise dargestellt werden. Die Ergebnisse sind nur innerhalb einer Studie vergleichbar, da sich die Studienbedingungen, wie Grunderkrankungen der Patienten, Zeitdauer der Beobachtung etc. beträchtlich unterscheiden. Die Zahlen wurden zum Teil gerundet.

\*\* Die Zahlen geben die Häufigkeit des Anstiegs des Serumkreatinins wieder.

\*\*\* Unter Voriconazol traten vermehrt Sehstörungen auf (22 % vs. 1 %).

Patienten mit malignen Erkrankungen sowie Patienten nach Stammzell- oder Organtransplantationen. Ein besonderes Risiko besteht beim Auftreten einer GVHD („graft versus host disease“). Darüber hinaus haben neuere Studien gezeigt, dass auch bei Patienten mit Lungenerkrankungen und langfristiger Glukokortikoid-Behandlung ein erhöhtes Risiko vorhanden ist. In einer Studie aus Belgien konnte gezeigt werden, dass bei 6,9 % von 1850 Patienten auf einer Intensivstation eine invasive Aspergillose diagnostiziert werden konnte. Ohne Berücksichtigung der Patienten mit malignen Erkrankungen waren es noch 3,7%. Die Infektion verlief zu 80 % tödlich. Es ist bemerkenswert, dass etliche dieser Patienten keine der typischen Risikofaktoren aufwiesen, aber schwerwiegende Grunderkrankungen bestanden, wie zum Beispiel eine Leberzirrhose. Mit 80 - 90 % war die Infektion in den unteren Atemwegen lokalisiert, in den übrigen Fällen bestand eine Sinusitis oder ZNS-Lokalisation.<sup>3</sup> Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass es sich bei dem verursachenden Erreger in mehr als 90 % der Fälle um *A. fumigatus* handelt, auch *A. flavus*, *A. terreus* und *A. niger* kommen vor. *A. terreus* wurde in den vergangenen Jahren vermehrt als Erreger isoliert, derartige Infektionen weisen eine besonders

niedrige Ansprechrate auf. In einer Studie in den USA waren es 28 % im Vergleich zu 39 % der Patienten, bei denen *A. fumigatus* isoliert worden war. Die minimalen Hemmkonzentrationen MHK<sub>90</sub> von Amphotericin B waren für *A. terreus* höher als die für *A. fumigatus* (4,0 vs. 1,0 mg/l). Leider ist die mikrobiologische Empfindlichkeitstestung bei Pilzen nach wie vor keine Routinemethode, sondern auf spezialisierte Laboratorien beschränkt.<sup>4</sup>

Jahrzehnte lang bestand die einzige Option zur Behandlung der invasiven Aspergillose in der intravenösen Verabreichung von Amphotericin B. Allerdings ist die Wirksamkeit des Antimykotikums enttäuschend und häufige toxische Effekte machen nicht selten einen Abbruch der Therapie notwendig. Die liposomale Formulierung des Arzneistoffes ist besser verträglich und wird vermehrt auch in klinischen Studien eingesetzt. In einer direkt vergleichenden Untersuchung zwischen der konventionellen und der liposomalen Form bei invasiver Aspergillose wurden in beiden Studienarmen etwa gleiche Erfolgsraten von 35 % ermittelt. Ein Vergleich von zwei Dosierungen des Liposomen-Präparates (10 mg/kg und 3 mg/kg am Tag) brachte keinen Hinweis auf eine mögliche Überlegenheit der höheren Dosierung.<sup>5</sup>

Es liegt eine kleine Studie an 31 Patienten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von intravenös und anschließend oral verabreichtem Itraconazol (SEMPERA u.a.) bei invasiver Aspergillose vor. Die Studie ist nicht geeignet, um daraus weitreichende Schlüsse zu ziehen. Als nachteilig müssen die variablen Plasmaspiegel und das Interaktionsrisiko angesehen werden.<sup>6</sup>

Umfangreichere Studien wurden mit Voriconazol (VFEND) durchgeführt. In einer nicht-vergleichenden Studie wurde für dieses Azol eine Ansprechrate von 48 % ermittelt. Im Vergleich zu Amphotericin B-Desoxycholat war die Therapie mit Voriconazol bei 53 % der Patienten erfolgreich und damit dem Standardpräparat signifikant überlegen (32%). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten unter Voriconazol seltener auf. Auch die Plasmaspiegel von Voriconazol unterliegen erheblichen Schwankungen, vor allem bei Patienten mit unerwünschten Wirkungen wurden hohe Spiegel gemessen. Aufgrund der Interaktionsrisiken kann es notwendig sein, die Dosierung gleichzeitig gegebener Medikamente anzupassen und vermehrt auf unerwünschte Wirkungen zu achten.<sup>7</sup>

Die Wirksamkeit von Posaconazol (NOXAFIL) als Zweitlinientherapie bei invasiver Aspergillose wurde bei Patienten aus verschiedenen Risikogruppen gezeigt. Eine umfangreiche Studie wurde bei 600 Patienten mit Stammzelltransplantation durchgeführt, die zur Prophylaxe invasiver Mykosen Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) oder Posaconazol erhielten. Invasive Aspergillosen waren bei den Patienten der Posaconazol-Gruppe seltener (2,3 % vs. 7 %) und weniger Patienten verstarben an invasiven Mykosen (1 % vs. 4 %). In beiden Gruppen traten bei etwa jedem dritten Patienten unerwünschte Wirkungen auf. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen wurden bei 13 % (Posaconazol) und 10 % (Fluconazol) der Patienten beobachtet. Ergebnisse mit Posaconazol als primäres Antimykotikum zur Therapie invasiver Aspergillosen aus Vergleichsstudien liegen noch nicht vor.<sup>8</sup>

Caspofungin ist zur Sekundärtherapie der invasiven Aspergillose zugelassen. Bei Patienten, die nicht auf eine antimykotische Therapie ansprachen oder das entsprechende Medikament nicht vertrugen, wurde ein zumindest teilweiser Erfolg der Therapie bei 40 % der Patienten beobachtet, 5 % zeigten einen vollständigen Behandlungserfolg. Umfangreiche Vergleichsstudien zum möglichen primären Einsatz von Caspofungin bei invasiver Aspergillose sind notwendig und werden zurzeit von der EORTC durchgeführt.<sup>9</sup>

Angesichts der schlechten Prognose der Erkrankung erscheint die Möglichkeit einer Kombinationstherapie mit Antimykotika aus verschiedenen Wirkstoffgruppen sinnvoll

## Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (19)

### Enteritische Salmonellen

**Morphologie und Kultur:** Enteritische Salmonellen verursachen im Gegensatz zu typhösen Salmonellen hauptsächlich gastrointestinale Infektionen (meist als Salmonellose oder Salmonella-Enteritis bezeichnet). Hinsichtlich Morphologie und Anzucht im Labor unterscheiden sich typhöse und enteritische Salmonellen nicht voneinander. Die Differenzierung erfolgt auf der Basis der Körper (O)- und Geißel (H)-Antigene. Entsprechend dem Kauffmann-White-Schema lassen sich mehr als 2.500 Serovare unterscheiden. Größere epidemiologische Bedeutung als Erreger von Lebensmittelintoxikationen haben jedoch nur 20 bis 30 Serovare. Die wichtigsten Serovare sind *S. typhimurium* und *S. enteritidis*.

**Epidemiologie:** Salmonella-Enteritiden sind Zoonosen. Der Mensch ist Zufallswirt. Primäre Infektionsquellen sind infizierte oder mit tierischen Ausscheidungen kontaminierte Lebensmittel (unzureichend erhitztes Rind- oder Schweinefleisch, Schlachtgeflügel, Roheiprodukte wie Mayonnaise, Speiseeis etc.) Die für erwachsene Menschen erforderliche Infektionsdosis beträgt  $>10^6$  Bakterien (zum Vergleich: typhöse Salmonellen:  $10^2$  bis  $10^3$  Bakterien). Salmonellen vermehren sich bei Temperaturen zwischen  $4^\circ$  und  $45^\circ\text{C}$ . Aufgrund der beachtlichen Resistenz gegenüber Umwelteinflüssen können sie über einen langen Zeitraum im Abwasser (Wochen bis Monate) und Boden (Monate bis Jahre) überleben.

Der Nachweis enteritischer Salmonellen ist meldepflichtig. Im Jahr 2006 wurden dem Robert-Koch-Institut mehr als 50.000 Fälle berichtet. Allerdings ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen. Die Verbreitung wird durch Massentierhaltung, Gemeinschaftsverpflegung in Kindertagesstätten, Altenheimen, Kantinen, Hotel- und Restaurantküchen sowie in Privathaushalten durch fehlerhafte Weiterverarbeitung von Lebensmitteln (ungenügende Kühlung, unzureichende Erhitzung) gefördert.

