

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Mai/Juni 2005 – 26. Jahrg.

## Übersicht

### Neue Richtlinien zur Therapie der nosokomialen Pneumonie

Als „nosokomiale Pneumonien“ werden Pneumonien definiert, die im Krankenhaus erworben wurden und die bei Krankenhausaufnahme weder vorhanden noch in der Inkubationsphase waren. International wird für diese Erkrankung die Abkürzung HAP (= hospital acquired pneumonia) benutzt, für Pneumonien bei beatmeten Patienten ist die Abkürzung VAP (= ventilator-associated pneumonia) üblich. Darüber hinaus wird allgemein von einer „mit dem Gesundheitssystem-assoziierten Pneumonie“ (= health-care-associated pneumonia, HCAP) gesprochen, wenn für den Patienten eine der folgenden Bedingungen zutrifft: (1) stationäre Behandlung von mindestens zwei Tagen in den vorangegangenen drei Monaten, (2) Aufenthalt in einem Pflegeheim, (3) eine intravenöse Antibiotikatherapie, zytostatische Chemotherapie oder Wundversorgung innerhalb der vergangenen 30 Tage, (4) Aufenthalt in einem Krankenhaus oder einer Dialyseklinik. Im Februar dieses Jahres wurde eine neue internationale Richtlinie zur Therapie dieser Pneumonien veröffentlicht, die die zehn Jahre alte Richtlinie aus dem Jahr 1996 ablöst.<sup>1</sup> Da unter den 13 Autoren auch vier führende europäische, ein kanadischer und ein argentinischer Experte beteiligt waren, kann die Veröffentlichung zweifellos als internationale Richtlinie bezeichnet werden.

Hinsichtlich der Epidemiologie der nosokomialen Pneumonie wird von einer Häufigkeit zwischen fünf und zehn Erkrankungen per 1000 Krankenhauseinweisungen ausgegangen, wobei die Krankheitsfrequenz bei mechanisch beatmeten Patienten um den Faktor 6-20 ansteigen kann. Bei beatmeten Patienten wird mit einer Häufigkeit von 9-27% eine Pneumonie registriert, wobei diese mit der Dauer der Beatmung zunimmt. Jede nosokomiale Pneumonie verursacht einen um 7-9 Tage (im Mittel) verlängerten Krankenhausaufenthalt und damit zusätzliche Kosten von etwa 30.000 € pro Patient. Bezüglich der sehr wichtigen zeitlichen Abgrenzung der sogenannten „frühen Pneumonie“ (bis zum Tag 4)

von der Spätmanifestation (ab Tag 5 und später) ist als neuer zeitlicher Bezugspunkt nicht der Tag der intensivmedizinischen Aufnahme sondern der des Krankenhausaufnahmetages gewählt worden. 30-70% der Patienten mit einer HAP versterben, wobei allerdings nur bei etwa jedem zweiten Patienten die Infektion für den ungünstigen Verlauf verantwortlich ist, in den anderen Fällen sind es die schweren Grunderkrankungen.<sup>2,3</sup>

### Ätiologie

Dominierende Erreger bei allen drei Formen von nosokomialer Pneumonie sind *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus*, gefolgt von *E. coli*, *K. pneumoniae* und *Acinetobacter* Spezies unter den aeroben gramnegativen Erregern, sowie insbesondere Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) unter den grampositiven Keimen.

## Inhalt

# 3/2005

### Übersicht

- Therapie-Richtlinien zur nosokomialen Pneumonie Seite 17-20
- Antibiotika-Rotation sinnvoll?

### Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (9)

- Enterococcus faecalis Seite 19

### Neueinführung

- Palivizumab Seite 20-21

### Pneumonie

- Kortikosteroide bei schwerer Pneumonie Seite 21
- Kombinationstherapie wirksamer als Monotherapie Seite 21

### Pharmakokinetik / -dynamik

- Moxifloxacin bei akutem Nierenversagen Seite 22
- Meropenem bei beatmungsassoziiertes Pneumonie Seite 22

### Prophylaxe / Vakzination

- Antiretrovirale Postexpositionsprophylaxe Seite 22
- Pneumokokkenvakzination vermindert Resistenz Seite 22-23

### Mittel der Wahl

- Ciprofloxacin versus Coamoxiclav bei akuter Zystitis Seite 23
- Initialtherapie bei Pseudomonas aeruginosa-Infektionen Seite 23

### Resistenzen

- MRSA im ambulanten Bereich Seite 23-24
- Resistente Pneumokokken in Frankreich Seite 24

Bitte beachten Sie auch die Internetversion dieser Zeitschrift unter [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)

Risikofaktoren für Infektionen durch multi-resistente Bakterien sind eine antimikrobielle Therapie in den vorangegangenen 90 Tagen, eine vorangegangene Hospitalisierung von fünf Tagen oder länger, eine hohe Rate von resistenten Keimen im ambulanten oder auch im Hospitalbereich sowie eine immunsuppressive Therapie bzw. eine schwere Grunderkrankung. Nosokomiale Pneumonien durch Pilze wie *Candida* Spezies und/oder *Aspergillus fumigatus* können bei Organtransplantierten oder immungestörten, neutropenischen Patienten auftreten, aber sie sind selten und werden bei immunkompetenten Patienten kaum angetroffen. Nosokomiale Aspergillus-Infektionen deuten auf eine aerogen-bedingte Infektion hin und können vermehrt bei Bauarbeiten im Krankenhaus beobachtet werden. *Candida albicans* oder andere *Candida*-Spezies werden häufig in endotrachealen Aspiraten nachgewiesen, aber sie stellen üblicherweise eine Kolonisation dar und die betroffenen Patienten benötigen nur sehr selten eine gezielte Therapie.

**Pathogenese**

Die Aspiration von oropharyngealem, bakteriell kontaminiertem Material stellt den primären Weg der Erreger in den unteren Respirationstrakt dar. Inhalation oder eine hämatogene Streuung sowie eine bakterielle Translokation aus dem Gastrointestinaltrakt sind eher seltene Ausbreitungswege. Der Magen und die Nasennebenhöhlen können ein potenzielles Reservoir für nosokomiale Erreger darstellen, ihre Bedeutung wird aber auf der Basis neuerer Studien eher gering eingeschätzt. Infizierte Biofilme an der Spitze des endotrachealen Tubus mit nachfolgenden Embolisationen der dort kolonisierenden Erreger werden neuerdings als bedeutsam in der Pathogenese der beatmungsassoziierten Pneumonie bewertet.

**Klinische Beurteilung**

Bei Verdacht auf eine nosokomiale Pneumonie soll anhand eines strategischen Plans vorgegangen werden (Abb. 1). Wichtige Punkte in diesem Schema sind der unmittelbare Beginn der antibiotischen Therapie nach Gewinnung der mikrobiologischen Untersuchungsmedien, weiterhin die Prüfung des klinischen Verlaufes nach zwei bis drei Tagen anhand diverser Untersuchungen (Temperaturmessung, Blutbild, CRP, radiologische Thoraxaufnahmen, Beatmungsparameter usw.), um zu diesem Zeitpunkt einen weiteren rational begründeten Behandlungsplan aufzustellen. Bei klinischer Besserung nach 48-72 Stunden und negativen bakteriologischen Kulturen sollte eine Beendigung der antibiotischen Therapie durchaus diskutiert werden; bei positiven Kulturen ist möglicherweise eine Deeskalation der Antibiotikatherapie möglich. Tritt keine klinische Besserung nach 48-72 Stunden ein, muss bei positiven Kulturen möglicherweise die antibiotische Thera-

Tabelle 1

<b>Initiale empirische Antibiotikatherapie der nosokomialen Pneumonie und beatmungsassoziierten Pneumonie bei Patienten ohne bekanntes Risiko für multiresistente Infektionserreger mit frühem Krankheitsbeginn</b>	
Krankheitserreger	Antibiotika
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	Ceftriaxon (ROCEPHIN, CEFTRIAXON HEXAL u.a.)
<i>Haemophilus influenzae</i>	oder
Methicillin-empfindliche <i>Staphylococcus aureus</i>	Levofloxacin, Moxifloxacin (AVALOX, ACTIMAX) oder Ciprofloxacin
Antibiotika-empfindliche gramnegative Erreger	oder
<i>Escherichia coli</i>	oder
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ampicillin/Sulbactam (UNACID u.a.)
<i>Enterobacter species</i>	oder
<i>Proteus species</i>	Ertapenem (INVANZ)
<i>Serratia marcescens</i>	

\* Die Häufigkeit von Penicillin-resistenten bzw. multiresistenten *S. pneumoniae*-Stämmen nimmt zu; Levofloxacin oder Moxifloxacin sind besser geeignet als Ciprofloxacin.

