

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Juli / August 2004 – 25. Jahrg.

## Übersicht

### Aktuelles zur Malariaphylaxe

Malaria tritt in den tropischen und subtropischen Regionen aller Kontinente (außer Australien) und in etwa 100 Ländern endemisch auf. Jährlich werden etwa 1.000 Malaria-Fälle in Deutschland erfasst. Der größte Teil der in Deutschland aufgetretenen Erkrankungen wurde in den letzten Jahren aus afrikanischen Ländern importiert (87% im Jahre 2002). Mit 73% wurde am häufigsten Malaria tropica (*Plasmodium falciparum*) diagnostiziert, die bei Nichtimmunen unbehandelt mit einer Letalität bis zu 20% verbunden ist.<sup>1</sup>

Doxycyclin (VIBRAMYCIN, DOXYHEXAL u.a.) ist ein seit Jahrzehnten bewährtes Tetracyclin-Antibiotikum. Neben der antibakteriellen Aktivität ist auch seit über 30 Jahren eine in vitro sowie in klinischen Studien belegte antiparasitäre Wirksamkeit gegenüber Plasmodien bekannt. Doxycyclin kann alternativ zur Malariaphylaxe eingesetzt werden, zur Malariatherapie ist es allein jedoch nicht geeignet. In Deutschland ist Doxycyclin zur kombinierten Behandlung mit anderen Antimalariamedikamenten zugelassen und kann beispielsweise in Kombination mit Chinin (CHININUM HCL u.a.) eingesetzt werden. In den letzten Jahren wurde Doxycyclin von der WHO und einigen Ländern wie den USA und Australien zur Malariaphylaxe empfohlen. In Deutschland ist es für diese Indikation nicht zugelassen. Trotzdem wurde Doxycyclin in den jüngsten Empfehlungen zur Malariaphylaxe von der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) mit aufgenommen.<sup>2</sup> Diese Entscheidung wurde durch die in zahlreichen Studien belegte gute Wirksamkeit und Verträglichkeit des Mittels begründet. Ein „Off-label-use“ wäre prinzipiell möglich, vor allem, wenn hierfür Gründe vorliegen, wie zum Beispiel Unverträglichkeit oder Kontraindikationen anderer Mittel. Der verschreibende Arzt muss den Reisenden in jedem Fall auf die fehlende Zulassung für diese Indikation in Deutschland und auf den damit verbundenen Ausschluss der Produkthaftung durch den Hersteller hinweisen.

Als Orientierungshilfe für die Beratung zur Malariaphylaxe können über die Internet-

seite der DTG ([www.dtg.mwn.de](http://www.dtg.mwn.de)) die entsprechenden Empfehlungen für die wichtigsten Reisegebiete in einer Länderliste eingesehen werden (siehe Tabelle auf Seite 26).

### Wirkmechanismus von Doxycyclin

Die Mitochondrien der Plasmodien besitzen ähnlich wie Eukaryonten 70 S-Ribosomen, über die Tetracycline ihre Wirkung vermitteln.<sup>3</sup> Vermutlich wird weiterhin über eine verminderte Proteinsynthese die Aktivität der Dihydroorotatdehydrogenase gehemmt, einem eisenabhängigen Enzym des mitochondrialen Pyrimidinstoffwechsels der Plasm-

dien.<sup>3</sup> Verschiedene Studien konnten eine hohe In-vitro-Wirksamkeit gegen multiresistente Isolate von *P. falciparum* belegen.<sup>4</sup> Doxycyclin wirkt blutschizontozid, d.h., es schädigt die Plasmodien in den Erythrozyten. Es hat aber auch einen hemmenden Effekt gegenüber präerythrozytären Stadien. Gegenüber Leberstadien von *P. vivax* zeigt es nur eine geringe Aktivität.

### Stellenwert von Doxycyclin

Doxycyclin kann alternativ zum Mefloquin (LARIAM) oder Atovaquon/Proguanil (MALARONE) eingesetzt werden. Damit besteht

## Inhalt

# 4/2004

### Übersicht

– Malariaphylaxe und Doxycyclin Seite 25 – 27

### Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (4)

– Staphylococcus saprophyticus Seite 27

### Neueinführung

– Nadifloxacin Seite 27 – 28

### Resistenz

– Grampositive Erreger: Situation in Deutschland Seite 28 – 29  
– Resistenz der Gonokokken nimmt zu Seite 29

### Bedrohliche Infektionen

– Sepsis: Wirksame Anfangstherapie wichtig für Prognose Seite 29  
– Linezolid versus Teicoplanin Seite 29 – 30

### Rationaler Antibiotika-Einsatz

– Intestinale Candidabesiedelung: Antibiotika? Seite 30  
– Unkomplizierte Harnwegsinfektionen der Frau Seite 30  
– Antibiotikagabe nach drei Tagen überprüfen Seite 30 – 31

### Nebenwirkungen

– Neutropenien bei hohen Piperacillin-Dosierungen Seite 31  
– Sehnenbeschwerden unter Fluorchinolonen Seite 31  
– Visusveränderungen bei Linezolid Seite 31 – 32  
– Itraconazol hemmt Metabolismus von Glukokortikoiden Seite 32

für Doxycyclin nicht nur eine mögliche Anwendung in Hochrisikogebieten, in denen überwiegend Mefloquin-sensible Falciparum-Stämme vorkommen, sondern auch in Gebieten mit hochgradigen Mefloquinresistenzen.<sup>2</sup> Zu Gebieten mit hochgradigen Mefloquinresistenzen zählen zum Beispiel einige Regionen des viel bereisten Reisezieles Thailand (Trat, Tak) aber auch die thailändischen Grenzgebiete zu Myanmar, Laos und Kambodscha.

Verschiedene klinische Studien haben die prophylaktische Wirksamkeit (Reduktion der Inzidenzdichte) bei Nichtimmunen aber auch bei semi-immunen Personen untersucht. So zeigte Doxycyclin bei semi-immunen Jugendlichen in Thailand eine protektive Wirksamkeit von 89% bei *P. falciparum* und 96% für *P. vivax*.<sup>5</sup> Andere Studien, durchgeführt bei indonesischen Soldaten<sup>6</sup> und kenianischen Jugendlichen<sup>7</sup>, konnten ähnlich hohe Wirksamkeiten von 99% und 93% nachweisen.

Im Gegensatz zu Mefloquin, welches bereits zwei bis drei Wochen vor Abreise eingenommen werden muss, weist Doxycyclin basierend auf den unten beschriebenen Einnahmeempfehlungen den großen Vorteil auf, dass es generell bei Last-minute-Reisenden verordnet werden kann. Ein nicht unerheblicher Nachteil besteht jedoch in der täglichen Verabreichung dieses Präparates. Für Personen mit längeren oder häufigen Tropenaufenthalten, wie beispielsweise medizinischem Personal, liegen keine expliziten und detaillierten Anwendungsempfehlungen für Doxycyclin vor. Eine längerfristige Einnahme über mehrere Monate scheint weitgehend unproblematisch zu sein. Allerdings sollte die Indikation zur Dauermedikation mit einer breit antibakteriell wirksamen Substanz im Einzelfall gut begründet sein.<sup>8</sup>

### Dosierung und Kontraindikationen

Die empfohlene Dosis liegt bei 1 x 100 mg pro Tag ab ein bis zwei Tage vor Abreise bis vier Wochen nach Reiseende. Die vierwöchige Einnahme nach Verlassen der Endemieregion muss unbedingt eingehalten werden. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass bei Nicht-

immunen eine Postexpositionsprophylaxe von nur einer Woche nach Verlassen des Endemieregiongebietes nicht ausreichend war und dass unter solchen Bedingungen mit einer nicht akzeptablen Versagerquote zu rechnen ist.<sup>9</sup> Personen über 90 kg KG sollten eventuell 200 mg täglich zu sich nehmen. Bei Kindern zwischen acht und zehn Jahren bzw. bis zu einem Körpergewicht von 35 kg werden 1 x 50 mg und bei Kindern zwischen 11 bis 13 Jahren bzw. bis zu einem Körpergewicht von 50 kg werden 1 x 75 mg täglich empfohlen. Ab dem 14. Lebensjahr und bei einem Körpergewicht über 50 kg kann die volle Dosierung verabreicht werden.