**Pathogenese und Krankheitsbilder:** Enteritische Salmonellen verursachen Lokalinfectionen des Darmes. Bei Patienten mit Abwehrschwäche können sie auch systemische Infektionen auslösen. Sie adhären mittels der Fimbrien an Enterozyten des unteren Dünndarms, penetrieren diese und lösen eine lokale Entzündungsreaktion aus. Nach einer Inkubationszeit von maximal sieben Tagen treten Durchfall, Brechreiz/Erbrechen sowie mäßiges Fieber auf. Der Stuhl ist zumeist

wässrig oder schleimig-blutig. Die Dauer der Symptome kann Stunden bis Tage betragen. Bei schwerem Verlauf können Schüttelfrost, hohes Fieber und Kreislaufkollaps auftreten. Bei ca. 5% der Patienten gelangen die Erreger in den Blutkreislauf mit der Gefahr einer Absiedlung in andere Organe. Mögliche Komplikationen sind Perikarditis, neurologische Störungen, reaktive Arthritis, Spondylitis oder Osteomyelitis. Der Erreger ist im Stuhl noch vier bis sechs Wochen nach Beendigung der Erkrankung nachweisbar.

**Diagnostik:** Die Anzucht erfolgt aus Stuhl, Erbrochenem oder verdächtigen Lebensmitteln unter Verwendung von Selektivmedien. Anschließend werden eine biochemische Leistungsprüfung und Serotypisierung (Kauffmann-White-Schema) durchgeführt.

**Therapie:** Bei unkompliziertem Verlauf ist eine antibiotische Therapie nicht erforderlich. Die Therapie erfolgt symptomatisch, d. h. Ruhigstellung des Darms mit Loperamid (IMODIUM u.a.) sowie Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes. Bei schwerem klinischen Verlauf, Vorliegen von schwerwiegenden Grunderkrankungen (Leukämie, AIDS, nach Organtransplantation) oder bei Risikopatienten (mit Herzklappen- oder Gelenkprothesenersatz, hohes Lebensalter, Kleinkinder) dagegen ist die Gabe von Antibiotika indiziert, um septische Absiedlungen zu verhindern.

Als Wirkstoffe kommen Cotrimoxazol (EUSAPRIM u.a.; Erwachsene zweimal 2 Tabletten pro Tag über 3-10 Tage), Ampicillin (BINOTAL u.a.; Erwachsene 3-4 g pro Tag, Kinder 100 mg/kg/Tag), Fluorchinolone wie Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.; Erwachsene zweimal 500 mg pro Tag über 3-10 Tage) oder Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.; Erwachsene 2,0 g pro Tag i.v.) in Betracht. Für Behandlungsversuche zur Sanierung von Ausscheidern ist Ciprofloxacin (zweimal 500 mg pro Tag für 10 Tage) am ehesten geeignet.

In Deutschland waren in dem Zeitraum 2001 bis 2004 nach den Angaben des RKI 21-27% der enteritischen Salmonellen gegen Ampicillin und 20-30% gegen Tetracyclin resistent. Dagegen stellte sich die Resistenzlage bei Cotrimoxazol (3-7%), Ceftriaxon ( $<0,5\%$ ) und Ciprofloxacin ( $<0,1\%$ ) günstig dar. Die initiale Therapie sollte auf der Basis der lokalen resistenzevidenzierten Situation erfolgen.

**Meldepflicht:** Gemäß IfSG bei Krankheitsverdacht, Erkrankung, Tod, direktem oder indirektem Erregernachweis

und wünschenswert. Auch zu diesem Aspekt gibt es bisher nur wenig Daten. In einer nicht vergleichenden Studie bei 53 Patienten wurde Caspofungin in Kombination mit einem Azol oder Amphotericin B als Sekundärtherapie untersucht. Ein klinischer Erfolg konnte bei 55% der Patienten am Ende der Therapie festgestellt werden, 12 Wochen später lag dieser Wert bei 49%. Die geringen Zahlen gestatten keine fundierten Schlussfolgerungen hinsichtlich der günstigsten Kombinationspartner, am häufigsten wurde Voriconazol gegeben. Insgesamt zeigt diese Pilotstudie aber, dass eine Kombinationstherapie aus Caspofungin mit Amphotericin B oder Azolen bei Versagen der Primärtherapie durchaus sinnvoll sein kann.<sup>10</sup>

### Empirische Therapie bei neutropenischen Patienten

Neutropenische Patienten mit persistierendem Fieber trotz antibiotischer Therapie werden frühzeitig antimykotisch behandelt

(Tabelle 1). Dieses Konzept geht auf Studien zurück, die bereits vor etwa 20 Jahren publiziert wurden und in denen sich eine Amphoterin B-Behandlung als wirksam erwiesen hatte. Alle heute zur Verfügung stehenden Antimykotika sind in größeren Studien mit dem Standardmittel direkt verglichen worden (Tabelle 2). Im Jahr 2000 wurde berichtet, dass Fluconazol ebenso wirksam war wie Amphotericin B, aber sich durch eine deutlich bessere Verträglichkeit auszeichnete.<sup>11</sup> Ein ähnliches Resultat ergab sich auch für intravenös verabreichtes Itraconazol. Die Ansprechraten lagen bei 47% für Itraconazol bzw. bei 38% für Amphotericin B. Darüber hinaus wurde Itraconazol signifikant besser vertragen als Amphotericin B. Nephrotoxische Wirkungen traten bei 24% der Patienten in der Amphotericin-B-Gruppe auf, aber nur bei 5% in der Itraconazol-Gruppe. Dementsprechend wurde die Amphotericin B-Therapie signifikant häufiger abgebrochen (38% vs. 19%). Nach neun Tagen (Medianwert) konnte etwa ein

Drittel der mit Itraconazol behandelten Patienten auf die orale Zubereitung des Präparates wechseln.<sup>12</sup>

In einer weiteren umfangreichen Studie an insgesamt mehr als 800 Patienten wurde Voriconazol im Vergleich zu liposomalem Amphotericin B untersucht. Ein klinischer Erfolg wurde bei 26% der Patienten in der Voriconazol-Gruppe und bei 31% in der Vergleichsgruppe festgestellt. Voriconazol war in dieser Studie überlegen bei der Prävention von Durchbruchinfektionen (5% vs. 1,9%) und erwies sich insgesamt als besser verträglich. Bei etwa jedem fünften Patienten traten reversible Sehstörungen auf, Nierenfunktionsstörungen waren in der Amphotericin B-Gruppe häufiger.<sup>13</sup>

Auch Caspofungin wurde bei dieser Indikation mit liposomalem Amphotericin B verglichen. In der umfangreichen Doppelblindstudie bei mehr als 1000 Patienten erwiesen sich beide Substanzen als gleich wirksam, die

Ansprechrate lag bei 34% in beiden Gruppen. Auch dieses Antimykotikum war besser verträglich als liposomales Amphotericin B. Nephrotoxische Reaktionen traten nur bei 2,6% im Vergleich zu 11,5% der Patienten unter Amphotericin auf.<sup>14</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG:** Die Möglichkeiten der antimykotischen Therapie sind in den vergangenen Jahren wesentlich erweitert worden. Bei invasiver Aspergillose wird heute in vielen Zentren anstelle von Amphotericin B (AMPHOTERICIN u.a.) das Azol-Antimykotikum Voriconazol (VFEND) als primäres Therapeutikum angewandt. Mit Itraconazol (SEMPERA u.a.) bestehen nur relativ begrenzte Erfahrungen. Bei Versagen der Primärtherapie kann Posaconazol (NOXAFIL) eingesetzt werden, wobei allerdings berücksichtigt werden muss, dass diese Substanz nicht zur intravenösen Gabe zur Verfügung steht. Als Zweitlinientherapeutikum ist bei dieser Indikation auch Caspofungin (CANCIDAS) angezeigt, nachdem in entsprechenden Studien die Wirksamkeit gezeigt werden konnte. Amphotericin B, Itraconazol, Voriconazol und Caspofungin können auch mit etwa gleich gutem Erfolg bei neutropenischen Patienten mit persistierendem Fieber angewandt werden. Die neueren Antimykotika zeichnen sich im Vergleich zu Amphotericin B durch eine verbesserte Verträglichkeit aus. Bei einer Behandlung mit Azolen muss das Interaktionspotenzial dieser Arzneimittel berücksichtigt werden. Insgesamt ist es als Fortschritt zu begrüßen, dass nun mehrere Optionen bestehen und die schwerstkranken Patienten nicht mehr ausschließlich und zwingend mit einem Antimykotikum behandelt werden müssen, das ein erhebliches nephrotoxisches Potenzial aufweist.

Hinweis: Die Zitate zu diesem Artikel finden Sie auf unserer Internetseite [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) unter der Rubrik „Aktuelle Ausgabe, Übersicht“. Dort finden Sie auch direkte Verknüpfungen zu den Zusammenfassungen der Originalarbeiten.