Tabelle 2

<b>Initiale empirische Therapie der nosokomialen Pneumonie, beatmungsassoziierten Pneumonie und der sog. „health care-associated pneumonia“ (HCAP) bei Patienten mit spätem Krankheitsbeginn oder mit Risikofaktoren für multiresistente Krankheitserreger</b>	
Krankheitserreger	Antibiotikatherapie*
in Tab. 1 aufgeführte Krankheitserreger und multiresistente Erreger	Cephalosporine mit Pseudomonas-Wirksamkeit [Cefepim (MAXIPIME), Ceftazidim (FORTUM u.a.)]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	oder
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL+)*	Carbapeneme mit Pseudomonas-Wirksamkeit [Imipenem (ZIENAM u.a.) oder Meropenem (MERONEM)]
<i>Acinetobacter species</i> *	oder
Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	β-Laktam plus β-Laktamase-Inhibitor [z.B. Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC u.a.)]
<i>Legionella pneumophila</i> *	<b>plus</b> Fluorchinolone* mit Pseudomonas-Wirksamkeit [Ciprofloxacin (CIPROBAY, CIPROHEXAL u.a.) oder Levofloxacin (TAVANIC)]
	oder
	Aminoglykoside [Amikacin (BIKLIN u.a.), Gentamicin (REFOBACIN, GENTAMICIN HEXAL u.a.) oder Tobramycin (GERNEBCIN u.a.)]
	<b>plus</b> Linezolid (ZYVOXID) oder Vancomycin‡ (VANCOMYCIN HEXAL u.a.)

\* Wenn ein ESBL-positiver Stamm, wie *K. pneumoniae*, oder eine *Acinetobacter* Spezies vermutet wird, stellt ein Carbapenem eine zuverlässige Auswahl dar. Bei Verdacht auf *L. pneumophila* sollte die Kombination ein Makrolid (z.B. Azithromycin) enthalten oder es sollte ein Fluorchinolon (Ciprofloxacin, Levofloxacin) anstelle eines Aminoglykosids gegeben werden.

‡ Wenn MRSA Risikofaktoren bekannt sind oder ein hohes Vorkommen besteht.

pie umgestellt werden, eine Suche nach Komplikationen oder anderen Erkrankungen kann notwendig werden. Bei mangelnder klinischer Besserung und negativen Kulturen muss ebenfalls nach Komplikationen (z.B. einem Pleuraempyem), nach anderen Erregern oder auch anderen Erkrankungen bzw. Infektionslokalisationen gesucht werden. Hinsichtlich der Gewinnung von optimalen Materialien für die mikrobiologische Diagnostik wird nachhaltig die quantitative Kultur von Materialien aus den tiefen Atemwegen (tracheale oder bronchiale Aspirationen) empfohlen.

**Antibiotikatherapie**

Bei der initialen empirischen Antibiotikatherapie gilt es zu beachten, ob die bereits angesprochenen Risikofaktoren für multiresistente Erreger vorhanden sind oder nicht. Neben diesen Risikofaktoren ist auch ein Krankenhausaufenthalt von fünf und mehr Tagen vermehrt mit einer Infektion durch multiresistente Erreger verbunden. Von Bedeutung ist, dass die initiale empirische Therapie möglichst sämtliche in Betracht kommenden Erreger erfasst, da eine inadäquate Anfangsbehandlung mit einer höheren Letalität verbunden ist.

# Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (9)

## Enterococcus faecalis

**Morphologie und Kultur:** Enterokokken sind katalasenegative, unbewegliche grampositive Kokken. Die Gattung *Enterococcus* wurde Mitte der 80er Jahre in die Taxonomie eingeführt. Zuvor gehörten Enterokokken zur Gattung *Streptococcus*. Entsprechend der Lancefield-Gruppierung gehören Enterokokken zur serologischen Gruppe D. Im Gegensatz zu den meisten Streptokokken lassen sich die Enterokokken auf vielen gebräuchlichen Nährmedien gut kultivieren. Auf Schafblut-haltigen Nährböden zeigen sich graue, im Durchmesser 1-1,5 mm große, gewölbte Kolonien. Bei *Enterococcus faecalis* sind die Kolonien fast nie von einem Hämolysehof umgeben ( $\gamma$ -Hämolyse).

**Pathogenese und Krankheitsbilder:** *E. faecalis* besiedelt den Darm von Mensch und Tier und bildet dort einen Großteil der aeroben Flora. Enterokokken besitzen als klassische Opportunisten nur ein vergleichsweise geringes pathogenes Potenzial. Sie werden aber häufig als Bestandteil einer Mischflora bei nosokomialen Infektionen isoliert. Nach den Angaben der NIDEP-Studie (Nosokomiale Infektionen in Deutschland – Erfassung und Prävention) aus dem Jahr 1995 sind Enterokokken im Durchschnitt für ca. 15% der nosokomialen Infektionen verantwortlich. Zu den häufig durch *E. faecalis* verursachten Infektionen gehören Harnwegsinfektionen sowie Wundinfektionen im Bauchbereich. Klinisch gefürchtet ist die Endokarditis durch Enterokokken.