Doxycyclin ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Bei Kindern darf es erst ab dem achten Lebensjahr verordnet werden. Bei schweren Lebererkrankungen ist eine Behandlung mit Doxycyclin ebenfalls kontraindiziert.

### Verträglichkeit

Die Verträglichkeit von Doxycyclin wurde in den meisten Studien als gut und teilweise als der Vergleichssubstanz gleichwertig oder überlegen eingeschätzt. Einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass ein Großteil der bisherigen Erfahrungen bei männlichen Soldaten gewonnen wurde. Beispielsweise wurde bei 522 in Afrika stationierten französischen Soldaten über vier Monate eine Prophylaxe mit Doxycyclin oder Chloroquin/Proguanil (PALUDRINE) durchgeführt.<sup>10</sup> Die Compliance war in der Doxycyclin-Gruppe besser. Bei der Doxycyclineinnahme gehörten zu den häufigsten Nebenwirkungen epigastrale Beschwerden (19,7%), Durchfall (19,5%) und Übelkeit (16,2%). Eine andere Studie untersuchte prospektiv über 600 nichtimmune Urlauber, die entweder eine Prophylaxe mit Chloroquin/Proguanil, Doxycyclin, Mefloquin oder Atovaquon/Proguanil für Reisen nach Schwarzafrika erhielten.<sup>11</sup> Über das Auftreten von leichten bis mittelschweren Nebenwirkungen wurde selten bei Atovaquon/Proguanil (32%) oder Doxycyclin (33%) berichtet, häufiger jedoch nach Mefloquin (42%) oder Chloroquin/

Proguanil (45%). Schwere Nebenwirkungen wurden am seltensten in der Doxycyclin-Gruppe mit 6% verzeichnet.

Generell ist auf Nebenwirkungen wie beispielsweise phototoxische Reaktionen von belichteten Hautarealen, Verdauungsstörungen oder auch Vaginalmykosen bei Frauen zu achten. Eine sehr seltene Nebenwirkung scheint die Auslösung einer kraniellen Hypertension zu sein. Patienten sollten über mögliche Zeichen einer solchen unerwünschten Arzneimittelwirkung wie Kopfschmerzen, Erbrechen und Sehstörungen hingewiesen werden. Darüber hinaus sollte Doxycyclin bei Frauen im gebärfähigen Alter, die übergewichtig sind oder eine idiopathische intrakranielle Hypertension in der Vorgeschichte haben, nur mit Vorsicht verordnet werden. Doxycyclin wird in zwei verschiedenen galenischen Formen produziert, als Monohydrat (1H<sub>2</sub>O) und Hydrat (HCl). Bei gleicher Wirksamkeit scheint das Monohydrat weniger Nebenwirkungen insbesondere in Bezug auf die Magen-Darm-Beschwerden aufzuweisen. Um Ösophagusirritationen zu vermeiden, sollte Doxycyclin mit reichlich Flüssigkeit, vorzugsweise während einer Mahlzeit eingenommen werden. Auf potenzielle Wechselwirkungen bei der Einnahme von oralen Antidiabetika, Antikonzeptiva, Antikoagulantien, Theophyllin (div. Warenzeichen) u.a. muss geachtet werden. Weitere Angaben zu Kontraindikationen, Neben- und Wechselwirkungen sind der Gebrauchsinformation bzw. Packungsbeilage zu entnehmen.

Da Doxycyclin vorwiegend über die Leber eliminiert wird, kann es zur Malariaphylaxe bei niereninsuffizienten Patienten eingesetzt werden. Bei Epilepsiekranken, bei denen von einer Malariaphylaxe mit Mefloquin abgeraten wird, ist eine Doxycyclinprophylaxe ebenfalls möglich.

In Anbetracht des Preis-Leistungs-Verhältnisses besteht ein nicht unerhebliches Potenzial für dieses bisher weitgehend ignorierte Malariamittel.

**ZUSAMMENFASSUNG: Doxycyclin (VIBRAMYCIN, DOXYHEXAL u. a.) ist ein seit Jahrzehnten bewährtes Tetracyclin-**

Aktuelle Empfehlungen zur Malariaphylaxe	
<b>Atovaquon/Proguanil</b> <sup>1</sup> Malarone® Malarone® Junior	250 mg/100 mg (= 1 Tbl.) pro Tag, 1–2 Tage vor bis 7 Tage nach Aufenthalt im Malariagebiet; (Personen mit KG >40 kg; max. Aufenthaltsdauer: 28 Tage) 62,5 mg/25 mg (= 1 Tbl.), Kinder ab 11–20 kg KG: 1 Tbl. pro Tag, 21–30 kg KG: 2 Tbl. pro Tag, 31–40 kg KG: 3 Tbl. pro Tag
<b>Chloroquin</b> Resochin® u.a.	300 mg Chloroquin-Base (= 2 Tbl. Resochin®) pro Woche; bei über 75 kg KG: 450 mg pro Woche, (Kinder 5 mg/kg KG pro Woche), 1 Woche vor bis 4 Wochen nach Aufenthalt im Malariagebiet
<b>Doxycyclin</b> Vibramycin®, Doxyhexal® u.a.	100 mg pro Tag (nicht für Kinder unter 8 Jahren), 1–2 Tage vor bis 4 Wochen nach Aufenthalt im Malariagebiet
<b>Mefloquin</b> <sup>2</sup> Lariam®	250 mg (= 1 Tbl.) pro Woche, (Kinder ab 3. Lebensmonat über 5 kg KG: 5 mg/kg KG pro Woche), 1–3 Wochen vor bis 4 Wochen nach Aufenthalt im Malariagebiet
<b>Proguanil</b> <sup>3</sup> Paludrine®	200 mg pro Tag (Kinder 3 mg/kg KG pro Tag)

Abkürzungen:

KG = Körpergewicht

1 Einnahme mit Mahlzeit oder Milchprodukten zur jeweils gleichen Tageszeit

2 Bei erstmaliger Mefloquin-Prophylaxe kann auch 2–3 Wochen vor Abreise begonnen werden

3 Nur in Kombination mit Chloroquin für besondere Personengruppen empfohlen

Antibiotikum, das nicht nur gegen Bakterien wirkt, sondern auch eine Aktivität gegen Plasmodien aufweist. Es kann zur Malaria prophylaxe auch in Gebieten mit Chloroquinresistenz (RESOCHIN u. a.) in einer Dosierung von 100 mg täglich alternativ zu Mefloquin (LARIAM) oder Atovaquon/Proguanil (MALARONE) bei Erwachsenen eingesetzt werden. Von der WHO wird es für diese Indikation empfohlen, in Deutschland ist Doxycyclin als Prophylaktikum jedoch im Gegensatz zu anderen Ländern (z.B. USA) nicht zugelassen. Da die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit des Mittels durch zahlreiche Studien belegt wird, ist ein so genannter „Off-label-use“ prinzipiell möglich, vor allem, wenn z.B. Kontraindikationen für andere Mittel bestehen. Der Reisende sollte auf die rechtliche Situation in Deutschland hingewiesen werden.