## Antimykotische Prophylaxe bei Lebertransplantationen

Bei Lebertransplantationen existiert in der frühen Posttransplantationsperiode ein Risiko zwischen 7 - 42%, eine invasive Pilzinfektion zu entwickeln. Derartige Infektionen haben beträchtliche klinische Konsequenzen mit Letalitätsraten zwischen 36 - 70% für invasive Candida-Infektionen und 60 - 100% für invasive Aspergillus-Infektionen. Eine derartig ungünstige Situation verbunden mit

den erheblichen Schwierigkeiten einer frühen Diagnosestellung hat in vielen Zentren zum Einsatz einer präventiven Strategie mit Antimykotika geführt. In einer Metaanalyse von kontrollierten Studien haben Autoren aus Australien den Stellenwert dieser antimykotischen Prophylaxe untersucht.<sup>1</sup> Insgesamt zehn randomisierte Vergleichsstudien konnten in der zwischen den Jahren 1966 und 2005 publizierten Literatur gefunden werden. Vier Studien verglichen Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) mit Placebo oder nicht-systemisch wirksamen Antimykotika; eine Studie verglich Itraconazol (SEMPERA) mit Placebo und eine weitere Studie verglich liposomales Amphotericin B (AMBISOME) mit Placebo. In drei Studien wurden unterschiedliche Antimykotika miteinander verglichen. Die Inzidenz von invasiven Pilzinfektionen in den Vergleichsgruppen mit Placebo bewegte sich zwischen vier und 23%. Die präventive Gabe von Fluconazol reduzierte das Risiko einer gesicherten invasiven Pilzinfektion um 75%. Auch mit den anderen untersuchten Substanzen (Itraconazol, liposomales Amphotericin B) konnten die gleichen positiven Resultate erreicht werden. Die Fluconazol-Prophylaxe bewirkte keine vermehrte Kolonisation oder Infektion durch Azol-resistente Pilze, allerdings waren die diesbezüglichen Daten begrenzt. Die Häufigkeiten der Unverträglichkeitsreaktionen unterschieden sich in den zitierten Studien nicht zwischen Antimykotika- und Placebogruppen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Trotz der eindeutigen präventiven Effekte eines frühen postoperativen Einsatzes von Antimykotika bei Leber-transplantierten Patienten sollte diese Prophylaxe nur bei Vorliegen von Risikofaktoren eingesetzt werden. Derartige Risikofaktoren sind in den Richtlinien der IDSA publiziert worden.<sup>2</sup>

1. PLAYFORD, E.G. et al.  
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;  
25: 549 - 561
2. PAPPAS, G.P. et al.  
"Guidelines for treatment of candidiasis"  
Clin Infect Dis 2004; 38: 161 - 189

## Helicobacter pylori-Infektionen

### Helicobacter Behandlung: Wie lange?

Die optimale Dauer einer Helicobacter pylori-Behandlung wird kontrovers diskutiert. In zwei italienischen Studien wurde dieser Fragestellung nachgegangen; beide Studien gelangten interessanter Weise zu unterschiedlichen Ergebnissen. In der so genannten HYPER-Studie wurden zwischen Mai 1996 und Juni

1998 in 81 Endoskopieabteilungen in italienischen Kliniken insgesamt 909 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Therapie bestand aus zweimal täglich Omeprazol (ANTRA u.a.) in Kombination mit zweimal 1 g Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.) sowie zweimal täglich 500 mg Clarithromycin (BIAXIN u.a.) entweder über eine oder über zwei Wochen. Eine weitere Kontrollgruppe erhielt zweimal 20 mg Omeprazol täglich, zweimal 1 g Amoxicillin täglich und anstelle des Clarithromycins ein Placebo ebenfalls zweimal täglich über zwei Wochen. Das mittlere Lebensalter der Patienten lag zwischen 45 und 47 Jahre, 65% bis 72% der Patienten waren Männer. In der Intention-to-treat Analyse ergab sich eine mittlere Eradikationsrate nach einer Woche von 79,7% in der Triple-Therapie bei 301 Patienten, für die zweiwöchige Triple-Therapie lag die Eradikationsrate bei 81,7%. Die Zweifach-Therapie über zwei Wochen bei 305 Patienten war mit 44,6% wenig effektiv.

Die Autoren folgerten aus ihrer Studie, dass eine einwöchige Dreifachtherapie für die H. pylori-Eradikation ausreicht und zu gleichen Ergebnissen führt bezüglich Wirksamkeit, Verträglichkeit und der Patientencompliance, wie eine zweiwöchige Behandlung.

In einer Studie aus der Universitätsklinik in Rom wurden 486 unausgewählte konsekutive Patienten mit einer gesicherten H. pylori-Infektion mit der gleichen Therapie wie in der zuvor zitierten Studie über eine oder zwei Wochen behandelt; allerdings wurde in zwei Gruppen Amoxicillin durch Metronidazol (CLONT u.a.) in einer Dosierung von zweimal 500 mg täglich ersetzt. In der Intention-to-treat Analyse ergab sich ein signifikant besseres Eradikationsergebnis mit einer zweiwöchigen Dreifach-Therapie, bestehend aus Omeprazol, Amoxicillin und Clarithromycin mit einer allerdings insgesamt relativ niedrigen Eradikationsrate von 70%; alle anderen Vergleichsgruppen, auch diejenige über zwei Wochen mit Metronidazol lagen unter 60% Eradikation. Die Autoren empfehlen auf der Basis ihrer Daten mit allerdings begrenzten Patientenzahlen eine Dreifachtherapie über zwei Wochen.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Wegen der inzwischen auch in Deutschland nicht unbeträchtlichen Resistenz von Helicobacter pylori gegenüber Metronidazol (CLONT u.a.) sollte die Dreifachtherapie durchweg aus einem Protonenpumpenhemmer, Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.) sowie Clarithromycin (BIAXIN u.a.) bestehen. Bei Patienten mit Erstbehandlung, guter Compliance und mangelnden weiteren Risikofaktoren scheint die einwöchige Therapie ausreichend zu sein.

ZAGARI, R.M. et al.  
Gut 2006 (Epub ahead of print)

PAOLUZZI, P. et al.  
Helicobacter 2006; 11: 562 - 568

## Zweittherapie bei Helicobacter pylori-Infektion

Die vermehrte Resistenz von Helicobacter pylori gegen die Standardantibiotika führt zu vermehrten Therapieversagen der primären Behandlung. Präparate mit Wismut-Salzen sind nicht in allen Ländern verfügbar, so dass bei einer derartigen Situation die Therapie unklar ist. In einer Studie aus Taiwan wurde mittels prospektiven Studiendesigns geprüft, ob zwei unterschiedliche Sekundärbehandlungen nach Versagen der Ersttherapie gleichwertig sind. 93 Patienten, die eine nicht erfolgreiche Helicobacter-Eradikation unter einer Medikation mit Protonenpumpen-Inhibitor plus Clarithromycin (BIAXIN u.a.) plus Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.) aufwiesen, erhielten eine Sekundärtherapie, bestehend aus Esomeprazol (NEXIUM), Clarithromycin, Tetracyclin (div. Präparate) und Metronidazol (CLONT u.a.) (sog. ECTM-Gruppe, n=46) oder in der Vergleichsgruppe Esomeprazol, Wismutsubcitrat (in Deutschland nicht im Handel), Tetracyclin und Metronidazol (sog. EBTM-Gruppe, n=47). Acht Wochen nach Beendigung der Antibiotikagabe wurde eine Endoskopie vorgenommen, um den Behandlungserfolg zu kontrollieren. In der Intention-to-treat-Analyse wurden in beiden Behandlungsgruppen ähnliche Eradikationsraten mit 74% für ECTM und 77% für EBTM beobachtet; die Medikamenten-Compliance wurde mit 94% versus 96% als erfreulich bewertet. Die Nebenwirkungsrate war allerdings in der ECTM-Gruppe mit 57% höher als in der EBTM-Gruppe mit 36%. In der EBTM-Gruppe war die Eradikationsrate von Metronidazol-resistenten Stämmen mit 67% (8 von 12 Patienten) signifikant niedriger als die Eradikation von Metronidazol-empfindlichen Stämmen mit 10% (9 von 9 Patienten). In der ECTM-Vergleichsgruppe ergaben sich keine Unterschiede bezüglich der Eradikation bei Metronidazol-sensiblen oder Metronidazol-resistenten Stämmen mit 69% versus 70%.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die neue Zweitlinientherapie bestehend aus Esomeprazol (NEXIUM), Clarithromycin (KLACID u.a.), Tetracyclin (div. Präparate) und Metronidazol (CLONT u.a.) zeigte in dieser Studie gleiche Eradikationsraten wie die Standardtherapie mit Wismutsubcitrat (in Deutschland nicht im Handel) anstelle von Clarithromycin. In Ländern ohne Verfügbarkeit von Wismut-Salzen könnte die zuerst genannte Zweitlinientherapie erhebliche Bedeutung erlangen.