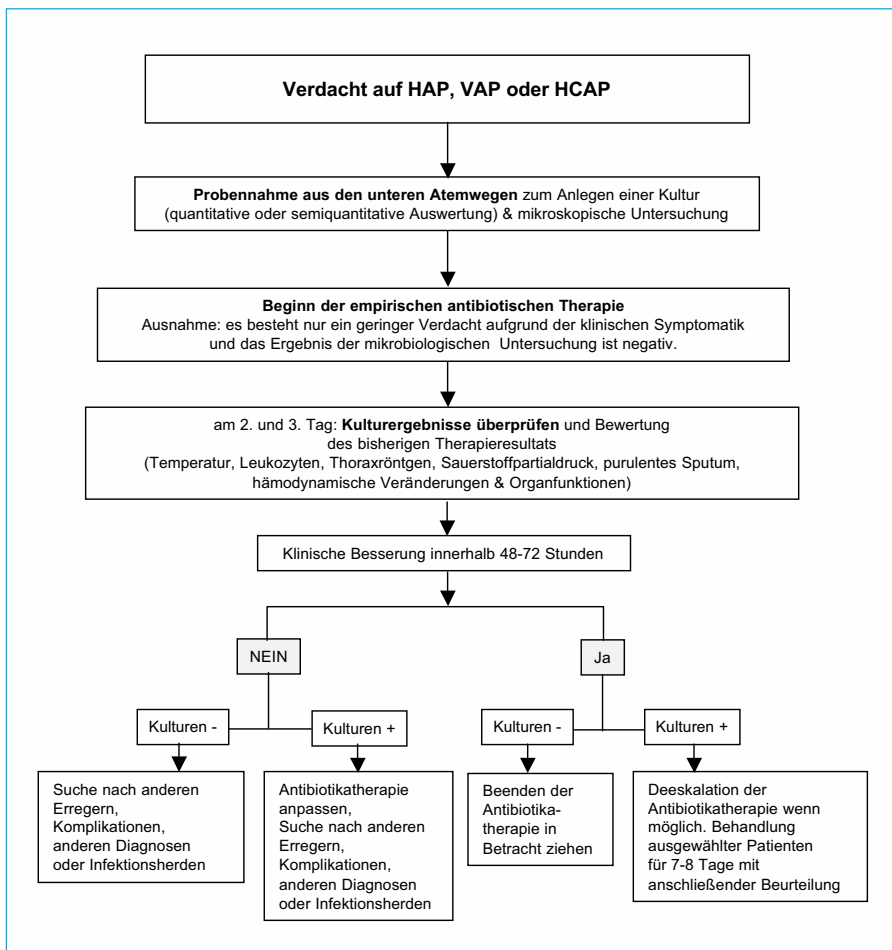
**Diagnostik:** Ein wichtiges Merkmal von *E. faecalis*, das zur Abgrenzung von Streptokokken herangezogen werden kann, ist z. B. die Fähigkeit, bei 45°C, in Gegenwart von 6,5% NaCl oder 40% Galle sowie bei einem pH-Wert von 9 zu wachsen. Biochemische Merkmale sind neben der Spaltung verschiedener Zucker die Bildung von  $\text{NH}_4^+$  aus Arginin sowie die Spaltung von Aeskulin, einem Cumarin-Derivat.

**Therapie:** *E. faecalis* zeigt häufig Resistenz gegenüber zahlreichen Antibiotika. Isoxazolylpenicilline [z. B. Flucloxacillin (STAPHYLEX u.a.)] sowie Cephalosporine sind unwirksam. Penicillin G (diverse Warenzeichen) in den Standard-Dosierungen ist ebenfalls nicht ausreichend wirksam. Es besteht meistens Empfindlichkeit gegen Aminopenicilline, Acylureidopenicilline [Mezlocillin (BAYPEN u.a.), Piperacillin (PIPRIL, PIPERACILLIN HEXAL u.a.)] sowie Carbapeneme [Imipenem (ZIENAM u.a.), Meropenem (MERONEM u.a.)]. Aminopenicilline gelten als Standardtherapeutika bei einer Harnwegsinfektion durch *E. faecalis*. Dagegen sind Fluorchinolone zumeist nicht ausreichend wirksam.

Bei schweren *E. faecalis*-Infektionen, wie der Endokarditis, muss Ampicillin (BINOTAL u.a.) in Kombination mit Gentamicin (REFOBACIN, GENTAMICIN HEXAL u.a.) oder Streptomycin (STREPTOFATOL u.a.) eingesetzt werden, um die notwendige bakterizide Wirkung zu erreichen.

Diese ist nicht gegeben, wenn eine hohe Resistenz gegenüber Gentamicin (MHK > 500 mg/l) oder Streptomycin (MHK > 1.000 mg/l) oder eine Resistenz gegen Ampicillin vorliegt. Bei Penicillin-Unverträglichkeit oder im seltenen Fall einer Resistenz gegenüber Ampicillin kommen Vancomycin (VANCOMYCIN HEXAL u.a.) oder Teicoplanin (TARGOCID) als Kombinationspartner in Betracht. Glykopeptid-resistente Stämme sind jedoch beschrieben. Stämme mit dem vanA-Resistenzphänotyp sind gegen beide Glykopeptide resistent, während bei solchen mit dem vanB-Resistenzphänotyp die Empfindlichkeit gegen Teicoplanin erhalten bleibt. Eine Alternative bei Resistenz gegenüber beiden Glykopeptiden ist Linezolid (ZYVOXID).

Abbildung 1



Bei Patienten ohne Risikofaktoren für multi-resistente Erreger und/oder früher Manifestation ihrer nosokomialen Pneumonie nach der Krankenhauseinweisung, ist von den Erregern in der Tabelle 1 auszugehen, die in der Regel mit einer Monotherapie mit den in der Tabelle dargestellten Substanzen erfolgreich zu behandeln sind. Ciprofloxacin (CIPROBAY, CIPROHEXAL u.a.) wird bei dieser Indikation nicht empfohlen, da auf der einen Seite in Deutschland und anderen Ländern beträchtliche Resistenzen, z.B. gegen *E. coli* vorliegen und auf der anderen Seite *Pseudomonas aeruginosa* bei diesen Patienten als Erreger eher selten ist.

Bei Patienten mit Risikofaktoren und/oder einer späteren Manifestation (nach Tag 4) ihrer Pneumonie, müssen zusätzlich Erreger wie *Pseudomonas aeruginosa*, ESBL-produzierende *Klebsiella pneumoniae* und *Acinetobacter* Spezies im gramnegativen Bereich sowie Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) im grampositiven Erregerspektrum therapeutisch erfasst werden. Die entsprechenden Empfehlungen sind in der Tabelle 2 dargestellt. Von Bedeutung ist darüber hinaus, dass jeder Krankenhausbereich mit derartigen Patienten seine lokale Erregerepidemiologie sowie deren Resistenzen exakt kennt. Insbesondere eine Beatmungsdauer von sieben Tagen und mehr, sowie eine vorangegangene Behandlung mit Breitspektrum-Antibiotika sind sehr häufig mit hochresistenten Erregern verbunden. Bis zum Erhalt des mikrobiologi-

schen Ergebnisses müssen oft breit wirksame Antibiotikakombinationen gewählt werden, wobei die Kombination aus einem Carbapenem mit einem Fluorchinolone plus Vancomycin (VANCOMYCIN HEXAL u.a.) oder Linezolid (ZYVOXID) in der Regel mehr als 90% aller in Betracht kommenden Erreger erfasst.<sup>5</sup> Wichtig ist auch, bei einer vorangegangenen antibiotischen Therapie für die nachfolgende Behandlung Substanzen aus einer anderen Antibiotikaklasse einzusetzen.

Hinsichtlich der Dauer der Antibiotikabehandlung kann aufgrund neuerer Studien von einer eindeutigen Tendenz zu einem relativ kurzen Zeitraum von im Mittel acht Tagen ausgegangen werden. Allerdings gilt dies nicht für Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* und/oder *Acinetobacter* Spezies.<sup>4</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG:** Neben den im Krankenhaus-erworbenen Pneumonien (= HAP) und beatmungsassoziierten Pneumonien (= VAP), werden heute auch „mit dem Gesundheitssystem-assoziierte Pneumonien“ (= HCAP) berücksichtigt, bei denen eine entsprechende diagnostische und therapeutische Problematik besteht. Von allen Patienten sollten vor Therapiebeginn unbedingt geeignete Materialien zur mikrobiologischen Diagnostik gewonnen werden, wobei quantitative Kulturen empfohlen werden. Negative Kulturen von Proben aus dem Respirationstrakt können eine Pneumonie ausschließen und eine antibiotische Therapie unnötig machen. Die empirische antibiotische Anfangstherapie sollte unmittelbar nach Abschluss der diagnostischen Schritte erfolgen, wobei insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren für multiresistente Erreger eine Kombinationstherapie notwendig ist. Eine Überprüfung der Therapie nach zwei bis drei Tagen mit möglicher Deeskalation der Antibiotikatherapie auf der Basis des klinischen Verlaufes und der dann vorliegenden mikrobiologischen Ergebnisse wird empfohlen. Eine kurze Therapiedauer von sieben bis acht Tagen ist bei Patienten mit unkomplizierten nosokomialen Pneumonien und gutem klinischen Erfolg möglich, soweit keine Infektionen mit nicht-fermentierenden gramnegativen Erregern (*Pseudomonas* u.a.) vorliegen.