1. Robert-Koch-Institut (RKI), RKI-Ratgeber für Infektionskrankheiten-Malaria, Epid Bull 20/2002; letzte Aktualisierung Nov. 2003
2. Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) „Empfehlungen zur Malariavorbeugung“ Juli 2003
3. PRADINES, B. et al. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1746-1750
4. PRADINES, B. et al. Am J Trop Med Hyg 2000; 62: 82-85
5. PRANG, L.W. et al. J Infect Dis 1988; 158: 1124-1127
6. OHRT, C. et al. Ann Intern Med 1997; 126: 963-972
7. ANDERSEN, S.L. et al. Clin Infect Dis 1998; 26: 146-150
8. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Arbeitsgemeinschaft Malaria, „Einsatz von Doxycyclin zur medikamentösen Prophylaxe der Malaria tropica“ 10.12.2002
9. SHMUKLARSKY, M.J. et al. Ann Intern Med 1994; 120: 294-299
10. PAGES, F. et al. Trop Med Int Health 2002; 7: 919-924
11. SCHLAGENHAUF, P. et al. Brit Med J 2003; 327: 1078

## Neueinführung

### Nadifloxacin – irrationaler Einsatz eines Fluorchinolons zur lokalen Aknetherapie

Fluorchinolone gehören seit zwei Jahrzehnten zu den unverzichtbaren Arzneimitteln bei bakteriellen Infektionen. Die zunehmende Verschlechterung der Resistenzsituation wird allerdings weltweit als ein wichtiges Problem angesehen. Eine vorrangige Maßnahme ist in diesem Zusammenhang ohne Zweifel die restriktive Verordnung von Antiinfektiva und die Beschränkung der Chinolontherapie auf gut begründete Indikationen. Vor diesem Hintergrund muss die Einführung einer

## Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (4)

### Staphylococcus saprophyticus

*Staphylococcus saprophyticus* (eigentlich *S. saprophyticus* Subspezies *saprophyticus*) gehört zu den Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) der *S. saprophyticus*-Gruppe. Das normale Habitat der Organismen ist nicht vollständig geklärt. Bei einigen jungen Frauen sind die Haut des Perineums und das Rektum mit *S. saprophyticus* besiedelt.

**Krankheitsbilder:** *S. saprophyticus* spielt vor allem als Erreger von akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei jungen Frauen eine Rolle. In dieser Gruppe ist *S. saprophyticus* mit einem Anteil von 5–20% an allen Organismen nach *Escherichia coli* der zweithäufigste Erreger. Infektionen treten zumeist post coitum auf.

*S. saprophyticus* ist zudem für einen Teil der unspezifischen Urethritis bei sexuell aktiven Männern verantwortlich. Als Symptome stehen dysurische Beschwerden im Vordergrund. Pathogenetisch bedeutsam ist, dass *S. saprophyticus* fähig ist, an die Epithelzellen des Urogenitaltraktes zu adhären. In Einzelfällen kann es zur Pyelonephritis kommen. Bei komplizierten Harnwegsinfektionen wird er in der Regel als Kolonisationskeim angesehen. Nosokomiale Infektionen kommen praktisch nicht vor.

**Diagnostik:** Ein wichtiges Merkmal zur Speziesdifferenzierung ist die Resistenz gegenüber Novobiocin. Novobiocin-empfindliche Stämme gehören zur *S. epidermidis*-Gruppe, Novobiocin-resistente Stämme (minimale Hemmkonzentration  $\geq 1,6$  mg/l) zur *S. saprophyticus*-Gruppe. Novobiocin ist ein Hemmstoff der Gyrase, der als Humanantibiotikum in Deutschland nicht zugelassen ist.

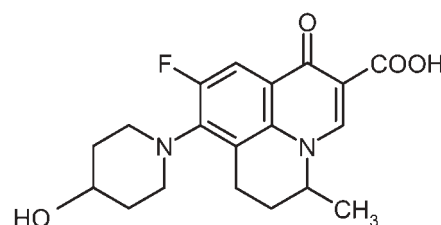
Wie andere KNS sind *S. saprophyticus*-Stämme häufig resistent gegenüber  $\beta$ -Lactam-Antibiotika. Nach den Angaben einer europaweiten Studie sind *S. saprophyticus*-Stämme von Patientinnen mit akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen aber fast immer empfindlich gegenüber Cotrimoxazol (EUSAPRIM u.a.), Trimethoprim (INFECTOTRIMET u.a.) und Chinolonen.

**Antibiotische Therapie:** Akute unkomplizierte Harnwegsinfektionen bei jungen Frauen sprechen im Allgemeinen auf eine Kurzzeittherapie über drei Tage an. Als Wirkstoffe kommen Cotrimoxazol (EUSAPRIM u.a.), Trimethoprim (INFECTOTRIMET u.a.) oder Chinolone der Gruppen I und II, wie z.B. Norfloxacin (BARAZAN, NORFLOHEXAL u.a.), Ciprofloxacin (CIPROBAY URO, CIPROHEXAL u. a.) oder Ofloxacin (TARIVID, OFLOHEXAL u.a.) in Betracht. Der Rückgang der Symptome sollte unter dieser Therapie spätestens nach 48 Stunden erfolgt sein. Andernfalls sind ein Kulturnachweis und weitergehende diagnostische Maßnahmen erforderlich. Die Einmaltherapie mit den genannten Wirkstoffen war in den meisten Studien etwas weniger wirksam als die Kurzzeittherapie über drei Tage.

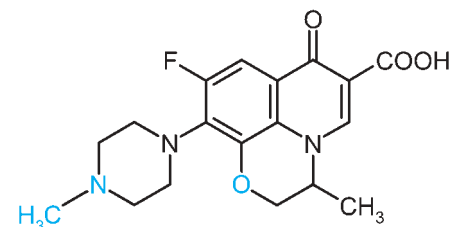
Cremezubereitung zur lokalen Therapie der Akne als irrational eingestuft werden. Die Creme enthält den Wirkstoff Nadifloxacin in einer Konzentration von 1%. Als Indikationen für die äußerliche Anwendung werden „leichte bis mittelschwere Ausprägungen entzündlicher Formen der Akne vulgaris“ angegeben. Das Arzneimittel ist bereits seit dem Jahr 2000 zugelassen, es wurde vor einigen Monaten in Deutschland unter dem Handelsnamen NADIXA in den Handel gebracht.<sup>1</sup>

### Antibakterielle Aktivität, Resistenz

Ein Blick auf die Formel des „neuen Aknewirkstoffes“ Nadifloxacin und ein Vergleich mit der Struktur von Ofloxacin (TARIVID, OFLOHEXAL u.a.) bzw. Levofloxacin (TAVANIC) zeigt die nahe chemische Verwandtschaft der Substanzen.



Nadifloxacin



Levofloxacin

(Unterschiede zu Nadifloxacin sind blau markiert)

Vergleichsuntersuchungen belegen, dass Nadifloxacin zum Beispiel eine sehr ähnliche Aktivität wie Levofloxacin gegen Pneumokokken und *P. acnes* aufweist, bei Staphylokokken ist es deutlich aktiver. Von besonderem Interesse ist angesichts der Indikation ein Vergleich der inhibitorischen Konzentrationen von Nadifloxacin und Erythromycin (AKNEMYCIN SALBE u.a.), das ebenfalls zur topischen Aknetherapie angeboten wird, gegen *Propionibacterium acnes*. Nadifloxacin war in vitro gegen die pathogenetisch wichtige Bakterienspezies deutlich schwächer wirksam als das Makrolid: die  $MHK_{50}$ -Werte lagen bei 0,39 mg/l (Nadifloxacin) und 0,05 mg/l (Erythromycin).<sup>2</sup>

Seit etwa 30 Jahren haben die Dermatologen bereits Erfahrungen mit lokal angewandten

Antibiotika in der Aknetherapie gesammelt. Mit allen Antibiotika erwies sich die Resistenzentwicklung von *P. acnes* als wichtigstes Problem. Entsprechende Daten für Nadifloxacin bei längerer und häufiger Anwendung wurden bisher nicht publiziert. Im direkten Vergleich über zehn Wochen war in der Resistenzlage von *P. acnes* kein Unterschied zu Erythromycin erkennbar, bei Koagulase-negativen Staphylokokken zeigten sich mit Nadifloxacin tendenziell günstigere Resultate.<sup>3</sup> In der topischen Antibiotikatherapie der Akne spielt neben Erythromycin heute nur noch Clindamycin (BASOCIN AKNE GEL) eine Rolle, Tetracykline und Chloramphenicol werden kaum noch verwandt. Generell wird Zurückhaltung bei der lokalen Antibiotikatherapie gefordert. Stattdessen wird zur Behandlung das unspezifisch antibakteriell wirksame Benzoylperoxid (PANOXYL u.a.) als Mittel der Wahl angesehen, da es mit dieser Substanz keine entsprechenden Resistenzprobleme gibt.<sup>4</sup>

In der Werbung für NADIXA wird es als „das erste topische Chinolon in der Akne-Therapie“ bezeichnet. Jedem Arzt sollte jedoch klar sein, dass es keine „topischen Chinolone“ geben kann, sondern dass alle Chinolone unabhängig von der Applikationsart ihre Wirkung durch Hemmung der bakteriellen Topoisomerasen II und IV entfalten. Damit besteht zwischen den einzelnen Wirkstoffen dieser wichtigen Arzneimittelgruppe die Möglichkeit für die Entwicklung von Kreuzresistenzen und durch die häufige therapeutische Verwendung entsteht ein erheblicher Selektionsdruck. Es kann erwartet werden, dass durch die neue Indikation „Akne“ eine weitere Ausbreitung der Chinolon-Resistenz resultiert.