WU, D.C. et al.  
Eur J Clin Invest 2006; 36: 803 - 809

# Herpes zoster

## Prophylaxe und Therapie des Herpes zoster

In der Behandlung des Herpes zoster sind in den vergangenen Jahren durch die Entwicklung mehrerer antiviraler Wirkstoffe Fortschritte gemacht worden. Typische Komplikationen, wie zum Beispiel die postherpetische Neuralgie stellen aber nach wie vor erhebliche, ungelöste Probleme dar. Die Pathogenese der postherpetischen Neuralgien ist unklar. Diskutiert werden eine erhöhte Empfindlichkeit entsprechender Neurone oder eine geringe, persistierende Aktivität des Varizella-Zoster-Virus (VZV) in den Ganglien. Falls die zweite Möglichkeit wesentlich zur Pathogenese beiträgt, könnte eine hoch dosierte und lang anhaltende antivirale Therapie erfolgreich sein. Auf der Basis dieser Hypothese behandelten Neurologen in Denver (Colorado, USA) insgesamt 15 Patienten mit postherpetischen Neuralgien zwei Wochen lang hoch dosiert mit dreimal täglich 10 mg Aciclovir/kg KG intravenös (ZOVIRAX) und anschließend für einen weiteren Monat oral mit Valaciclovir (VALTRESX). Acht der 15 Patienten gaben eine Besserung der Beschwerden an. Da es sich nicht um eine Placebo-kontrollierte Studie handelt, können keine weitreichenden Schlussfolgerungen daraus gezogen werden. Eine Therapieempfehlung kann aus diesen Ergebnissen nicht abgeleitet werden, solange sie nicht durch kontrollierte Studien bestätigt werden.<sup>1</sup>

Deutlichere Effekte wurden mit einem Impfstoff gegen VZV erreicht, der zur Prophylaxe eines Zosters an etwa 38.000 Personen über 60 Jahre untersucht wurde.<sup>2</sup> In der Placebogruppe entwickelte sich im Beobachtungszeitraum bei etwa 600 Patienten ein Zoster, während es in der Impfstoffgruppe nur etwa 300 Patienten waren. Damit verbunden war eine Reduktion der Fälle mit postherpetischer Neuralgie um etwa zwei Drittel. Der Impfstoff ist in den USA unter dem Namen ZOSTAVAX im Handel. In Europa ist das Präparat zwar zugelassen, es wird aber nicht kommerziell vertrieben, weil es zurzeit weiterentwickelt wird. Die jetzige Form muss tiefgekühlt aufbewahrt werden; das neue Produkt, mit dessen Einführung gegen Ende des Jahres 2007 gerechnet wird, soll auch bei Kühlschranktemperaturen stabil sein. Da der geprüfte Impfstoff im Vergleich zu dem kommerziell erhältlichen Varizella-Impfstoff (VARIVAX u.a.) eine deutlich höhere Potenz aufweist, sind entsprechende Ergebnisse mit dem Varizella-Impfstoff nicht zu erwarten.

Eine Übersicht über die verschiedenen Behandlungsstrategien eines Zosters mit oder ohne Komplikationen wurde unlängst von einer interdisziplinären Gruppe ausgewiesener

Experten auf diesem Gebiet publiziert.<sup>3</sup> Zur spezifischen, antiviralen Therapie des Herpes zoster stehen in Deutschland vier Medikamente zur Verfügung, deren Wirksamkeit in entsprechenden kontrollierten Studien nachgewiesen worden ist. Das erste Medikament, mit dem dieser Nachweis gelang, war Aciclovir in einer Dosierung von 5 x tgl. 800 mg. Im Vergleich zum Aciclovir stellen Valaciclovir und Famciclovir (FAMVIR) pharmakologische Weiterentwicklungen dar, bei denen geringe Vorteile bestehen, weil sie besser resorbierbar sind bzw. langsamer eliminiert werden. Diese Derivate müssen nur dreimal täglich genommen werden, weshalb eine zuverlässigere Einnahme durch die Patienten erwartet werden kann (vgl. ZCT 2003; 24 (Heft 3): 17-19 oder [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) → frühere Ausgaben).

In einer groß angelegten Doppelblindstudie konnte auch die Wirkung von Brivudin (ZOSTEX) im direkten Vergleich mit Famciclovir belegt werden.<sup>4</sup> Etwa 2000 immunkompetente Patienten mit einem Lebensalter von mehr als 50 Jahren wurden entweder mit 3 x tgl. 250 mg Famciclovir oder mit 1 x tgl. 125 mg Brivudin behandelt. Beide Medikamente waren gleich wirksam, sie führten innerhalb von 32 Stunden zu einem Stopp der Bläschenbildung und innerhalb von sechs Tagen zu einem Abschluss der Verkrustungen (Medianwerte). Als vorteilhaft wird die Möglichkeit der einmal täglichen Gabe von Brivudin angesehen. Besonderes Interesse galt der Häufigkeit der postherpetischen Neuralgien, die in beiden Gruppen nach drei Monaten noch bei etwa jedem zehnten Patienten bestanden. Die mittlere Dauer der schmerzhaften Komplikation war in beiden Behandlungsgruppen zwar unterschiedlich, die Differenz war aber nicht statistisch signifikant. Dies galt auch für eine Untergruppe von Patienten mit einem Lebensalter von >65 Jahren. Bei den älteren Patienten persistierten die Schmerzen für 39,5 Tage (Brivudin) vs. 57,5 Tage (Famciclovir). Beide Medikamente waren etwa gleich gut verträglich, leichte Unverträglichkeiten, wie Kopfschmerzen oder Übelkeit, wurden jeweils nur bei etwa 1% der Patienten beobachtet. Es muss allerdings beachtet werden, dass Patienten die Brivudin bekommen, nicht mit Fluoruracil (RIBOFLUOR u.a.) oder verwandten Zytostatika behandelt werden dürfen, da sonst eine ausgeprägte Knochenmarksuppression resultieren kann. Ein zeitlicher Abstand von mindestens vier Wochen zwischen der antiviralen und der zytostatischen Behandlung muss eingehalten werden, um eine verstärkte Fluoruracil-vermittelte Toxizität zu verhindern.<sup>5</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG:** Zur Therapie des Zosters stehen vier Virustatika zur Verfügung. Neben dem klassischen Aciclovir (ZOVIRAX u.a.) können Valaciclovir (VALTRESX), Famciclovir (FAMVIR) oder Brivudin (ZOSTEX) verordnet werden.

**Mit allen Substanzen wird ein verkürzter Krankheitsverlauf erreicht, mit der Entwicklung einer postherpetischen Neuralgie muss aber bei einem erheblichen Teil der Patienten gerechnet werden. Ein neuer Ansatz zur Prophylaxe der Erkrankung besteht in der Gabe eines speziell entwickelten Impfstoffs, mit dessen Einführung in Europa gegen Ende des Jahres 2007 gerechnet wird.**

1. QUAN, D. et al.  
Arch Neurol 2006; 63: 940 - 942
2. OXMAN, M.N. et al.  
N Engl J Med 2005; 352: 2271 - 2284
3. DWORKIN, R.H. et al.  
Clin Infect Dis 2007; 44: S1 - S26
4. WASSILEW, S.W. et al.  
J Europ Acad Dermatol Venereol 2005; 19: 47 - 55
5. ZOSTEX, Informationen für Fachkreise,  
Berlin Chemie AG, Mai 2006, www.fachinfo.de

## Perioperative Prophylaxe

### Ertapenem versus Cefotetan in der perioperativen Prophylaxe bei Dickdarmoperationen

Elektive kolorektale chirurgische Eingriffe beinhalten ein hohes infektiöses postoperatives Risiko. Eine antibiotische perioperative Prophylaxe wird daher allgemein empfohlen. In einer umfangreichen Doppelblind-Studie wurde zwischen Mai 2002 und März 2005 in 51 chirurgischen Abteilungen in den USA geprüft, ob Ertapenem (INVANZ), ein neueres Carbapenem mit langer Halbwertszeit, der Standardtherapie mit Cefotetan (in Deutschland nicht im Handel) bei kolorektalen chirurgischen Eingriffen gleichwertig bzw. überlegen ist. Insgesamt 901 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, davon 451 in die Ertapenemgruppe und 450 in die Cefotetan-Vergleichsgruppe. Den Patienten wurden innerhalb von 60 Minuten vor dem Beginn des chirurgischen Eingriffs entweder 1g Ertapenem oder 2g Cefotetan über 30 Minuten infundiert. Es wurden nur Patienten mit offener abdomineller Operation des Kolons oder des Rektums randomisiert, in 25,1% der Ertapenemgruppe wurde das Rektum resiziert im Vergleich zu 20,7% in der Vergleichsgruppe. In der Mehrzahl der Patienten (48%/46%) handelte es sich um Kolonkarzinome, in 20,4% in der Ertapenemgruppe um Rektumtumoren, diese Tumormanifestation lag auch in 14,1% in der Cefotetangruppe vor. Eine präoperative Darmpräparation wurde zu etwa gleichen Teilen mit Polyethylenglycol oder Natriumphosphat durchgeführt. In der Inten-

tion-to-treat-Analyse konnten letztlich 338 Patienten in der Ertapenemgruppe und 334 in der Cefotetangruppe ausgewertet werden. Die Ergebnisse ergaben relativ hohe Misserfolge der Prophylaxe mit 40,2% in der Ertapenemgruppe und 50,9% in der Cefotetangruppe, was statistisch signifikant unterschiedlich war. Die hohe Misserfolgsquote war durch eine sehr exakte Definition der Infektionen sowohl im chirurgischen Operationsbereich wie auch hinsichtlich der Notwendigkeit einer Antibiotikagabe aus anderen Gründen zu erklären. In der Patientengruppe mit per Protokoll-Analyse lagen die Misserfolgsraten mit 28% in der Ertapenemgruppe ebenfalls signifikant niedriger gegenüber den 42,8% in der Cefotetangruppe. Die häufigsten Misserfolge betrafen in beiden Gruppen Infektionen im Operationsgebiet (sowohl oberflächliche als auch tiefere Weichgewebsinfektionen) mit 17,1% in der Ertapenemgruppe und 26,2% in der Cefotetangruppe. Bezüglich der Unverträglichkeitsreaktionen fiel in der Studie eine deutlich höhere Inzidenz von Clostridium difficile-Infektionen mit 1,7% in der Ertapenemgruppe auf gegenüber 0,6% in der Vergleichsgruppe.