1. NIEDERMAN, M.S. et al. (ATS/IDSA)  
Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416
2. CHASTRE, J. und FAGON, J.Y.  
Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 867-903
3. TORRES, A. und EWIG, S.  
N Engl J Med 2004; 350: 433-435
4. FAGON, J.Y. et al.  
Ann Intern Med 2000; 132: 621-630
5. WUNDERINK, R.G. et al.  
Chest 2003; 124: 1789-1797

### Antibiotika-Rotation in der Intensivmedizin sinnvoll?

Die Resistenzzunahme, insbesondere von gramnegativen Erregern auf intensivmedizi-

nischen Stationen, ist ein weltweites beträchtliches Problem. Eine Strategie, die möglicherweise die Resistenzenentwicklung vermindern kann, ist die sogenannte Rotation der Antibiotika – d.h. der in zeitlich vorgegebenen Perioden festgelegte Einsatz von unterschiedlichen Antibiotikagruppen für die initiale empirische Therapie. Bisherige Studien haben zu keinen einheitlichen Ergebnissen geführt. Auf einer chirurgischen Intensivstation in Holland wurden die Antibiotikagruppen der Fluorchinolone und der  $\beta$ -Laktame jeweils über vier Monate während eines Gesamtzeitraums von 16 Monaten rotiert. Levofloxacin (TAVANIC) wurde eingesetzt während der Zyklen I und III; das  $\beta$ -Laktamantibiotikum Cefpirom (in Deutschland nicht im Handel) während des Zyklus II und Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) während des Zyklus IV. Die primären Endpunkte der Studie waren die Häufigkeit der Kolonisationen mit gramnegativen Erregern, die resistent gegenüber den eingesetzten Antibiotika während des jeweiligen Zyklus waren. Hierzu wurden Überwachungskulturen von Aspiraten aus den Atemwegen und von Rektalabstrichen zu Beginn jedes Zyklus und danach wöchentlich von jedem Patienten durchgeführt. Während der 16 Monate wurden die Daten von insgesamt 341 Patienten ausgewertet. Die Compliance zu dem jeweiligen Zyklusprotokoll betrug 96%, der Antibiotikagebrauch stieg allerdings um 24% an. Die Häufigkeit resistenter Erreger erhöhte sich signifikant in der Periode für Levofloxacin wie auch für Piperacillin/Tazobactam in den jeweiligen Zyklen ihres zeitlichen Einsatzes.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Trotz gewisser methodischer Einschränkungen dieser Studie (relativ kurze Zyklusperioden, Endpunkt Kolonisation statt Infektion) deuteten die Ergebnisse auf einen negativen Effekt der Antibiotikarotation auf dieser Intensivstation hin.

VAN LOON, H.J. et al.  
Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 480-487

## Neueinführung

### Palivizumab - monoklonaler Antikörper zur Prophylaxe von Infektionen durch RS-Viren

Respiratory-Syncytial-Viren (= RS-Viren) sind RNA-Viren, die zu den Paramyxoviren gezählt werden. Sie sind wichtige Erreger von Pneumonien und Bronchiolitiden bei Säuglingen und Kleinkindern. Epidemien treten jährlich in den Wintermonaten auf, bereits im 2. Lebensjahr ist die Durchseuchung der Kinder abgeschlossen. Das Virus kann in jedem Lebensalter Erkrankungen der Atemwege verursachen, besonders gefährdet sind jedoch Frühgeborene mit vorgeschädigter Lunge, sowie Kinder mit angeborenen Herzfehlern oder mit Immundefekten. Erkrankten Patienten nach Knochenmarktransplantation

ist das Risiko letal verlaufender Pneumonien mit 50% ebenfalls hoch. Zur Therapie wird bei Kindern Ribavirin (VIRAZOLE, siehe [www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen](http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen)) als Feinpartikel-aerosol inhalativ verabreicht. Insgesamt sind die therapeutischen Möglichkeiten als begrenzt anzusehen, und da auch keine sichere Impfung zur Verfügung steht, besteht ein Bedarf für eine wirksame Prophylaxe. Hygienemaßnahmen, wie Händewaschen nach und vor jedem Patientenkontakt, können nachweislich das Infektionsrisiko deutlich senken und sollten deshalb strikt eingehalten werden.

Palivizumab (SYNAGIS) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG), der das A-Epitop des Fusionsproteins des RS-Virus bindet.<sup>1</sup> Der Antikörper setzt sich aus humanen (95%) und murinen (5%) Antikörpersequenzen zusammen. Er besitzt eine Aktivität gegen die beiden RSV-Untertypen A und B, indem er durch Bindung an das virale Fusionsprotein die Verschmelzung mit der Zellmembran der Schleimhautepithelzelle verhindert. Sowohl durch in vitro-Experimente als auch in Tiermodellen ließen sich bei längerer Behandlung mit dem Antikörper resistente Virusmutanten nachweisen. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen ist derzeit noch nicht klar.<sup>2</sup>

Palivizumab wird einmal monatlich in einer Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht intramuskulär verabreicht, vorzugsweise in die anterolaterale Seite des Oberschenkels. Bei Frühgeborenen und Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie betrug die Eliminationshalbwertszeit des Antikörpers etwa 20 Tage und zeigte damit ein ähnliches pharmakokinetisches Verhalten wie ein physiologischer IgG-Antikörper. Die Konzentrationen im Serum lagen in einem Bereich zwischen etwa 40 und 90 mg/l und damit oberhalb des Bereiches, der im Tiermodell zu einer 99%igen Reduzierung der pulmonalen RSV-Replikation führte.<sup>1</sup>

In einer umfangreichen Doppelblindstudie („IMPact-RSV Study“) an insgesamt 1502 Kindern wurde die Wirksamkeit des Präparates mit einer Placebozubereitung verglichen.<sup>3</sup> Jedes Kind erhielt fünf Monate lang entweder Palivizumab oder Placebo, die Nachbeobachtungszeit lag bei weiteren fünf Monaten. Der Erfolg wurde unter anderem beurteilt anhand der Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen der unteren Atemwege. Palivizumab führte zu einer deutlichen, statistisch signifikanten Reduktion der Krankenhausbehandlungen: in der Placebogruppe mussten 10,6% der Teilnehmer stationär behandelt werden, in der Verumgruppe waren es nur 4,8%, dies entspricht einem 55%igen Rückgang in der Häufigkeit der Infektionen. Besonders deutlich war die positive Wirkung bei den Frühgeborenen: die Häufigkeiten der Krankenhausbehandlungen wurden mit 8,1% und 1,8% berechnet.<sup>4</sup>

Die Verträglichkeit des Präparates ist gut. In der klinischen Studie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede unerwünschter Wirkungen zwischen der Palivizumab- und der

Placebogruppe.<sup>3</sup> Nur bei wenigen Kindern wurde die Studie aufgrund von unerwünschten Wirkungen abgebrochen (0,3%). Reaktionen an der Injektionsstelle traten selten auf, (1,8% Placebo, 2,7% Palivizumab), die häufigste Reaktion war ein mildes und vorübergehendes Erythem. Bisher gibt es keine Hinweise auf sehr seltene unerwünschte Wirkungen bei mehreren hunderttausend Behandlungen außerhalb der klinischen Studien. Seltene Fälle von Urticaria wurden berichtet, die Inzidenz wurde mit 0,016% berechnet.<sup>4</sup>