### Pharmakokinetik, unerwünschte Wirkungen

Die Resorption des Wirkstoffes durch die Haut ist gering, bei Patienten mit geschädigter Haut, wie es bei Aknepatienten der Fall ist, gelangt jedoch eine größere Menge des Chinolons ins Blut. Die Plasmakonzentrationen können Werte von etwa 1 bis 3 ng/ml erreichen. Die Metabolisierung von Nadifloxacin erfolgt über Oxidations- und Konjugationsreaktionen; es wird unverändert und in metabolisierter Form mit den Fäces und über die Nieren ausgeschieden.<sup>1</sup>

Während der Behandlung mit NADIXA-Creme können Hautreizungen auftreten. Bei nicht indizierter, mehrmals täglicher Applikation sind eine ausgeprägte Rötung und ein unangenehmes Gefühl auf der Haut möglich. Als unerwünschte Wirkungen sind auch Juckreiz und Wärmegefühl, Kontaktdermatitis und Urticaria beobachtet worden. Vereinzelt wurde über Hypopigmentierung der Haut berichtet.<sup>1</sup>

Nadifloxacin ist keineswegs ein „neues“ Chinolon. Die ersten Veröffentlichungen über die breite antibakterielle Aktivität der Substanz mit der Kurzbezeichnung OPC-7251 erschienen bereits in den 1980er Jahren. Ähnlich wie Ofloxacin liegt Nadifloxacin als Racemat vor. Neben den antibakteriellen Ei-

genschaften der Substanz fanden auch die genotoxischen Effekte des Arzneistoffes besonderes Interesse bei japanischen Wissenschaftlern während der präklinischen Entwicklung der Substanz.<sup>5</sup> Heute wird in der Fachinfo des Präparates darauf hingewiesen, dass „Konzentrationen mit genotoxischen Effekten“ therapeutisch nicht erreicht werden.

**ZUSAMMENFASSUNG: In Form einer Hautcreme wird das Fluorchinolon Nadifloxacin (NADIXA) zur Therapie der Akne vulgaris in den Handel gebracht. Der Wirkstoff weist eine ähnliche Struktur und ein ähnliches antibakterielles Spektrum wie Levofloxacin (TAVANIC) auf, eine Förderung von Kreuzresistenzen ist bei breiter Anwendung zu befürchten. Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen betreffen die Haut (Erythem, Juckreiz, Kontaktdermatitis etc.). Da zur Aknetherapie zahlreiche andere, bewährte Wirkstoffe zur Verfügung stehen [z. B. Benzoylperoxid (PANOXYL u.a.)], muss das neue Präparat nicht nur als überflüssig, sondern sogar als eine bedenkliche Neuentwicklung im Angebot der Chinolone angesehen werden.**

1. FACHINFO NADIXA®, Ferrer Internacional, Barcelona, Vertrieb: Dr. R. Pflieger, Bamberg
2. YAMAKAWA, T. et al.  
J Antimicrob Chemother 2002; 49: 455-465
3. GOLLNICK, H. et al.  
Eur J Dermatol 1994; 4: 210-215
4. GOLLNICK, H., KRAUTHEIM, A.  
Dermatology 2003; 206: 29-36
5. TAKAHASHI, N. et al.  
Arzneimittelforschung 1994; 44: 1265-1268

## Resistenz

### Resistenzsituation grampositiver Infektionserreger in Deutschland

Eine kürzlich erschienene Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie zeigte, dass der durchschnittliche Anteil von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) an allen Staphylococcus aureus-Isolaten aus klinisch relevantem Untersuchungsmaterial im mitteleuropäischen Raum von weniger als 2% im Jahr 1990 auf über 20% im Jahr 2001 angestiegen ist. Gleichzeitig nahm die Resistenz gegenüber anderen Antibiotikaklassen, besonders Fluorchinolonen, Makroliden und Lincosamiden [Clindamycin (SOBELIN, CLINDAHEXAL u.a.)], zu. Im europäischen Vergleich nimmt Deutschland bei der MRSA-Rate eine mittlere Position ein. Eine deutlich höhere Prävalenz (>30%) wurde in Großbritannien, Irland und den südeuropäischen Ländern ermittelt, während die Rate in den skandinavischen Ländern und den Niederlanden unter 5% (zum Teil unter 1%) liegt. Das Auftreten von MRSA mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Glykopeptid-Antibiotika (GISA), die augenblicklich besonders in den USA und Japan verbreitet sind, würde die thera-

peutischen Möglichkeiten weiter einschränken. Im deutschsprachigen Mitteleuropa wurden bisher keine GISA mit dem homogenen Resistenzphänotyp gefunden. Dagegen sind Hetero-GISA, bei denen nur ein kleiner Teil der Bakterienpopulation eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Glykopeptid-Antibiotika aufweist, auch in Deutschland verbreitet. Die Prävalenz liegt aber wahrscheinlich (noch) unter 1%. Kürzlich wurden in den USA die ersten MRSA mit einer hochgradigen Resistenz gegenüber Vancomycin (VANCOMYCIN HEXAL u.a.) beschrieben. Bei beiden Stämmen wurde das bei Enterokokken verbreitete *vanA*-Resistenzgen entdeckt.

Ein weiteres Problem ergibt sich durch eine zunehmend häufigere Isolierung von Methicillin-resistenten, Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS). Der Anteil dieser Stämme an dem untersuchten KNS-Material der PEG-Resistenzstudie stieg von 16% im Jahr 1990 auf 65% im Jahr 2001. Wie bei *S. aureus* nahm zugleich die Resistenz gegenüber anderen Antibiotikaklassen zu. Auch bei den Enterokokken, und hier vor allem bei *Enterococcus faecium*, ist eine vermehrte Resistenz zu registrieren.

Bei den ambulant erworbenen grampositiven Erregern – insbesondere von Atemwegsinfektionen wie *S. pneumoniae* und *Streptococcus pyogenes* – steigt die Resistenzhäufigkeit in vielen Ländern ebenfalls deutlich an. Besonders der Anteil Penicillin-resistenter Pneumokokken beunruhigt, zumal meist gleichzeitig auch eine Resistenz gegen Makrolide vorliegt und Cephalosporine häufig auch nicht mehr mit Erfolg einsetzbar sind.

Noch bestehen jedoch große geographische Unterschiede; während die Häufigkeit Penicillin-resistenter Pneumokokken zum Beispiel in Spanien, Frankreich, den USA und Südostasien bereits ein alarmierendes Ausmaß hat (>30–50%), besteht in Deutschland mit einer Rate (MHK  $\geq 2$  mg/l) von im Mittel 1% und mit einem Anteil von Stämmen mit verminderter Penicillin-Empfindlichkeit (MHK  $\geq 0,12$  mg/l) von fünf bis acht Prozent (vereinzelt bis 18%) vergleichsweise noch eine günstige Situation. In Deutschland stellt aber inzwischen die Makrolid-Resistenz bei bestimmten Pneumokokken (isoliert aus Blutkulturen/Liquorproben) ein Problem dar. Untersuchungen des nationalen Referenzentrums für Pneumokokken haben gezeigt, dass sich der Anteil der invasiven Pneumokokken mit Makrolid-Resistenz von weniger als 3% im Jahre 1992 auf über 15% im Jahr 2000 deutlich erhöht hat.