**KOMMENTAR: In einem Kommentar zu dieser Publikation wird auf die ungewöhnlich hohe Rate von postoperativen Infektionen in beiden Patientengruppen hingewiesen; als mögliche Erklärung wird die hohe Zahl von übergewichtigen Patienten in dieser Studie diskutiert. Darüber hinaus wird auch auf die erhebliche Resistenzproblematik im Zusammenhang mit dem umfangreichen Einsatz eines Carbapenem-Antibiotikums hingewiesen. Da die Carbapeneme bei problematischen gramnegativen Infektionserregern eine außerordentlich wichtige Antibiotikagruppe darstellen, ist jeder prophylaktische Einsatz kritisch zu sehen.**

ITANI, K.M.F. et al.  
N Engl J Med 2006; 355: 2640 - 2651

SEXTON, D.J.  
N Engl J Med 2006; 355: 2693 - 2695

## Mittel der Wahl

### Moxifloxacin versus Piperacillin/Tazobactam und Amoxicillin/Clavulansäure bei komplizierten intraabdominellen Infektionen

Komplizierte intraabdominelle Infektionen benötigen in der Regel eine operative Intervention und/oder perkutane Drainage. Diese Infektionen sind typischerweise polymikrobiell, hervorgerufen durch jene bakterielle Erreger, die im Gastrointestinaltrakt normalerweise vorhanden sind. Ein breites Spektrum von

Enterobakterien aber auch andere grampositive und gramnegative aerobe und anaerobe bakterielle Spezies müssen zusätzlich antibiotisch erfasst werden. Moxifloxacin (AVALOX u.a.) verfügt über ein breites antibakterielles Spektrum mit guter Aktivität gegen aerobe und anaerobe Erreger, wie sie üblicherweise von Patienten mit intraabdominellen Infektionen isoliert werden. In einer prospektiven Doppelblind-Studie wurden insgesamt 656 Patienten entweder mit 400 mg Moxifloxacin i.v. bzw. oral behandelt oder mit Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) in einer Dosierung von 3g/0,75g alle sechs Stunden gefolgt von Amoxicillin/Clavulansäure 800mg/114mg (AUGMENTAN u.a.) oral alle 12 Stunden für 5-14 Tage. Die Patienten wurden stratifiziert bezüglich der Krankheitsschwere auf der Basis des APACHE II-Scores. Der primäre Endpunkt der Studie war die Heilungsrate am Tag 25-50 nach Beginn der Therapie (test of cure visit). Zusätzlich wurden auch bakteriologische Untersuchungen durchgeführt. Von den mehr als 650 eingeschlossenen Patienten konnten letztlich 379 (58%) bezüglich des Erfolges ausgewertet werden, davon 183 in der Moxifloxacingruppe und 196 in der Vergleichsgruppe. Die Mehrzahl der Infektionen bestand aus komplizierten Appendizitiden sowie Perforationen des Dün- oder Dickdarms. Führende Erreger waren E. coli und Bacteroides Spezies; 77% bzw. 74% der Infektionen waren polymikrobiell. Die klinischen Erfolgsraten am Ende der Beobachtungszeit betragen 80% für Moxifloxacin versus 78% für die Vergleichsgruppe. Die klinische Erfolgsrate für nosokomial erworbene intraabdominelle Infektionen war mit Moxifloxacin (22 von 27 Patienten, 82%) signifikant höher als in der Vergleichsgruppe (17 von 31 Patienten, 55%). Die bakteriologischen Eradikationsraten lagen bei 78% unter Moxifloxacin und bei 77% in der Vergleichsgruppe. Bezüglich der Substanz-bezogenen Unverträglichkeitsreaktionen konnten mit 25% in der Moxifloxacingruppe und 28% in der Vergleichsgruppe ebenfalls keine signifikanten Unterschiede gesehen werden. Ein frühzeitiger Therapieabbruch erfolgte bei 10,3% im Moxifloxacinarm und bei 8,6% in der Vergleichsgruppe. Die häufigsten Unverträglichkeitsreaktionen, die zum Abbruch führten, waren Übelkeit (n=5) und Hautexantheme (n=4).

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine einmal tägliche Moxifloxacin (AVALOX)-Therapie war mindestens gleich wirksam wie eine viermal tägliche Standardtherapie mit Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) gefolgt von Amoxicillin/Clavulansäure oral (AUGMENTAN u.a.) in der Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen. Die Verträglichkeit beider Substanzgruppen war ebenfalls nicht unterschiedlich.**

MALANGONI, M.A. et al.  
Ann Surg 2006; 244: 204 - 211

## Vancomycin-Therapie der MRSA-Pneumonie – neue Fragen?

Weltweit, besonders aber in den USA, sind Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA) zu dominierenden Erregern der nosokomialen Pneumonie geworden. Die Letalität einer derartigen Infektion beträgt in der Regel 20 bis 40%. Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) gilt als Standardtherapie, jedoch erwies sich Linezolid (ZYVOXID) in der retrospektiven Subanalyse einer großen Studie mit nosokomialen Pneumonien als Substanz mit besseren klinischen Ergebnissen. Die Ergebnisse dieser Analyse sind nicht unwidersprochen geblieben, da eine Überlegenheit gegenüber Vancomycin nicht bei Methicillin-sensiblen *S. aureus*-Stämmen nachgewiesen wurde. Als Erklärung für die schlechtere Wirksamkeit von Vancomycin bei derartigen Infektionen wurde die verminderte *in vitro*-Aktivität gegenüber MRSA sowie auch die nur mäßige Penetration in die pulmonalen Kompartments angeführt. Viele Experten glauben zurzeit, dass bei der *in vitro*-Testung von Vancomycin gegenüber MRSA ein niedrigerer Grenzwert von 2 mg/l sinnvoller wäre. In einer retrospektiven Analyse in St. Louis, USA, wurde bei 102 Patienten mit einer in Pflegeheimen erworbenen MRSA-Pneumonie untersucht, wie weit die Vancomycin-Spiegel und die Fläche unter der Serumkonzentrationskurve (AUC) prognostisch von Bedeutung waren. Die Krankenhausletalität bei diesen 102 Patienten war hoch und betrug 31,4%. Nach einem Vergleich der verstorbenen gegenüber den überlebenden Patienten stellten sich als signifikante Risikofaktoren für einen tödlichen Verlauf ein deutlich höherer APACHE-II-Score, eine signifikant häufiger sich manifestierende Niereninsuffizienz im Endstadium und auch die Notwendigkeit für eine Katecholamin-Therapie bzw. eine Beatmung heraus. Keine Unterschiede zwischen diesen beiden Patientengruppen konnten bezüglich der Frequenz einer Sepsis, der Vancomycin-Empfindlichkeit der Keime sowie der Vancomycin-Talspiegel oder AUC-Werte gesehen werden. Eine Stratifikation der Vancomycin Talspiegel (>15 mg/l versus <15 mg/l) und auch der AUC-Werte (>400 mg/lxh versus <400 mg/lxh) ergab ebenfalls keine Korrelation zu der Krankenhausletalität.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Diese Studie hat sicherlich gewisse Mängel durch die retrospektive Analyse und auch wegen der fehlenden exakten mikrobiologischen Charakterisierung der MRSA-Isolate. Die Befunde deuten jedoch nicht auf einen wesentlichen Einfluss von höheren oder niedrigeren Vancomycin-Konzentrationen bezüglich einer erfolgreichen Therapie einer MRSA-Pneumonie hin. Prospektive Doppelblindstudien mit einem exakten Vergleich von Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) gegenüber neueren MRSA-

wirksamen Substanzen wie Linezolid (ZYVOXID) sind notwendig, um zu einer abschließenden Beurteilung zu kommen.