Die europäische Zulassung von SYNAGIS liegt bereits seit 1999 vor. Danach ist das Präparat indiziert zur Prävention schwerer, durch das RS-Virus hervorgerufener Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern, die entweder in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden, und zu Beginn der RSV-Saison jünger als sechs Monate sind; außerdem bei Kindern unter zwei Jahren, die innerhalb der letzten sechs Monate wegen bronchopulmonaler Dysplasie behandelt wurden. Ende 2003 wurde die Indikation für das Präparat in Europa auch auf Kinder mit hämodynamisch signifikanten angeborenem Herzfehler erweitert. Zahlreiche internationale Fachgesellschaften empfehlen heute die Prophylaxe einer RS-Virus-Infektion mit Palivizumab bei Säuglingen und Kleinkindern (unter zwei Jahren) mit hämodynamisch bedeutsamem Vitium. Darin eingeschlossen sind relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung. Die Kosten für eine fünfmonatige Prophylaxe liegen bei 4500 bis 7000 Euro.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Palivizumab (SYNAGIS) ist ein monoklonaler Antikörper, der durch Bindung an Proteine der RS-Viren eine Infektion durch diese Erreger verhindern kann. Das Medikament wird einmal pro Monat intramuskulär verabreicht. Die Effektivität dieser Vorgehensweise wurde in einer placebokontrollierten Studie nachgewiesen. Die Verträglichkeit ist gut. Eine sorgfältige Indikationsstellung unter Berücksichtigung der Empfehlungen der Pädiatrischen Fachgesellschaften ist notwendig.

1. SYNAGIS Information für Fachkreise, September 2004 (als PDF-Datei unter [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de))
2. ZHAO, X., SULLENDER, W.M. J Virol 2005; 79: 3962-3968
3. IMPACT-RSV Study Group. Pediatrics 1998; 102: 531-537
4. SIMOES, E.A.F., GROOTHUIS, J.R. Respirator Med 2002; 96 (Suppl. B): S15-S24

#### Hinweis:

Dieser Artikel und mehr als 130 weitere, ausführliche Beschreibungen von Arzneimitteln zur antiinfektiösen Therapie stehen auf unserer Internetseite [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) unter der Rubrik „Neueinführungen / Kurzbeschreibungen“ zur Verfügung.

## Pneumonie

### Kortikosteroide in der Therapie der schweren, ambulant erworbenen Pneumonie

Die Prognose der schweren, intensivmedizinisch zu behandelnden ambulant erworbenen Pneumonie ist unverändert ungünstig. In Italien wurden in eine placebokontrollierte, multizentrische Doppelblindstudie 46 Patienten mit schwerer Pneumonie eingeschlossen, in der die Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Kortikosteroiden untersucht wurde. 34 dieser 46 Patienten benötigten eine mechanische Beatmung. Die Mehrzahl der Patienten wurde antibiotisch mit einem Makrolid, üblicherweise in Kombination mit einem Cephalosporin, alternativ Fluorchinolon, Antipseudomonaspenicillin oder Aminoglykosid behandelt. In der Verumgruppe wurde nach einer initialen 200-mg-Dosis von Hydrocortison (HYDROCORTISON u.a.) eine konstante tägliche Infusion von 240 mg über sieben Tage verabreicht. Die Patienten mit einer Hydrocortisontherapie waren insgesamt schwerer erkrankt, was an einer ungünstigeren Beatmungssituation und einer ausgedehnteren radiologischen Infiltration sichtbar war. Die primären Endpunkte der Studie waren die Verbesserung der Beatmungsparameter sowie ein Score für multiple Organdysfunktion. Sekundäre Endpunkte waren die Dauer der Beatmung, die Länge der Therapie auf der Intensivstation und im Krankenhaus, sowie die Letalität. Bezüglich dieser Endpunkte ergab sich eine deutliche Überlegenheit in der Hydrocortison-behandelten Patientengruppe mit signifikant verbesserter Oxygenierung (87% versus 69%), Verbesserung der radiologischen Infiltrate (91% versus 22%), Notwendigkeit der mechanischen Beatmung (26% versus 65%) sowie auch bezüglich des Scores. Der Intensivaufenthalt und die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer, wie auch die Überlebensrate waren ebenfalls signifikant kürzer bzw. günstiger in der Kortikosteroidgruppe. Unverträglichkeitsreaktionen unter der Hydrocortisongabe wurden nicht beobachtet.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Aus Sepsis-Studien ist bekannt, dass bestimmte Patienten insbesondere mit einer relativen Nebennieren-Insuffizienz von einer Kortikosteroid-Therapie profitieren. Die vorliegende Studie analysierte nur insgesamt 46 Patienten und bedarf daher bezüglich des eindrucklichen positiven Effektes der Hydrocortisongabe unbedingt der Bestätigung in einer größeren kontrollierten Studie.

CONFALONIERI, M. et al.  
Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 242-248

### Kombinationstherapie wirksamer als alleinige Betalaktam-Behandlung bei der ambulant erworbenen Pneumonie

In den aktuellen Empfehlungen zur antibiotischen Therapie der ambulant erworbenen

Pneumonie werden zumindest bei eingewiesenen Patienten im Krankenhaus entweder moderne Fluorchinolone oder eine Kombination aus Betalaktam-Antibiotika mit Makroliden vorgeschlagen. Wie weit eine derartige Kombination notwendig und der Monotherapie überlegen ist, wird durchaus kontrovers diskutiert. – In einer Analyse von 1.391 Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie in der führenden Universitätsklinik in Barcelona wurde dieser Frage erneut nachgegangen. In die Analyse wurden nur Patienten eingeschlossen, die auf der Normalstation behandelt wurden, der Schweregrad wurde auf der Basis des sogenannten PORT-Scores festgelegt. In knapp 36% wurde eine mikrobiologische Ätiologie gesichert, es lagen 292 Infektionen durch Streptococcus pneumoniae vor. Die antibiotische Behandlung wurde durch den aufnehmenden Arzt festgelegt; 270 Patienten erhielten eine Monotherapie mit einem Betalaktam-Antibiotikum und 918 Patienten eine Kombination aus einem Betalaktam-Antibiotikum mit einem Makrolid. Die Letalität betrug 13,3% bei den Patienten, die mit einem Betalaktam-Antibiotikum allein behandelt wurden, und nur 6,9% bei den Patienten mit einer Kombination. Allerdings war der Prozentsatz der Patienten mit einer schweren Pneumonie (PORT V) mit 32,6% in der Gruppe mit einer alleinigen Betalaktam-Therapie höher gegenüber 25,7% der Patienten unter einer Kombinationstherapie. Jedoch blieb der Unterschied bezüglich der Letalität auch in der Multivarianzanalyse nach Kontrolle des Port-Scores unverändert signifikant bestehen, mit einem doppelt so hohen Risiko zu versterben unter einer Betalaktam-Monotherapie.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen frühere Literaturmitteilungen, dass die Kombination eines Betalaktam-Antibiotikums (zumeist ein modernes Cephalosporin) mit einem Makrolidantibiotikum signifikant bessere Ergebnisse in der Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie ergibt. Dieses Ergebnis gilt für alle Schweregrade der Pneumonie.