In mehreren mikrobiologischen Untersuchungen wurde die Resistenzsituation grampositiver Erreger gegenüber neuen Substanzen wie Linezolid (ZYVOXID) und Telithromycin (Ketek) untersucht. Gegen Linezolid wurden in einem Zeitraum von November 2001 bis Juni 2002 über 6.400 grampositive Infektionserreger getestet. 99,4% der *S. aureus*-Isolate waren Linezolid-sensibel, gleichfalls 99,7% von *S. epidermidis*. Bei *E. faecalis* betrug die Rate der Isolate mit Empfindlich-

keit gegenüber Linezolid 93,9% und bei *E. faecium* 93,8%. Isolate von *S. pneumoniae* und *S. pyogenes* zeigten zu 100% bzw. 98,6% Sensibilität gegenüber Linezolid. Bei Telithromycin erwiesen sich 99,9% der Pneumokokken als sensibel, was auch in 99,2% für *Streptococcus pyogenes* galt. Bei den resistenten Stämmen handelte es sich in der Mehrzahl um Erythromycin-resistente Stämme mit dem so genannten *ermB*-Genotyp. Die Resistenzsituation von Telithromycin bei Staphylokokken muss differenziert betrachtet werden: Methicillin-resistente Staphylokokken fallen nicht in das Spektrum des Telithromycins, andere Staphylokokken sind hingegen sensibel.

**FOLGERUNG DES AUTORS:** Auch in Deutschland hat sich die Resistenzsituation grampositiver Erreger verschlechtert, insbesondere der Anstieg von MRSA auf über 20% der *S. aureus*-Isolate ist beunruhigend. Neuere antibiotisch wirksame Substanzen wie Linezolid (ZYVOXID) sind hoch aktiv gegen die große Mehrzahl der grampositiven Erreger, insbesondere MRSA. Telithromycin (KETEK) ist mit Ausnahme von MRSA-Isolaten ebenfalls sehr wirksam – insbesondere auch gegen Makrolid-resistente grampositive Erreger.

KRESKEN, M.

Pharm. unserer Zeit 2004; 33: 20-27

### Resistenz der Gonokokken nimmt zu

In europäischen Ländern wird eine Zunahme der sexuell übertragbaren Infektionen beobachtet. Besondere Sorge macht hierbei die vermehrte Resistenzentwicklung der Gonokokken. In einem kontinuierlichen Kontrollprogramm in England, an dem 24 Laboratorien, davon sieben in London, beteiligt sind, wurde die Resistenzrate der Gonokokken in den Jahren 2000 (2.351 Isolate), im Jahr 2001 (2.369 Isolate) und im Jahr 2002 (2.204 Isolate) systematisch analysiert. Etwa 28 bis 29% der Isolate stammten von Frauen, unter den Männern waren zwischen 21% und 25% homosexuell. Wenige der untersuchten Patienten (maximal 10%) gaben sexuelle Kontakte außerhalb von Großbritannien in den letzten drei Monaten vor der Infektion an. Die Gesamtprävalenz der resistenten Keime gegenüber dem Standardtherapeutikum Ciprofloxacin (CIPROBAY, CIPROHEXAL u.a.) stieg von 2,1% im Jahr 2000 auf 9,8% im Jahr 2002 an. Hierbei handelte es sich überwiegend um eine hohe Resistenz mit minimalen Hemmkonzentrationen zwischen 16–32 mg/l. Die Resistenz gegenüber Penicillin betrug im Jahr 2002 9,8%, gegenüber Tetracyklinen 44,7%, gegenüber Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) 0%, gegenüber Azithromycin (ZITHROMAX) 0,4% und gegenüber Spectinomycin (STANILO) 0,1%.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Dieser Resistenzanstieg innerhalb von zwei Jahren bestätigt die weltweiten Beobachtungen insbesondere aus Südostasien, wo Gonokokken zu 98% resistent gegenüber Ci-

profloxacin (CIPROBAY, CIPROHEXAL u.a.) sind. Die nationalen britischen Richtlinien sollen geändert werden, da die in den Richtlinien empfohlenen Antibiotika zumindestens in 95% eine Aktivität gegen Gonokokken aufweisen sollten.

FENTON, K.A. et al.

Lancet 2003; 361: 1867-1869

## Bedrohliche Infektionen

### Antibiotika-Auswahl bedeutsam in der Prognose der Sepsis

In den letzten 20 Jahren wurde in einigen Studien demonstriert, dass eine wirksame initiale Antibiotikatherapie zu besseren klinischen Ergebnissen bei Patienten mit Pneumonie und Bakteriämien führte. In einer spanischen, internistisch-chirurgischen Intensivstation wurde die gleiche Fragestellung in einer prospektiven Kohortenstudie bei 406 Sepsispatienten untersucht. Patienten mit Verbrennungen, Trauma, HIV-Infektion, Endokarditis, intestinaler Ischämie oder einer Pankreatitis wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Bei 67% der Patienten wurde der verantwortliche Erreger nachgewiesen. Eine Behandlung konnte bei 270 Patienten analysiert werden und stellte sich bei 83% als wirksam gegenüber dem nachgewiesenen Erreger heraus und in 17% als nicht wirksam. Unabhängige Risikofaktoren für einen tödlichen Verlauf war die Höhe des so genannten Sepsis-bezogenen Organversagen-Scores (SOFA) sowohl zu Beginn der Behandlung wie auch bei einer Verschlechterung im Verlauf des intensivmedizinischen Aufenthaltes, weiterhin ein Atemversagen innerhalb von 24 Stunden bei Patienten mit einer nicht chirurgisch bedingten Sepsis sowie die nicht wirksame empirische Anfangstherapie mit Antibiotika. Eine wirksame empirische antibiotische Therapie bei chirurgischen Patienten oder auch bei einer Sepsis mit Ausgang von den Harnwegen war mit einer niedrigen Letalität assoziiert. Eine vorangegangene antibiotische Therapie innerhalb des letzten Monats oder auch eine Pilzinfektion waren vermehrt mit einer nicht wirksamen empirischen Anfangstherapie verbunden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Auch in dieser Studie konnte wie schon früher bei der Pneumonie der Nutzen einer wirksamen initialen empirischen Antibiotikatherapie bei der Sepsis gesichert werden. Das Ausmaß einer wirksamen Anfangstherapie mit Senkung der Letalität um 43% ist sehr eindrucksvoll. Die negativen Einflussfaktoren einer vorangegangenen antibiotischen Behandlung oder auch einer Pilzinfektion sollten unbedingt berücksichtigt werden bei der Auswahl des optimalen Antibiotikums in der empirischen Anfangstherapie der Sepsis.

GARNACHO-MONTERO, J. et al.

Crit Care Med 2003; 31: 2742-2751

### Linezolid versus Teicoplanin bei Infektionen von Intensivpatienten

Bei intensivmedizinisch betreuten Patienten nehmen Infektionen durch resistente grampositive Erreger wie Staphylokokken, Enterokokken oder Pneumokokken deutlich zu. In einer randomisierten Doppelblindstudie auf zwei Intensivstationen in London wurde das neue Oxazolidinonderivat Linezolid (ZYVOXID) mit dem Glykopeptid Teicoplanin (TARGOCID) bei Patienten mit gesicherten oder vermuteten Infektionen durch grampositive Erreger vergleichend analysiert. In einem Doppelblindedesign erhielten die Patienten entweder 600 mg Linezolid zweimal täglich oder Teicoplanin in folgender Dosierung: am ersten Tag zweimal 400 mg i.v. danach täglich 400 mg einmal i.v. Zur Erfassung der möglichen gramnegativen Erreger wurden entsprechende Substanzen wie z.B. Aztreonam (AZACTAM) in Kombination zusätzlich gegeben. 100 Patienten erhielten Linezolid und 102 erhielten Teicoplanin. Die demographischen Daten beider Studiengruppen unterschieden sich zu Beginn der Therapie nicht. In der Mehrzahl der Fälle bestand entweder eine Sepsis (insgesamt 49 Patienten) oder eine nosokomiale Pneumonie (50 Patienten). Der mittlere Apache II-Score lag bei 18 bis 19. 45% der Patienten waren mit MRSA kolonisiert und bei 58 bzw. 72% der Patienten konnte ein grampositiver Erreger als infektiösauslösend nachgewiesen werden. In der Linezolid-Gruppe litten 45 Patienten an einer MRSA-Infektion, in der Teicoplanin-Gruppe 37 Patienten. Am Ende der Behandlung waren die klinischen Erfolgsraten nicht wesentlich unterschiedlich, Linezolid (78,9%) war tendenziell etwas erfolgreicher als Teicoplanin (72,8%), was auch für die mikrobiologischen Eradikationsraten galt (70,0% versus 66,2%). Bezüglich der Letalität in der Intention-to-treat-Analyse verstarben 18% der Patienten in der Linezolid-Gruppe und 24,5% im Vergleichsarm. Die Langzeiterfassung der Letalität ergab für beide Gruppen deutlich höhere Werte mit 44,7% für Linezolid und 42,3% für Teicoplanin – diese Daten sind Ausdruck der fortgeschrittenen, chronischen, schweren Basiserkrankungen dieser Patienten. Die mittlere Behandlungsdauer betrug sieben bis acht Tage in beiden Gruppen; die Beseitigung der kolonisierenden MRSA konnte signifikant häufiger in der Linezolid-Gruppe nachgewiesen werden. Die Verträglichkeit beider Substanzen war günstig, Thrombozytopenien wurden nicht beobachtet.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Bei jeweils 100 Intensivpatienten, die an schweren Infektionen, verursacht durch grampositive Erreger – insbesondere MRSA – litten, konnte bezüglich der klinischen und bakteriologischen Effektivität kein Unterschied zwischen Linezolid (ZYVOXID) und Teicoplanin (TARGOCID) registriert werden. Die Verträglichkeit beider Substanzen, die durchweg in Kombination mit weiteren Antibiotika zur Erfassung der gramnegativen Erreger verabreicht wur-