JEFFRES, M.N. et al.  
Chest 2006; 130: 947 - 955

## Chloroquin zur Malariaabehandlung

Chloroquin (RESOCHIN u.a.) ist ein seit Jahrzehnten bewährtes Chemotherapeutikum zur Prophylaxe und Behandlung der Malaria. Zu den Vorteilen der Substanz gehören die rasche Wirksamkeit und gute Verträglichkeit. Zudem ist es ein preiswertes Medikament. Die Anwendbarkeit ist jedoch durch die Resistenzentwicklung erheblich eingeschränkt worden. Resistente Erreger wurden erstmals in Südamerika und Südostasien beobachtet; in den späten 1970er Jahren wurden die resistenten Plasmodien auch auf dem afrikanischen Kontinent zu einem Problem. In dem südafrikanischen Staat Malawi wurde 1993 Chloroquin durch die Kombination aus Sulfadoxin und Pyrimethamin (FANSIDAR) zur Behandlung der Malaria ersetzt. Zu jener Zeit betrug die klinische Wirksamkeit von Chloroquin nur noch weniger als 50%. Ursache ist eine Punktmutation in einem Gen (PfCRT), das für ein Transportprotein kodiert. Diese Mutation wird als „T76“ bezeichnet, weil die Aminosäure Lysin durch Threonin in Position 76 ersetzt wird. Die Prävalenz des molekularen Markers der Chloroquin-resistenten *Falciparum*-Malaria nahm in der Folgezeit ab; 2001 war der Marker nicht mehr nachweisbar, was darauf hindeutete, dass Chloroquin in Malawi wieder wirksam sein könnte.

Um dies zu überprüfen, wurde eine randomisierte klinische Studie an 210 Kindern mit unkomplizierter Plasmodium falciparum-Malaria in Blantyre, Malawi, durchgeführt. Die meist zwei bis drei Jahre alten Kinder wurden mit Chloroquin oder mit Sulfadoxin plus Pyrimethamin behandelt und für die Dauer von 28 Tagen beobachtet, um die Antimalariawirksamkeit des Arzneimittels zu beurteilen. Ein Therapieversagen trat bei einem von 80 Studienteilnehmern unter Chloroquin auf, verglichen mit 71 von 87 Kindern unter Sulfadoxin / Pyrimethamin (Therapieerfolg: 99% vs. 21%). Es zeigten sich keine unerwarteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit den untersuchten Medikamenten, am häufigsten war ein nicht-allergisch bedingter Juckreiz bei 13 Kindern in der Chloroquingruppe.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Chloroquin (RESOCHIN) ist 12 Jahre, nachdem es in Malawi aus dem Verkehr gezogen wurde, wieder ein wirksames Präparat gegen Malaria in diesem südafrikanischen Land.

LAUFER, M.K. et al.  
N Engl J Med 2006; 355: 1959 - 1966

# Optimierung der Antibiotikatherapie

## Zyklischer Antibiotikawechsel sinnvoll?

Die Zunahme resistenter Erreger auf Intensivstationen in den USA und Europa ist ein beträchtliches Problem. Ein möglicher Ansatz, Resistenzen zu verhindern, könnte der zeitlich begrenzte, zyklische Einsatz von unterschiedlichen Antibiotikagruppen darstellen. Insbesondere in der Behandlung von problematischen gramnegativen Erregern wird dieser Ansatz immer wieder diskutiert. In einer Studie aus einer Universitätsklinik in St. Louis (USA) wurde diese zyklische Anwendung von Antibiotika prospektiv über einen Zeitraum von etwa 2,5 Jahren analysiert.

Insgesamt 1172 Patienten wurden in die internistische Intensivstation für mehr als 48 Stunden eingewiesen und prospektiv untersucht. Nach einer 4,5 Monate dauernden Basiserfassung wurde das zyklische Antibiotikaprotokoll mit vier unterschiedlich definierten Antibiotikaklassen mit Aktivität gegen gramnegative Erreger begonnen, die alle drei bis vier Monate gewechselt wurden. Als Zielparame-ter wurde der Nachweis eines resistenten Erregers nach Beginn einer empirischen Antibiotikatherapie definiert. Bei insgesamt 139 prospektiv erfassten Patienten mit gramnegativen Erregern ließen sich 59 septische Infektionen, 17 Beatmungspneumonien und 101 Harnwegsinfektionen nachweisen. 55 Infektionen (31%) waren durch gramnegative Erreger verursacht, die gegen mindestens eine oder mehrere Antibiotikagruppen resistent waren. Die beiden am häufigsten betroffenen Infektionsarten waren Harnwegsinfektionen mit 33% und septische Infektionen mit 30%. 15 Patienten erhielten eine inadäquate empirische Therapie für insgesamt 18 Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger. Hierbei waren insbesondere die Beatmungspneumonien führend. Patienten mit einer inadäquaten empirischen Anfangstherapie hatten eine deutlich ungünstigere Prognose, von den 15 Patienten mit einer inadäquaten Antibiotikabehandlung verstarben 10 (67%) hingegen nur 32% der Patienten mit einer gegen den Erreger effektiven Therapie. Bei einem Vergleich der Basisperiode mit den Zeiträumen der unterschiedlichen zyklischen Antibiotikaeinsätze ergaben sich keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit einer adäquaten empirischen Anfangstherapie.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Auf einer internistischen Intensivstation in St. Louis in den USA wurde bei 30% der Infektionen mit gramnegativen Erregern eine Resistenz gegenüber mindestens einer der üblichen Antibiotikagruppen beobachtet. Ein zyklischer Antibiotikaeinsatz mit de-

**finiertem Wechsel der vier antibiotischen Hauptgruppen alle drei bis vier Monate ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten, die mit einer wirksamen empirischen antibakteriellen Anfangstherapie behandelt wurden.**

MERZ, L.R. et al.  
Chest 2006; 130: 1672 - 1678

### Dosierung von Tacrolimus bei einem Wechsel von Fluconazol auf Voriconazol

Die Interaktionen zwischen Immunsuppressiva, wie Tacrolimus (PROGRAF) oder Cyclosporin (SANDIMMUN u.a.), mit Azol-Antimykotika sind vielfach beschrieben worden und allgemein bekannt. Weniger gut untersucht sind die Veränderungen bei diesen Interaktionen, die sich durch den Wechsel von einem Azol zu einem anderen ergeben können. Diese können erheblich sein, wie ein aktueller Bericht aus Japan zeigt.<sup>1</sup> Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) wird zur Prophylaxe von Pilzinfektionen bei Patienten mit einer Transplantation hämatopoetischer Stammzellen empfohlen. Das Antimykotikum ist gut wirksam gegen Candida-Arten, aber nicht wirksam gegen Aspergillus Spezies. Falls eine Aspergillus-Infektion auftritt, muss also mit einer entsprechenden gezielten antimykotischen Therapie begonnen werden. Zu den möglichen therapeutischen Optionen gehört das Triazolderivat Voriconazol (VFEND). Die Substanz ist mit Fluconazol nahe verwandt, beide sind Inhibitoren der Arzneistoff-metabolisierenden Monooxygenasen. In vitro ist die Hemmaktivität der beiden Azole gegen das Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 (CYP3A4) ähnlich ausgeprägt, in vivo sind die Voriconazol-verursachten Interaktionen jedoch häufig stärker ausgeprägt. Vom Hersteller des Präparates wird empfohlen, die Dosierung von Tacrolimus auf ein Drittel zu reduzieren, wenn Voriconazol gleichzeitig verabreicht wird (vgl. [www.zct-berlin.de/interaktionen](http://www.zct-berlin.de/interaktionen)). Bei drei Patienten wurde nun beobachtet, dass diese Reduktion offenbar nicht ausreicht, wenn zuvor Fluconazol verabreicht wurde. Ein Wechsel des Azol-Antimykotikums führte zu einer Verstärkung der Interaktion und machte eine Reduktion der Dosierung bis auf ein Fünftel notwendig. Dies könnte zumindest teilweise dadurch erklärbar sein, dass Voriconazol in höherer Dosierung verabreicht wurde als Fluconazol.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Ein Wechsel von prophylaktisch verabreichtem Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) zu Voriconazol (VFEND) in therapeutischen Dosierungen, machte eine Anpassung der Dosierung von Tacrolimus (PROGRAF) notwendig. Eine erhöhte Wachsamkeit und eine engmaschige Kontrolle der Tacrolimusspiegel sind bei einem Wechsel notwendig.**

KAWAZOE, H. et al.  
Biol Pharm Bull 2006; 29: 2528 - 2531

### Piperacillin plus Tazobactam: Dauerinfusion besser als Kurzinfusion

Infektionen durch Pseudomonas aeruginosa sind aufgrund der geringen Empfindlichkeit des Erregers schwer behandelbare Infektionen. Die Kombination aus Piperacillin plus Tazobactam (TAZOBAC) wird häufig angewandt, um die oftmals lebensbedrohlichen Erkrankungen zu beherrschen. In einer retrospektiven Auswertung der Daten von insgesamt etwa 200 Patienten wurde in Albany, New York (USA), untersucht, ob eine dreimal tägliche verzögerte Gabe des  $\beta$ -Laktamantibiotikums in Form einer vierstündigen Infusion wirksamer ist, als die vier- oder sechsmal tägliche Gabe des Präparates in einer 30-minütigen Kurzinfusion. Die Einzeldosis betrug in allen Fällen 3,375 g (Anmerkung: in Deutschland ist diese Einzeldosis nicht üblich, im Handel ist die Mischung aus 4,0 g Piperacillin plus 0,5 g Tazobactam). Die Patienten waren im Mittel etwa 63 Jahre alt, fast jeder Dritte war an Diabetes mellitus erkrankt. P. aeruginosa wurde überwiegend aus den Atemwegen isoliert. Patienten, die das Antibiotikum als verzögerte Infusion über vier Stunden erhalten hatten, wiesen ein signifikant besseres Therapieergebnis auf als Patienten in der Vergleichsgruppe mit Kurzinfusionen. Die Letalität bei Patienten mit einem APACHE-II Score von 17 oder mehr lag bei 12,2% im Vergleich zu 31,6% ( $p = 0,04$ ). Dementsprechend war die Zeit des Krankenhausaufenthaltes deutlich und statistisch signifikant verkürzt: zwischen der mikrobiologischen Diagnostik und der Entlassung vergingen 21 Tage (Dauerinfusion) bzw. 38 Tage (Kurzinfusion).