VAZQUEZ, E.G. et al.  
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2005; 24: 190-195

## Pharmakokinetik/-dynamik

### Pharmakokinetik von Moxifloxacin bei Patienten mit akutem Nierenversagen

Die kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF) ist heute das gebräuchlichste Verfahren zur extrakorporalen Nierenersatztherapie bei Patienten mit Sepsis und Multiorganversagen. Da sich die Elimination von Arzneistoffen unter den Bedingungen dieser Methode im Vergleich zu der physiolo-

gischen Situation häufig unterscheidet, ist eine Überprüfung des pharmakokinetischen Verhaltens notwendig, um Empfehlungen zur Dosierung von Arzneimitteln zu erarbeiten. In einer Klinik in Wien, Österreich, wurde die Kinetik von Moxifloxacin (AVALOX u.a.) bei neun Patienten auf der Intensivstation untersucht, die wegen einer ambulant erworbenen Pneumonie mit dem Präparat behandelt wurden. Alle Patienten erhielten 400 mg Moxifloxacin einmal täglich intravenös. Nach der ersten Dosis lagen die mittleren Spitzen- und Talkonzentrationen des Chinolons im arteriellen Port bei 3,8 bzw. 0,2 mg/l. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa 10 Stunden, der mittlere AUC-Wert wurde mit  $18,4 \text{ mg/l} \times \text{h}$  und das Verteilungsvolumen mit 2701 berechnet. Damit waren die pharmakokinetischen Daten bei diesen schwer-kranken Patienten ähnlich, wie bei anderen Patienten oder gesunden Probanden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Auch unter den artifiziellen Bedingungen der kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltration (CVVHDF) kann die übliche Dosierung von Moxifloxacin (AVALOX u.a.) beibehalten werden.

FUHRMANN, V. et al.

J Antimicrob Chemother 2004; 54: 780-784

#### Hinweis:

Übersichtliche Tabellen zur Dosierung von Antibiotika bei renaler Insuffizienz und Nierenersatztherapie stehen auf unserer Internetseite [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) zur Verfügung.

### Pharmakodynamik von Meropenem bei Patienten mit beatmungsassoziiertem Pneumonie

Die Aspekte des zeitlichen Verlaufs der antimikrobiellen Wirkung von Antibiotika – im Sinne einer integrierten pharmakodynamisch-pharmakokinetischen Betrachtung – sind in den letzten Jahren in zunehmendem Maße wissenschaftlich untersucht worden. Die  $\beta$ -Laktamantibiotika sind typische Beispiele für Substanzen mit einer „nicht-konzentrationsabhängigen“ oder „zeitabhängigen Bakterizidie“. Der Bereich der Konzentrationen zwischen der minimal wirksamen und maximal wirksamen Konzentration ist bei den  $\beta$ -Laktamantibiotika relativ gering; eine Erhöhung der Konzentrationen über die Schwelle der maximalen Wirkung verbessert die antibakterielle Aktivität nicht mehr im Sinne einer rascheren Abtötung der Erreger. Der entscheidende Parameter ist damit die Zeitdauer oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers. Als Richtgröße ist empfohlen worden, den Anteil des freien, nicht-proteingebundenen Antibiotikums am Ort der Infektion etwa vierfach oberhalb der Hemmkonzentration des Erregers zu halten.

Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse untersuchten Ärzte in Thailand das pharma-

kinetische Verhalten von Meropenem (MERONEM) bei neun Patienten mit einer nosokomialen, beatmungsassoziierten Pneumonie. Das Antibiotikum wurde allen Patienten dreimal täglich zunächst als Bolus (1,0 g) oder in Form einer dreistündigen Infusion (1,0 g) verabreicht. Anschließend erfolgte eine weitere Infusion mit der doppelten Dosis von 2,0 g. Die Zeitdauer oberhalb der MHK-Werte ( $T > \text{MHK}$ ) wurde als Prozent eines achtstündigen Intervalls angegeben und für angenommene MHK-Werte von 1, 4, 8 und 16 mg/l berechnet. Bei den drei Gruppen wurden Werte von 75% (1,0 g Bolus), 94% (1,0 g Infusion) und 99% (2,0 g Infusion) errechnet, wenn ein MHK-Wert von 1 mg/l zugrunde gelegt wurde. Bei einer Hemmkonzentration von 16 mg/l lagen die entsprechenden  $T > \text{MHK}$ -Werte bei 28%, 38% und 58% des achtstündigen Zeitraums. Die hier wiedergegebenen Zahlen sind gerundete Mittelwerte, die individuelle Variabilität der Werte war teilweise erheblich: der genaue Wert mit Standardabweichung für das zuletzt genannte Zeitintervall betrug zum Beispiel  $57,89 \pm 24,26\%$  – dies entspricht einem Zeitraum von 2,7 bis 6,5 Stunden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Durch eine dreistündige Infusion von 2,0 g Meropenem (MERONEM) werden Serumkonzentrationen erzielt, die für 58 bis 99% eines achtstündigen Intervalls oberhalb des MHK-Wertes der Erreger liegen, wenn MHK-Werte von 1 oder 16 mg/l angenommen werden.

JARURATANASIRIKUL, S. et al.

Antimicrob Agents Chemother.

2005; 49: 1337-1339

## Prophylaxe/ Vakzination

### Empfehlungen zur antiretroviralen Postexpositionsprophylaxe

Von einem Expertengremium der Zentralen Gesundheitsbehörde der USA (CDC) wurden die erstmals 1998 erarbeiteten Empfehlungen zur postexpositionellen antiretroviralen Prophylaxe nach sexuellem Kontakt, intravenösem Drogengebrauch und anderen nicht berufsbedingten HIV-Expositionen neu erstellt. Eine postexpositionelle Prophylaxe ist nach Expertenmeinung nicht mehr wirksam, wenn sie später als 72 Stunden nach der Exposition begonnen wird. Die antiretrovirale Therapie sollte für mindestens 28 Tage verabreicht werden, wobei ein Standardregime aus drei Medikamenten empfohlen wird: vorwiegend Lopinavir/Ritonavir (KALETRA) plus Zidovudin (RETROVIR) plus entweder Lamivudin (EPIVIR) oder Emtricitabin (EMTRIVA); eine Alternative ist die Kombination aus Efavirenz (SUSTIVA) plus Lamivudin oder Emtricitabin plus entweder Zidovudin oder Tenofovir (VIREAD). Wegen des terato-

genen Risikos sollte eine Efavirenz-basierte Behandlung nicht bei schwangeren Frauen verabreicht werden. Bei Informationen über die infizierende Person und den Erreger sollten Substanzen gewählt werden, die der individuellen Resistenzlage angepasst sind. Alle Personen nach einer HIV-Exposition sollten unmittelbar getestet werden bezüglich HIV-Antikörper mit nachfolgenden Kontrollen nach vier bis sechs Wochen sowie drei Monaten und sechs Monaten. Der behandelnde Arzt sollte zunächst danach eine drei- bis viertägige antiretrovirale Starterbehandlung verschreiben und bei der kurzfristigen Wiedervorstellung die begonnene Therapie auf der Basis der Anfangsergebnisse sowie der Compliance des Patienten und mögliche Unverträglichkeitsreaktionen überprüfen. Eine psychologische Betreuung durch Fachleute sollte ebenfalls erwogen werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Diese neuen Empfehlungen schließen die Lücke, die bisher für nicht berufsbedingte HIV-Expositionen existierte. Wegen der erheblichen Komplexität der therapeutischen Entscheidungen und der möglichen Unverträglichkeitsreaktionen der antiretroviralen Therapie, sollten die Patienten im Zweifel einem ärztlichen HIV-Spezialisten vorgestellt werden.

SMITH, D. K. et al.