den, war insgesamt gut. Linezolid beseitigte deutlich häufiger die Kolonisation der Haut mit MRSA bei diesen problematischen Patienten.

CEPEDA, J. A. et al.

J Antimicrob Chemother 2004; 53: 345-355

## Rationaler Antibiotika-Einsatz

### Intestinale Candidabesiedelung – Behandlung notwendig?

Eine Kommission des Robert-Koch-Institutes hat sich mit den Problemen der intestinalen Candidabesiedelung und insbesondere mit dem so genannten Candida-Syndrom beschäftigt. Die Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche und Analyse dieser Problemkreise sind kürzlich publiziert worden. Wegen der häufig irrationalen Interpretation von Candidabefunden im Stuhl und den daraus abgeleiteten Empfehlungen zur antimykotischen Therapie halten wir die wesentlichen Ergebnisse der Kommissionsarbeit auch für die Praxis für relevant. Eine intestinale Candidabesiedelung wird bei gesunden, immunkompetenten Erwachsenen in Abhängigkeit von der Lokalisation im Gastrointestinaltrakt, der Abnahmetechnik und den Transportzeiten häufig nachgewiesen (ca. 20–80%). Maßgebliche Studien haben gezeigt, dass bei rund der Hälfte der erwachsenen Mitteleuropäer Candida-Spezies, vorwiegend *C. albicans*, im Stuhl in Mengen von  $10^2$  bis  $10^4$  KBE/g nachweisbar sind. Kolonisierende Stämme von *C. albicans* werden bei gesunden Personen der residenten Darmflora zugerechnet, während Carrier-Stämme zur transienten Flora zählen.

Die intestinale Candidabesiedelung wird normalerweise durch Wirtsfaktoren und Wechselwirkungen mit anderen Komponenten der physiologischen gastrointestinalen Mikroflora begrenzt. Endogene und exogene Faktoren können die Besiedelungsdichte beeinflussen. Bisher gibt es keine durch sorgfältige klinische Studien belegte Hinweise, dass Ernährungsfaktoren, Lebensmitteladditiva, Umweltschadstoffe, Ovulationshemmer oder ein Diabetes mellitus eine intestinale Candidabesiedelung fördern können. Die erhöhte Prävalenz einer intestinalen Candidabesiedelung sowie erhöhte Keimgehalte unter Antibiotikatherapie spiegeln den, unter diesen Bedingungen vorhandenen, selektiven Wachstumsvorteil von Hefen gegenüber der bakteriellen Darmflora wider.

Weiterhin stellt die Kommission fest, dass die durch Candida gebildeten Gas- und Alkoholenge nach bisherigen Kenntnissen zu gering sind, um pathogenetische Bedeutung zu erlangen. Darüber hinaus ist bekannt, dass *C. albicans* keine Mykotoxine bildet. Diarrhöen können durch eine Antibiotikabehandlung und möglicherweise durch die damit assoziierte Candidavermehrung sowie eventuell

auch durch „Candida-Overgrows“ (ohne Antibiotikaaanwendung) bedingt sein. Gesichert ist der Zusammenhang zwischen *Candida albicans* und Diarrhö aber nicht. Zusammenhänge zwischen einer intestinalen Candidabesiedelung und epigastrischen Beschwerden sind ebenfalls nicht gesichert. Dieses gilt auch für Zusammenhänge zu extra-intestinalen Beschwerden/Erkrankungen. Weder klinisch-epidemiologische Untersuchungen noch Behandlungsstudien ergaben bisher Hinweise für die Existenz des „Candida-Hypersensitivitäts-Syndroms“ bzw. „Candida-Syndroms“ mit den damit von seinen Befürwortern in Verbindung gebrachten vielfältigen Symptomen und Erkrankungen. Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die Ökologie der Darmflora respektive die Wechselwirkung ihrer Komponenten (darunter *C. albicans* mit diversen Stämmen) sowie die Beziehung zwischen Mikroorganismen und Dammukosa noch unzureichend verstanden sind. Die Bestimmung von Keimzahlen im Stuhl liefert nur sehr grobe Anhaltspunkte über die im Verlauf des Darmlumens lokal sehr verschiedenen Besiedelungsverhältnisse. Des Weiteren unterscheiden sich Candidaarten und selbst die verschiedenen *C. albicans*-Stämme in ihrem Virulenz-Vermögen und damit in ihrer pathogenetischen Relevanz.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Die intestinale Candidabesiedelung oder -kolonisation darf keinesfalls mit einer intestinalen Mykose gleichgesetzt werden. Eine Infektion kann sich erst bei Risikopatienten mit Barrierestörungen und oft herabgesetzter Immunabwehr entwickeln. Die zuweilen behauptete Assoziation zwischen einer intestinalen Candida albicans-Besiedelung und auch bei Gesunden häufig auftretenden Darmbeschwerden oder Symptomen, wie sie beim Reizdarm-Syndrom auftreten, ist durch Studien nicht ausreichend belegt. Auch Zusammenhänge zwischen der intestinalen Candidabesiedelung und extra-intestinalen Beschwerden/Erkrankungen sind nicht gesichert.**

RKI: Bundesgesundheitsblatt  
2004; 47: 587-596

### Unkomplizierte Harnwegsinfektion bei Frauen – Antibiotikatherapie notwendig?

Akute unkomplizierte Harnwegsinfektionen sind die häufigsten bakteriellen Infektionen bei geschlechtsaktiven Frauen. Wie weit immer eine antibiotische Therapie notwendig ist, wird kontrovers diskutiert. In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie wurden in Schweden 1.143 Frauen im Lebensalter von über 18 Jahren (28% der Frauen waren über 55 Jahre) entweder mit drei unterschiedlichen Behandlungsformen von Pivmecillinam (in Deutschland nicht im Handel) oder einem Placebo über sieben Tage behandelt. Die Patientinnen stellten sich in 18 primären Gesundheitszentren vor und mussten als Symptome häufigen Harndrang, Dysurie,