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Die klinischen Ergebnisse dieser retrospektiven Studie zeigen, dass die Dauerinfusion von Piperacillin plus Tazobactam (TAZOBAC) der Kurzinfusion überlegen ist. Damit werden entsprechende Konzepte zur Pharmakodynamik von  $\beta$ -Laktamantibiotika, die sich auf in vitro Daten und kleinere klinische Studien stützen, bestätigt. Es ist bemerkenswert, dass das bessere Therapieergebnis trotz geringerer Tagesdosis erreicht werden konnte.**

LODISE, T.P. et al.  
Clin Infect Dis 2007; 44: 357 - 363

## Harnwegsinfektionen

### Mikrobiologische Diagnostik bei akuten Harnwegsinfektionen?

Akute unkomplizierte Harnwegsinfektionen werden im Allgemeinen ohne vorangehende

individuelle mikrobiologische Diagnostik behandelt. Dies ist sinnvoll, weil das Erregerspektrum gut bekannt und kalkulierbar ist, die akute Symptomatik einen raschen Behandlungsbeginn erforderlich macht und weil die mikrobiologische Diagnostik in der Regel teurer ist als das zur Therapie verordnete Arzneimittel.

Für die meisten Infektionskrankheiten wurde gezeigt, dass eine Behandlung weniger erfolgreich ist, wenn der Erreger resistent ist, im Vergleich zu der Therapie einer Erkrankung durch einen empfindlichen Erreger. Bei selbstlimitierenden Erkrankungen ist es durchaus sinnvoll, diese Zusammenhänge zu überprüfen. Obwohl eine große Zahl von wissenschaftlichen Veröffentlichungen zur Therapie von Harnwegsinfektionen vorliegt, wurden solche Daten bei diesen Infektionen bisher kaum publiziert, da Patienten mit resistenten Erregern bei den Therapiestudien im Allgemeinen ausgeschlossen werden.

In Norwich und Gloucester (Großbritannien) wurde in mehreren Allgemeinarzt-Praxen eine prospektive Studie bei etwa 500 Frauen mit akuter Harnwegsinfektion durchgeführt. Bei 75% der Frauen bestand eine signifikante Bakteriurie ( $>10^4$  Erreger/ml), 13,9% der isolierten Bakterien waren resistent gegen Trimethoprim (TMP ratiopharm u.a.). Als resistent wurden Bakterien mit einer minimalen Hemmkonzentration von mehr als 2 mg/l eingestuft. Bei allen Frauen wurde eine empirische dreitägige Therapie mit Trimethoprim (2 x tgl. 200 mg) durchgeführt. Bei Frauen mit Nachweis eines resistenten Erregers war die Dauer der Symptomatik signifikant verlängert im Vergleich zu Frauen, bei denen ein empfindlicher Keim nachgewiesen worden war. Es dauerte sieben anstatt drei Tage bis zur Beseitigung der Beschwerden. Diese Frauen suchten innerhalb der ersten Woche nach Diagnosestellung häufig erneut die Praxis auf, bekamen weitere Antibiotika verordnet und hatten bei der Nachuntersuchung nach einem Monat häufiger eine signifikante Bakteriurie. Eine Gesamtanalyse der Ergebnisse dieser Studie unterstützt jedoch das Konzept der empirischen Therapie einer akuten Harnwegsinfektion.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine akute Harnwegsinfektion bei Frauen kann ohne speziellen Keimnachweis, zum Beispiel mit Trimethoprim (TMP ratiopharm u.a.), behandelt werden. Wenn die dreitägige Therapie nicht den erwarteten Erfolg zeigt, sollte eine Resistenzbestimmung des Erregers durchgeführt werden.**

McNULTY, C.A.M. et al.  
J Antimicrob Chemother 2006; 58: 1000 - 1008

## Intestinale Infektionen

### Fluorchinolone und C.difficile-Infektionen - gibt es Unterschiede im Risiko?

Die neueren Fluorchinolone Moxifloxacin (AVALOX u.a.) und Gatifloxacin (in Deutschland nicht mehr im Handel) unterscheiden sich von den älteren Fluorchinolonen unter anderem durch eine erhöhte Aktivität gegen Anaerobier. Es ist der Verdacht geäußert worden, dass dadurch das Risiko für eine Clostridium difficile-verursachte Diarrhö erhöht würde. In einer früheren Studie wurde für Patienten, die mit Moxifloxacin behandelt wurden, ein sechsfach höheres Risiko berechnet, als für Patienten, die Levofloxacin erhalten hatten.<sup>1</sup> Um diese Erfahrungen zu überprüfen, wurde in der Zeit vom April 2002 bis März 2005 in Ontario (Kanada) eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt, bei der die Daten von insgesamt etwa 1,6 Millionen Einwohnern mit einem Lebensalter von >65 Jahren ausgewertet wurden.<sup>2</sup> Die Auswertung bezog sich auf Patienten, die zur ambulanten Therapie eines der vier am häufigsten verschriebenen Chinolone erhalten hatten. Neben den beiden bereits erwähnten Substanzen waren dies Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) und Levofloxacin (TAVANIC). Als „Fall“ wurden Patienten gewertet, die innerhalb von 30 Tagen nach der Verordnung des Chinolons mit der Diagnose „Clostridium difficile-assoziierte Erkrankung“ in einem Krankenhaus stationär behandelt wurden. Dies traf in dem dreijährigen Zeitraum auf 96 Personen mit einem mittleren Lebensalter von 80 Jahren zu. Bei 17% der Patienten verlief die Infektion tödlich. Als Kontrollen wurden die Akten von insgesamt 941 Personen ausgewertet. In dieser Analyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Chinolonen hinsichtlich des Risikos für eine C. difficile-Infektion. Die differierenden Ergebnisse der beiden Untersuchungen könnten durch das unterschiedliche Design der Studien bedingt sein. Im Gegensatz zu der früheren Auswertung handelte es sich in der aktuellen Studie zum Beispiel nicht um stationär behandelte Patienten, die überwiegend mit mehreren Antibiotika behandelt wurden, sondern um ambulante Patienten, die nur ein Antibiotikum erhalten hatten.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In einer Fallkontrollstudie wurde in Kanada das Risiko für eine Clostridium difficile-Infektion bei Patienten, die eines von vier Chinolonen erhalten hatten, vergleichend untersucht. Es zeigte sich kein Unterschied im Risiko zwischen Levofloxacin (TAVANIC) oder Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) und den Chinolonen mit Aktivität gegen Anaerobier, wie zum Beispiel Moxifloxacin (AVALOX).

1. LOO, V.G. et al.  
N Engl J Med 2005; 353: 2442 - 2449
2. DHALLA, I.A. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2006;  
50: 3216 - 3219