M M W R 2005; 54: 1-20

### Abnahme der Makrolidresistenz nach Einführung der konjugierten Pneumokokkenvakzine

Pneumokokken haben gegenüber Penicillinen und Makroliden weltweit bedeutsame Resistenzraten in den letzten Jahren entwickelt. Neben vielfältiger aufklärender Maßnahmen bei Ärzten und Patienten hinsichtlich eines rationalen Antibiotikagebrauchs, stellen sicherlich auch präventive Interventionen wie Impfungen ein wirksames Mittel zur Bekämpfung der Resistenzentwicklung dar. In den USA wurde im Jahre 2000 die hochwirksame konjugierte siebenvalente Pneumokokkenvakzine (PREVENAR) für Kleinkinder eingeführt. In einer prospektiven umfangreichen Studie im Einzugsgebiet von Atlanta mit einer Population von 3,1 Mio. Einwohnern analysierten Wissenschaftler des CDC den Einfluss dieser Vakzine auf die Resistenzentwicklung. Sie untersuchten die Empfindlichkeit der Pneumokokken von Patienten mit invasiven Infektionen im Zeitraum von 1994 bis 2002. 95% der Isolate stammten aus Blutkulturen, insgesamt konnten knapp 5.600 Stämme untersucht werden. Im Jahre 2003 hatten fast 80% der Kinder im Lebensalter zwischen 19-35 Monate mindestens zwei Impfungen mit der Pneumokokkenvakzine erhalten. Insgesamt verminderte sich die Inzidenz der invasiven Pneumokokkeninfektionen von 30,2 pro 100.000 Einwohner in den Jahren 1994 bis 1999 auf 13,1 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2002. Interessanterweise reduzierte sich diese

Inzidenz nicht nur um 82% bei Kindern im Lebensalter unter zwei Jahren sondern fiel auch signifikant in anderen Altersgruppen ab. So betrogen diese Reduktionen z.B. bei der Generation der Großeltern im Lebensalter über 65 Jahren 39% und 54% bei den Eltern der Kinder im Lebensalter zwischen 20 und 39. Im Jahr 1999, vor Einführung der Pneumokokkenimpfung, waren 80% der Isolate Serotypen, die in der Vakzine enthalten waren; im Jahr 2002 waren mehr als 50% der Isolate Serotypen, die nicht in der Vakzine vorhanden waren. Die Makrolidresistenz bei den Pneumokokken war in dem Zeitraum von 1999 bis 2002 von 9,3 Infektionen/100.000 Einwohner auf 2,9 Infektionen/100.000 Einwohner gefallen, nach dem in den fünf Jahren zuvor ein kontinuierlicher Anstieg beobachtet worden war.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Impfung mit dem konjugierten hochwirksamen Pneumokokken-Impfstoff (PREVENAR) bewirkte nicht nur eine ein-drucksvolle Verminderung von invasiven Pneumokokkeninfektionen bei Kleinkindern sondern erzeugte auch durch den sog. Herd-Effekt eine signifikante Senkung der invasiven Pneumokokkenerkrankungen bei der Generation der Eltern und auch der Großeltern. Darüber hinaus konnte eine wirkungsvolle Verminderung der Makrolidresistenz bei den Pneumokokken insgesamt durch die Impfung demonstriert werden. Damit ist ein sehr wirksamer Ansatz zur Resistenzbekämpfung bei Pneumokokken dokumentiert worden, der auch international vermehrt aufgegriffen werden sollte.

STEPHENS, D.S. et al.  
Lancet 2005; 365: 855-863

## Mittel der Wahl

### Ciprofloxacin versus Coamoxiclav bei der akuten Zystitis der Frau

Der führende Erreger von Harnwegsinfektionen der Frau, *E. coli*, hat in den letzten Jahren eine beträchtliche Resistenz entwickelt, so dass Substanzen wie Amoxicillin nicht mehr länger brauchbar sind für die empirische Therapie. Die Kombination aus Amoxicillin mit Clavulansäure (AUGMENTAN, AMOCLAV u.a.) ist durch die Betalaktamase-Festigkeit als wirksamer einzuschätzen und könnte daher als Nachfolgetherapie empfohlen werden. In einer Studie aus Seattle/USA wurde in einem randomisierten, einfach blinden Studiendesign bei der akuten Zystitis der Frau Coamoxiclav in einer Dosis von 625 mg 2 x täglich gegen Ciprofloxacin (CIPROBAY, CIPROHEXAL u. a.) in einer Dosis von 2 x 250 mg täglich verglichen. Die Patientinnen erhielten diese Medikation über drei Tage, danach wurden alle zwei Wochen Urinkulturen und Vaginalabstriche bis über einen Zeitraum von vier Monaten kontrolliert. Insgesamt 322 Frauen in einem mittleren Alter

von 22 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen, die Nachkontrollen erfolgten über im Median 103 Tage. *E. coli* war in 82% der führende Erreger, gefolgt von *B-Streptococci* in 8% sowie *Staphylococcus saprophyticus* ebenfalls in 8%. 10% der nachgewiesenen Erreger waren resistent gegenüber Coamoxiclav, kein Erreger war resistent gegenüber Ciprofloxacin. Weitere Resistenzraten lagen bei 31% gegenüber Ampicillin (BINOTAL u. a.) sowie in 16% gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol (COTRIM HEXAL u.a.). Die Erfolgsraten lagen unter der Therapie mit Coamoxiclav bei 58% und unter Ciprofloxacin bei 77%. Interessanterweise waren die klinischen Ergebnisse unter Coamoxiclav unabhängig von der antibiotischen Empfindlichkeit des nachgewiesenen Erregers. Die mikrobiologischen Eradikationsraten nach zwei Wochen wiesen ebenfalls signifikante Unterschiede auf mit 76% für Coamoxiclav und 95% für Ciprofloxacin.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Prinzipiell sollte bei der Behandlung der akuten Zystitis der Frau das sehr preisgünstige und wirksame Trimethoprim/Sulfamethoxazol (COTRIM HEXAL u.a.) eingesetzt werden, so weit die Resistenzrate im jeweiligen Einzugsbereich dies noch zulässt. Sinnvolle Alternativen sind Fluorchinolone wie Ciprofloxacin (CIPROBAY, CIPROHEXAL u. a.) oder Nitrofurantoin (NIFURANTIN u. a.). Coamoxiclav (AUGMENTAN, AMOCLAV u.a.) war in dieser Studie klinisch und mikrobiologisch nicht ausreichend wirksam, so dass diese Substanz nicht für die empirische Anfangstherapie empfohlen werden kann.

HOOTON, T.M. et al.  
JAMA 2005; 293: 949-955

### Initialtherapie bei Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa*

Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* mit septischem Verlauf stellen schwerwiegende, lebensbedrohliche Erkrankungen dar. Der Keim ist heute auf vielen Intensivstationen der am häufigsten isolierte gramnegative Erreger; die Therapie muss vor Erhalt des mikrobiologischen Ergebnisses begonnen werden. Frühere Studien an einer relativ kleinen Zahl von Patienten haben gezeigt, dass die Gabe von „adäquat gewählten“ Antibiotika, also solchen, die gegenüber dem verursachenden Erreger in vitro aktiv waren, zu signifikant besseren klinischen Resultaten führte, als die Gabe von Antibiotika, die gegen den relevanten Erreger nicht ausreichend wirksam waren. Nach wie vor existiert jedoch ein Bedarf an besseren Daten zu diesem Problem. Über einen Zeitraum von sechs Jahren wurden daher in einem großen Krankenhaus im mittleren Westen der USA retrospektiv alle Akten von Patienten analysiert, bei denen *P. aeruginosa* in Blutkulturen nachgewiesen worden war. Jeder Fünfte der insgesamt 305 Patienten starb an der Infektion. Die Sterblichkeit war auch in dieser aktuellen Studie signifikant höher, wenn initial ein Antibiotikum