suprapubische Schmerzen oder Flankenschmerzen angeben, um in die Studie aufgenommen zu werden. Ein Mittelstrahlurin von allen Teilnehmerinnen der Studie wurde bakteriologisch quantitativ aufgearbeitet, Keimzahlen zwischen  $10^3$  und  $\leq 10^5$  kultivierbare Keime pro Milliliter wurden als signifikant und Keimzahlen  $< 10^3$  als negativ bewertet. Die häufigsten Keime waren in 62,1% *E. coli*, gefolgt von Koagulase-negativen Staphylokokken (nicht *S. saprophyticus*) in 4,9%, *Klebsiella*-Spezies in 2,7% und *Staphylococcus saprophyticus* in 2,6% sowie Enterokokken in 2,2%. 288 Patientinnen wurden zur Placebogruppe randomisiert, von denen elf vor dem ersten Kontrolltag (8–10 Tage nach Therapiebeginn) schon aus der Studie ausschieden; weitere 111 (39%) der Frauen in der Placebogruppe fielen aus diesem Studienarm nach der ersten Kontrolle aus, vorwiegend wegen persistierender Symptome, so dass sie eine antibiotische Therapie erhalten mussten. Die Patientinnen im Placeboarm unterschieden sich bezüglich ihrer Beschwerden zu Beginn der Studie nicht von den Frauen, die Antibiotika erhalten hatten; Harndrang mit 96%, Dysurie mit 88% und suprapubische Schmerzen mit 60% waren insgesamt die dominierenden Symptome. Nur 28% der Patientinnen mit einer Placebogabe hatten einen spontanen Rückgang der Beschwerden nach der ersten Woche; diese Rate stieg auf 37% nach fünf bis sieben Wochen an. Ein eindeutiger Zusammenhang bezüglich der Bakterienzahl im Urin und der spontanen Symptomremission konnte nicht beobachtet werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser umfangreichen Studie bei mehr als 1.100 Frauen mit einem bakteriologisch gesicherten, unkomplizierten Infekt der unteren Harnwege war bei 288 Placebo-behandelten Patientinnen eine spontane Remissionsrate der Symptome und der Bakteriurie nur bei 24% der Patientinnen nachweisbar. Die Autoren empfehlen prinzipiell eine bakteriologische Diagnostik der unkomplizierten Harnwegsinfektionen von Frauen und eine gezielte antibiotische Therapie.**

FERRY, S.A. et al.

Scand J Infect Dis 2004; 36: 296-301

### Indikationskontrolle einer intravenösen Antibiotikagabe nach drei Tagen sinnvoll

Die Einführung von Programmen zur Verbesserung einer gezielten Antibiotikatherapie in Krankenhäusern wird international sehr empfohlen. Hintergrund dieser Empfehlungen sind die häufig falschen Antibiotikaaanwendungen und auch der zu umfangreiche Einsatz mit den Folgen bakterieller Resistenzentwicklung und erhöhter Kosten. Ein möglicher Ansatz könnte eine formale Überprüfung der Antibiotikatherapie nach zwei bis vier Tagen darstellen. Zu diesem Zeitpunkt sind üblicherweise die mikrobiologischen Resultate verfügbar und der Verlauf der Erkrän-

kung erlaubt eine rationale Analyse, inwiefern eine erfolgreiche oder nicht erfolgreiche Therapie vorliegt. In einer randomisierten kontrollierten offenen Studie über fünf Monate am Universitätsklinikum in Lausanne wurde die Wirksamkeit eines kurzen Fragebogens am Tag 3 einer intravenösen Antibiotikatherapie überprüft im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne eine derartige Analyse. Insgesamt 260 Patienten wurden primär randomisiert, von denen letztlich 126 in die Interventionsgruppe und 125 in die Kontrollgruppe aufgenommen und analysiert werden konnten. Beide Patientengruppen unterschieden sich nicht bezüglich der demographischen Daten. In der Interventionsgruppe erhielt der jeweils behandelnde Arzt einen Fragebogen am Tag 3 bis 4 der antibiotischen Behandlung mit Fragen zu der Notwendigkeit, Indikation und möglichen Modifikation der laufenden Antibiotikatherapie. Die am häufigsten eingesetzten Antibiotika waren Coamoxyclov (AUGMENTAN, AMOCLAV u.a.) in 42%, Ceftriaxon (ROCEPHIN) in 29%, Cefepim (MAXIPIME) in 10%, Imipenem-Cilastatin (ZIENAM) in 5% und Ciprofloxacin (CIPROBAY, CIPROHEXAL u.a.) in 4%. Die Dauer des Hospitalaufenthaltes unterschied sich nicht mit 19,3 Tagen in der Kontrollgruppe versus 19,4 in der Interventionsgruppe; die Krankenhausletalität betrug 4% in der Kontrollgruppe und 6% in der Interventionsgruppe. Der Zeitraum bis zur Modifikation der intravenösen antibiotischen Therapie war 14% kürzer in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ( $p < 0,06$ ). – In einer vorgeschalteten Pilotstudie über zwei Monate konnte in der Interventionsgruppe ein statistisch kürzerer Zeitraum bis zur Modifikation der Antibiotika-Therapie nachgewiesen werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass ein kurzer Fragebogen den behandelnden Arzt während einer intravenösen Antibiotikatherapie am Tag 3 bis 4 der Behandlung stimulieren kann, die Notwendigkeit und die Korrektheit der Therapie zu überprüfen und möglicherweise sinnvoller und kostengünstiger zu modifizieren. Generell könnte ein solcher Fragebogen als automatische Komponente in einem vielschichtigen Kontrollprogramm einem verbesserten Antibiotikaeinsatz in den Kliniken dienen.

SENN, L. et al.

J Antimicrob Chemother 2004; 53: 1062-1067

## Nebenwirkungen

### Neutropenien bei hohen Piperacillin-Gesamtdosierungen

β-Laktam-Antibiotika können generell bei lang dauerndem Einsatz zu Neutropenien führen, was bei der Behandlung der Endokarditis, der zystischen Fibrose und auch der

Osteomyelitis berücksichtigt werden muss. In der vorliegenden Studie aus Spanien wurden 41 Patienten mit einer chronischen Knocheninfektion, vorwiegend diabetische Fußinfektionen, zwischen Januar 1995 bis Dezember 2001 für mindestens zehn Tage mit Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) behandelt. Zumeist handelte es sich um *Pseudomonas aeruginosa*- oder/und polymikrobielle Infektionen. 14 Patienten (34%) entwickelten eine Neutropenie, die definiert wurde als eine absolute Granulozytenzahl unter 2.000 Zellen/ $\mu$ l. Vier dieser 14 Patienten hatten eine schwere Neutropenie mit Granulozytenzahlen unter 500. Bei neun der 14 Patienten trat vor der neutropenischen Reaktion eine Fieber-Manifestation auf und bei drei Patienten entwickelte sich ein Hautexanthem. Die Piperacillindosis bei den Patienten mit einer Neutropenie lag bei  $330 \pm 114$  g im Mittel gegenüber  $237 \pm 93$  g bei den 27 nicht-neutropenischen Patienten. Die mittlere Behandlungsdauer unterschied sich dementsprechend mit 27 Tagen gegenüber 21 Tagen. Eine weitere differenziertere Analyse ergab, dass bis zu einer Gesamtdosis von 189 g keine neutropenische Reaktion auftrat, zwischen 189 und 324 g reagierten 30–40% der Patienten mit einer entsprechenden Knochenmarkdepression. Bei den Patienten mit einer Gesamtdosis von über 324 bis 612 g boten 2/3 der Patienten eine derartige Granulozytopenische Reaktion. Eine gestörte Leber- oder Nierenfunktion konnten nicht als Risikofaktor nachgewiesen werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Wie schon aus der Endokarditisbehandlung bekannt, können kumulative Penicillin-Dosierungen über eine Gesamtdosis von 200 g zu vermehrten neutropenischen Reaktionen führen. Häufig sind diese Reaktionen mit Fieber und Hautexanthemen verbunden; nach Beendigung der antibiotischen Therapie sind sie in der Regel vollständig reversibel.

PERALTA, F.G. et al.