### Schwerwiegende Salmonellen-Infektionen durch Kontakt mit Haustieren

Salmonelleninfektionen sind häufig. Die meisten dieser Infektionen werden durch Nahrungsmittel verursacht, doch viele werden auch durch Kontakt mit Tieren hervorgerufen. In einer aufwändigen Untersuchung wurden in den USA Isolate von Salmonella enterica Serotyp Typhimurium, die von Heimtieren, wie Mäusen, Ratten und Hamstern isoliert wurden, mit menschlichen Infektionen in Verbindung gebracht. Die isolierten Stämme waren mit Hilfe der Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) nicht voneinander unterscheidbar. Zu den Patienten gehörte eine 23-jährige schwangere Frau, die lebende Ratten und Mäuse als Futter für ihre Pythonschlange gekauft hatte, und die an einer Salmonelleninfektion schwer erkrankte. Noch schwerwiegender verlief die Infektion für das in der 33. Schwangerschaftswoche geborene Kind. Trotz mehrwöchiger Therapie mit Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) plus Gentamicin (REFOBACIN u.a.) musste bei dem Neugeborenen ein nekrotisches Darmsegment entfernt werden, der stationäre Aufenthalt dauerte 56 Tage. Insgesamt wurden in dieser Studie Isolate von S. enterica Serotyp Typhimurium von 28 Patienten ermittelt. Von 22 befragten Patienten (bzw. Eltern, wenn es sich bei den Patienten um Kinder handelte) berichteten 13 Patienten (59%) in zehn Staaten der USA über einen Kontakt mit Hamstern, Mäusen oder Ratten. Das mediane Alter der Patienten betrug 16 Jahre, sechs Patienten (40%) wurden stationär behandelt. Der Ausbruchstamm von S. enterica Serotyp Typhimurium wurde aus der Maus eines Patienten und aus sieben Hamstern aus Zooanlagen kultiviert. Eng verwandte Isolate von S. enterica Serotyp Typhimurium wurden aus Nagerkäfigen und wiederverwendbaren Transportbehältern bei einem Großhändler kultiviert. Alle Isolate waren unter anderem resistent gegen Ampicillin (BINOTAL u.a.), Chloramphenicol (PARAXIN u.a.) und Tetracycline.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Nagetiere, die als Haustiere gehalten werden, sind wahrscheinlich eine oft übersehene Ursache von Salmonelleninfektionen beim Menschen. Der Nachweis von Infektionen durch multiresistente Salmonellen, die durch entsprechende Kontakte erworben wurden, sollte zu erhöhter Wachsamkeit Anlass geben. Verstärkte Infektionskontrollmaßnahmen in entsprechenden Geschäften sind ratsam, eine routinemäßige Desinfektion der Transportbehälter sollte

das Risiko ebenso reduzieren, wir gründliches Händewaschen nach Kontakt mit den Heimtieren.

- SWANSON, S. et al.  
N Engl J Med 2007; 356: 21 - 28

## Influenza-Prophylaxe

### Wirksame Influenza-Vakzination in Schulen

Kinder fördern die Ausbreitung einer Influenza-Infektion innerhalb von Haushalten und Wohngemeinschaften. Eine häufigere Influenza-Schutzimpfung in den Schulen könnte daher eine sehr wirksame und praktikable Methode zur Begrenzung einer Influenza-Epidemie darstellen. In 24 öffentlichen Grundschulen in vier nordamerikanischen Staaten wurde eine kontrollierte Studie durchgeführt, wobei die Hälfte der Schulkinder eine abgeschwächte Influenza-Vakzine intranasal erhielt und die andere Hälfte der Schulkinder als Kontrolle diente. Die Studie wurde im Herbst 2004 begonnen und alle Schulkinder im Alter von fünf Jahren und älter erhielten ein Angebot für eine kostenlose Impfung. Während einer definierten Woche mit der höchsten Influenza-Aktivität im Frühjahr 2005 wurden alle Haushalte der beteiligten Schulkinder nach Influenza-bezogenen Symptomen und Erkrankungen während dieser Periode befragt. 47% der Schüler in den so genannten Interventionsgruppen (2717 von 5840 Schülern) erhielten eine Influenza-Vakzination. In der Interventionsgruppe waren die typischen Symptome einer Influenza-Infektion wie Fieber plus Husten und/oder Halsschmerzen mit 40% signifikant niedriger gegenüber den 52% der Kontrollgruppe. Auch bei den erwachsenen Mitgliedern der jeweiligen Haushalte waren mit 32% in der Interventionsgruppe signifikant weniger erkrankt als in der Kontrollgruppe mit 44%. Paradoxe Weise fanden die Autoren eine höhere Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen pro 100 Personen in der Interventionsgruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Abwesenheitstage vom Schulunterricht waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden untersuchten Gruppen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Eine Influenza-Vakzination im Schulbereich kann offensichtlich die Influenza-bezogenen Symptome und Erkrankungen bei Schulkindern und den zugehörigen Erwachsenen im Haushalt signifikant senken.

- KING, J.C. et al.  
N Engl J Med 2006; 355: 2523 - 2532

# Nebenwirkungen

## Minocyclin-induzierte Hautverfärbungen

Verfärbungen der Haut können nach mehreren Arzneimitteln auftreten, weitgehend bekannt sind zum Beispiel die Veränderungen bei einer Therapie mit dem Antiarrhythmikum Amiodaron (CORDAREX u.a.). Unter den Antibiotika sind Hautverfärbungen vor allem als Nebenwirkung von Minocyclin (KLINOMYCIN u.a.) beschrieben worden. Vier Typen von Hyperpigmentierung mit verschiedener Lokalisierung und Ausprägung werden unterschieden. Eine ausgeprägte Veränderung trat bei einer 89-jährigen Patientin auf, die langfristig mit Minocyclin in einer Dosierung von zweimal täglich 100 mg behandelt worden war. Anlass für die Dauertherapie war eine chronische Infektion mit Corynebakterien im Zusammenhang mit einer Hüftgelenksfraktur. Die Therapie wurde nach Diagnosestellung auf Cefadroxil (GRÜNCEF u.a.) umgestellt, als jedoch innerhalb von zwei Monaten die Hautsymptomatik nicht reversibel war, wurde die Behandlung mit Minocyclin auf Wunsch der Patientin trotz der Veränderungen weitergeführt.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Minocyclin (KLINOMYCIN u.a.) kann zu einer Hyperpigmentierung der Haut führen, die bei Therapiebeginn mit diesem Tetrazyklin in die Nutzen-Risiko-Bewertung einbezogen werden muss.**

HOLM, A.N., NELSON, W.K.  
N Engl J Med 2006; 355: e23

Hinweis: Dieser Artikel ist auf unserer Seite im Internet [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) unter der Rubrik „Raritäten“ abrufbar. Hier finden Sie auch eine direkte Verknüpfung zu dem Bildmaterial dieser Veröffentlichung.

## Telithromycin verstärkt Myasthenia gravis

Telithromycin (KETEK) ist das erste zur antibakteriellen Therapie verfügbare Ketolid. Diese neue Antibiotikaklasse wurde aus den Makroliden entwickelt und zeichnet sich vor allem durch die Aktivität gegen Makrolid-resistente Pneumokokken aus. Bei der Behandlung mit diesem Antibiotikum müssen einige unerwünschte Wirkungen und spezifische Risiken gegen den möglichen therapeutischen Nutzen abgewogen werden (vgl. ZCT 2001; 22 (Heft 6): 44-45 oder [www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen](http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen)). Hierzu gehört auch die Verstärkung einer bestehenden Myasthenia gravis. In mehreren Fallberichten wurden in den vergangenen Monaten Patienten beschrieben, die Telithromycin wegen einer

akuten purulenten Bronchitis oder Sinusitis eingenommen hatten und – häufig innerhalb von wenigen Stunden nach der Einnahme – akute Atemnot entwickelten. Aufgrund der ausgeprägten Symptomatik mussten mehrere Patienten intensivmedizinisch behandelt werden. In einigen Fällen führte die Behandlung mit Telithromycin zur Demaskierung der Erkrankung.<sup>1,2</sup> Ein entsprechendes Potenzial für diese schwerwiegende Nebenwirkung wurde früher bereits für Erythromycin (ERYTHROCIN u.a.) beschrieben, was auf die pharmakologische Ähnlichkeit zwischen Makroliden und Ketoliden hinweist. Allerdings sind auch Antibiotika aus anderen Arzneimittelgruppen in der Lage, eine Myasthenia gravis zu verstärken, dazu gehören Aminoglykoside, einige  $\beta$ -Laktamantibiotika

und Chinolone. Der Mechanismus dieser unerwünschten Antibiotikawirkung ist nicht geklärt. Einiges deutet jedoch darauf hin, dass der Effekt durch eine direkte Wirkung an der neuromuskulären Endplatte verursacht wird.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Telithromycin (KETEK) kann bei Patienten mit Myasthenia gravis zu einer akuten Verschlechterung der Muskelschwäche führen. Das Antibiotikum darf bei Patienten mit Myasthenia gravis nicht verordnet werden.**

1. PERROT, X. et al.  
Neurology 2006; 67: 1 - 3
2. JENNETT, A.M. et al.  
Clin Infect Dis 2006; 43: 1621 - 1622

## Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie  
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

Herausgeber: Prof. Dr. med. H. Lode  
Mitherausgeber: Prof. Dr. med. R. Stahlmann

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

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreise für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen 36,- Euro, für Studenten und Pensionäre 27,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 66,- Euro.

Kündigung des 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 Information ihre Gültigkeit behalten, noch haften sie für Irrtümer, Auslassungen oder Ungenauigkeiten in dieser Publikation, die durch Fahrlässigkeiten oder andere Ursachen entstanden sind sowie für alle sich hieraus ergebenden Folgen.

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

- 36,- Euro
- 27,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- 66,- Euro für Mehrfachleser
- 48,- Euro für Sendungen ins Ausland

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

Anschrift \_\_\_\_\_

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

Bitte senden Sie Ihre Bestellung an den Verlag ZCT, Eichenallee 36a, D-14050 Berlin, per Fax an 030-312 47 42 oder per E-Mail an [redaktion@zct-berlin.de](mailto:redaktion@zct-berlin.de) (schriftl. Widerruf ist innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!