mit unzureichender Aktivität verordnet worden war (30,7% vs. 17,8%,  $p = 0,018$ ). Eine „adäquate“ Behandlung war häufiger eine Kombinationstherapie, zum Beispiel aus einem  $\beta$ -Laktamantibiotikum plus Aminoglykosid, als eine Monotherapie (79,4% vs. 65,5%,  $p = 0,011$ ). Bei einer Auswertung der Resistenzdaten aus allen sechs Jahren zeigte sich, dass Tobramycin (GERNEBCIN u.a.) gegen 95,7% der isolierten Stämme aktiv war, auch bei Ceftazidim (FORTUM u.a.), Cefepim (MAXIPIME u.a.) und Piperacillin / Tazobactam (TAZOBAC) lagen die Resistenzquoten deutlich unter 10%. Die schlechteste Aktivität wies Ciprofloxacin (CIPROBAY, CIPROHEXAL u.a.) auf: nur 80% der Stämme waren empfindlich. Eine inadäquate Therapie war in den meisten Fällen eine Folge der Resistenzentwicklung, denn im Spektrum der verabreichten Antibiotika war in der Regel *P. aeruginosa* eingeschlossen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Um bei systemischen Infektionen durch *P. aeruginosa* einen Therapieerfolg zu erzielen, ist die rechtzeitige Gabe eines Antibiotikums, das diesen Erreger erfasst, notwendig. Die Resistenzentwicklung macht eine kontinuierliche Anpassung der empfohlenen Substanzen notwendig.

MICEK, S. T. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1306-1311

## Resistenzen

### Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) im ambulanten Bereich

Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Infektionen wurden über lange Zeit ausschließlich als nosokomiale Infektionserreger eingeordnet. Drei aktuelle Mitteilungen aus den USA deuten auf eine Ausweitung derartiger problematischer Infektionen in den ambulanten Bereich.

Im Winter 2003/2004 wurden vier zuvor gesunde Erwachsene mit einer ambulant erworbenen Pneumonie, ausgelöst durch MRSA, in das Johns-Hopkins-Hospital, Baltimore, eingewiesen. Alle Patienten wiesen eine schwere nekrotisierende Pneumonie auf, verbunden mit Leukopenie, Ateminsuffizienz und Schock. Ein Patient (Raucher, Lebensalter 52 Jahre), verstarb am zweiten Krankenhaustag, die anderen Patienten im Alter von 20, 31 und 35 Jahren, benötigten langdauernde intensivmedizinische Betreuung, überlebten aber letztlich. Sämtliche Erreger waren empfindlich gegenüber Clindamycin (SOBELIN, CLINDAHEXAL u.a.) und Cotrimoxazol (COTRIM u.a.) sowie auch gegenüber Vancomycin (VANCOMYCIN HEXAL u.a.); alle Isolate besaßen ein spezifisches Staphylokokken-Virulenzgen (PVL = Panton-Valentine Leukocidin).<sup>1</sup>

Ein epidemischer Ausbruch von MRSA-Hautinfektionen wurde bei zwei amerikanischen Football-Mannschaften im Jahre 2003 beob-

achtet. In einem Hochschulteam aus Connecticut entwickelten 10 von 100 Spielern dreizehn Episoden einer Cellulitis oder eines Hautabszesses, verursacht durch MRSA. Als unabhängige Risikofaktoren wurden Körperrasuren und die Benutzung von Whirlpools identifiziert.<sup>2</sup> In einer weiteren Mannschaft aus St. Louis entwickelten fünf von 58 Spielern in infizierten Hautabschürfungen acht MRSA-Infektionen. Bei beiden MRSA-Ausbrüchen waren die Kulturen aus Nasenabstrichen zum Nachweis von MRSA-Trägern durchweg negativ und andere Infektionsquellen konnten nicht identifiziert werden.<sup>3</sup>

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die neuerdings auftretenden MRSA-Infektionen im ambulanten Bereich stellen beträchtliche diagnostische und therapeutische Probleme dar. Es ist bisher völlig unklar, woher diese Erreger stammen und wie sie sich ausbreiten. Während bei den Sportmannschaften eine Person-zu-Person-Übertragung möglich ist, bleibt die Pathogenese bei den MRSA-Pneumonien völlig unklar. Bei mangelndem Ansprechen von Infektionen im ambulanten Bereich auf die empirische, antibiotische Standardtherapie sollte an die Möglichkeit von MRSA-Infektionen gedacht werden.

1. FRANCIS, J. S. et al.  
Clin Infect Dis 2005; 40: 100-107
2. BEGIER, E.M. et al.  
Clin Infect Dis 2004; 39: 1446-1453
3. KAZAKOVA, S.V. et al.  
N Engl J Med 2005; 352: 468-475

**Resistente Pneumokokken in Frankreich**

Die Resistenzlage bei Pneumokokken findet in allen Ländern besondere Beachtung, da es sich um die häufigsten Erreger von Infektionen der unteren Atemwege handelt. In einigen europäischen Ländern bestehen seit Jahren hohe Resistenzquoten bei den gängigen Antibiotika, wie Penicillinen oder Makroliden. In einer aktuellen Untersuchung wurden in Frankreich mehr als 300 Pneumokokken-Stämme hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber einer Reihe von Antibiotika untersucht. Alle Stämme wurden aus Blutkulturen von erwachsenen Patienten isoliert. Gegenüber Penicillin (diverse Warenzeichen) erwiesen sich 16% der Pneumokokken als resistent, 27% wurden als intermediär eingestuft; gegen Erythromycin (ERYHEXAL u.a.) war fast jeder zweite Stamm resistent. Unter den oral verfügbaren Präparaten bestand die höchste Aktivität bei dem Fluorchinolon Moxifloxacin (AVALOX, ACTIMAX), dessen MHK<sub>90</sub>-Wert mit 0,25 mg/l deutlich unter dem von Levofloxacin (TAVANIC) lag (2,0 mg/l). Die MHK<sub>90</sub>-Werte der untersuchten  $\beta$ -Laktamantibiotika Imipenem (ZIENAM), Ertapenem (INVANZ) und Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) lagen zwischen 0,125 und 0,5 mg/l, diese Substanzen waren damit gegenüber allen untersuchten Stämmen *in vitro* wirksam. Die minimale Hemmkonzentration

(MHK<sub>90</sub>) für Amoxicillin (AMOXYPEN, AMOXYHEXAL u.a.) wurde mit 1 mg/l ermittelt. Bei einem MHK<sub>90</sub>-Wert von 4 mg/l waren interessanterweise etwa ein Drittel der Stämme gegenüber Cefuroxim (ELOBACT, CEFUROXIM HEXAL u.a.) resistent.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Angeichts der problematischen Resistenzlage

bei Pneumokokken in Frankreich, werden in Zukunft vermehrt Cephalosporine und Carbapeneme zur parenteralen Therapie bei Patienten mit Pneumokokken-Infektionen der unteren Atemwege zum Einsatz kommen.

DECOUSSER, J.-W. et al.  
J Antimicrob Chemother. 2005; 396-398

**Bestellschein**

Als Abonnent erhalten Sie sechs Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von 35,- Euro

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

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

Anschrift \_\_\_\_\_

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

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

**Impressum**

Zeitschrift für Chemotherapie  
Steinplatz 1, 10623 Berlin  
Herausgeber: Prof. Dr. med. H. Lode,  
Mitherausgeber: Prof. Dr. med. R. Stahlmann  
(Arzt und Apotheker)  
Redaktion: Prof. Dr. med. G. Höffken, Dresden, Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Dr. M. Kresken, Bonn, Frau H. Pretorius (Redaktionsassistentin).  
Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen 35,- Euro, für Studenten und Pensionäre 25,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 62,- Euro.

Kündigung der Abonnements jeweils drei Monate zum 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.