Clin Infect Dis 2003; 37: 1568-1572

### Sehnenbeschwerden nach Fluorchinolonen – häufiger als bisher angenommen

Pneumologen aus Magdeburg beschreiben den Fall einer 65-jährigen Patientin, die Sehnenbeschwerden während einer Therapie mit zwei verschiedenen Fluorchinolonen entwickelte. Seit 30 Jahren leidet die Patientin unter den Exazerbationen ihrer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, die antibiotisch behandelt werden müssen. Wie bereits bei zahlreichen anderen Fällen beobachtet wurde<sup>1</sup>, entwickelte sich auch bei dieser Frau eine entzündliche Reaktion der rechten Achillessehne innerhalb von drei Tagen nach Beginn der Therapie mit Levofloxacin (TAVANIC). Die Beschwerden waren nach Umstellung der Therapie auf Coamoxyclov (AUGMENTAN, AMOCLAV u.a.) innerhalb von zehn Tagen reversibel. Zwei Jahre

später wurde die Patientin erneut mit einem Chinolon behandelt: innerhalb von zwei Tagen nach Beginn der oralen Behandlung mit Moxifloxacin (AVALOX) klagte die Patientin über Beschwerden am Unterarm, die durch eine Tendinitis am Ansatz des M. brachioradialis erklärt werden konnten. Das Präparat wurde umgehend abgesetzt, die Beschwerden hielten jedoch fünf Wochen lang an.<sup>2</sup> Unter Verwendung der Stichworte „Sehne“, „Fluorchinolone“ und „Fallbericht“ lassen sich zur Zeit mehr als 60 Publikationen über die PubMed-Datenbank im Internet identifizieren. Es ist bemerkenswert, dass es angesichts dieser ungewöhnlichen Menge von Fallberichten kaum Ansätze gibt, diese unerwünschte Wirkung der Chinolone systematisch zu untersuchen. Eine Ausnahme stellen die Arbeiten einer holländischen Arbeitsgruppe dar, die in mehreren wissenschaftlichen Beiträgen epidemiologische Daten zu der Problematik veröffentlicht hat.<sup>3</sup> Leider stammen die zugrunde liegenden Daten über die Chinolontherapie aus den Jahren 1988 bis 1998, weshalb eine Aussage zu den Risiken mit den neueren Chinolonen nicht möglich ist. Die Auswertung der Daten von 50.000 Patienten aus Großbritannien bestätigte jedoch die angesichts der Fallberichte nahe liegende Vermutung, dass offenbar das Risiko bei einer Behandlung mit Ofloxacin (TARIVID, OFLOHEXAL u.a.) größer ist, als bei Gabe von Ciprofloxacin (CIPROBAY, CIPROHEXAL u.a.) oder Norfloxacin (BARAZAN, NORFLOHEXAL). Eine gleichzeitige Behandlung mit Glukokortikoiden, wie es auch bei der oben geschilderten Patientin der Fall war, erhöht das Risiko ebenso wie ein höheres Lebensalter. Die Autoren weisen darauf hin, dass etwa 2 bis 6% aller Rupturen der Achillessehne bei Patienten in einem Alter von über 60 Jahren durch Chinolone verursacht werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Sehnenbeschwerden wurden im Zusammenhang mit allen verfügbaren Chinolonen beschrieben. Das Risiko scheint bei älteren Patienten, die gleichzeitig mit Glukokortikoiden behandelt werden, besonders hoch zu sein. Als Resultat von fundierten epidemiologischen Analysen kann angenommen werden, dass bis zu 6% aller Achillessehnenrupturen bei Patienten über 60 Jahre durch Chinolone verursacht werden. Das sehntoxische Potenzial der Chinolone muss bei der Nutzen-Risiko-Bewertung berücksichtigt werden.

1. GOLD, L. und IGRA, H.

J Am Board Fam Pract 2003; 16: 458-460

2. BURKHARDT, O. et al.

Scand J Infect Dis 2004; 36: 315-316

3. van der LINDEN, P. et al.

Arch Intern Med 2003; 163: 1801-1807

### Visusveränderungen durch Linezolid

Das Oxazolidinon Linezolid (ZYVOXID) ermöglicht erstmals die orale Therapie von Infektionen durch grampositive Erreger, die sich gegenüber anderen Antibiotika resistent ver-

halten. Infektionen, die nach orthopädischen Eingriffen auftreten, sind häufig nur schwer behandelbar und die langfristige Antibiotikatherapie über mehrere Monate ist oft unumgänglich. Unter diesen Bedingungen muss mit anderen unerwünschten Wirkungen gerechnet werden als bei einer Therapiedauer von maximal 28 Tagen. Neben den bekannten Effekten auf das Blutbild, die unter Linezolid auftreten können, sind nach der Markteinführung unter Linezolid weitere unerwünschte Wirkungen beobachtet worden. Als Ergebnis der Postmarketing-Erfassung weist der Hersteller in der Fachinfo ZYVOXID bereits seit zwei Jahren auf Folgendes hin: „Selten wurde unter der Behandlung mit Linezolid eine Neuropathie (peripher, optisch) berichtet, die Berichte betrafen überwiegend Patienten mit einer längeren als der maximal empfohlenen Behandlungsdauer von 28 Tagen.“ Die Relevanz dieser Hinweise wird durch einige Fallberichte deutlich gemacht, die Augenärzte, Neurologen und Internisten aus Belgien und den USA veröffentlichten. Sie beschreiben Patienten, die wegen chronischer Infektionen durch Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) mehrere Monate mit Linezolid behandelt werden mussten, und die in der Folge erhebliche Visusveränderungen zeigten. Diese Symptome, der als „toxische Optikusneuropathie“ diagnostizierten Erkrankung, waren nach Absetzen des Oxazolidinons reversibel.<sup>1,2</sup>

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine mit erheblichen Visusstörungen verbundene Optikusneuropathie kann durch eine langfristige Therapie mit Linezolid (ZYVOXID) hervorgerufen werden. Die Patienten sollten auf die Möglichkeit von Änderungen des Farbsehens oder der Sehschärfe hingewiesen werden, damit bei einer entsprechenden Symptomatik das Präparat umgehend abgesetzt werden kann.**

- FRIPPIAT, F. et al.  
J Antimicrob Chemother 2004; 53: 1114-1115
- LEE, E. et al.  
Clin Infect Dis 2003; 37: 1389-1391

### Itraconazol verursacht Cushing Syndrom nach inhalativer Glukokortikoidtherapie

Das Glukokortikoid Budesonid (PULMICORT u.a.) wird inhalativ verabreicht und entfaltet seine Wirkung ganz überwiegend lokal begrenzt in der Lunge. Unbeabsichtigt gelangt ein geringer Teil bei der Anwendung auch in den Magen-Darm-Trakt, doch wird die Substanz rasch und effektiv durch hepatische Monoxygenasen im Sinne eines „first-pass-Metabolismus“ eliminiert. Etwa 20 bis 30% einer verabreichten Dosis gelangen in die Atemwege, wo die Substanz nicht metabolisiert wird und nach der Resorption über den systemischen Kreislauf im Körper verteilt wird. Da der Wirkstoff nur kurz wirksam ist und rasch metabolisiert wird, treten systemische Nebenwirkungen nur selten auf. Falls der Patient jedoch mit weiteren Arzneimit-

## Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie  
Steinplatz 1, 10623 Berlin  
Telefon 030/31 25059

teln behandelt wird, die den Metabolismus des Glukokortikoids hemmen, besteht ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen. Eine entsprechende Symptomatik entwickelte sich zum Beispiel bei einer 70-jährigen Patientin, die wegen eines Asthma bronchiale regelmäßig das Glukokortikoid inhalierte. Als sie gleichzeitig wegen einer Hautmykose mit Itraconazol (SEMPERA, ITRACOL u.a.) behandelt wurde, entwickelte sich nach einigen Wochen ein Cushing Syndrom.

In einer genauen Untersuchung der pharmakokinetischen Verhältnisse konnte eine drastische Hemmung des Metabolismus von Budesonid durch Itraconazol bei Probanden nachgewiesen werden. Die Freiwilligen erhielten fünf Tage lang einmal täglich Itraconazol oral in einer Dosierung von 200 mg oder ein Placebo. Eine Stunde nach der letzten Medikation wurde 1 mg des Glukokortikoids per Inhalation verabreicht. In den folgenden Stunden wurden die Plasmakonzentrationen von Budesonid und Cortisol im Blut der Versuchsteilnehmer bestimmt. Es

zeigte sich, dass die Elimination des Glukokortikoids durch Itraconazol erheblich verzögert wurde: Die Eliminationshalbwertzeit wurde im Mittel von 1,6 auf 6,2 Stunden verlängert, die AUC-Werte waren im Mittel um etwa das Vierfache, bei einem Teilnehmer jedoch fast um das Zehnfache erhöht.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Inhalativ verabreichtes Budesonid (PULMICORT) wirkt fast ausschließlich lokal. Der resorbierte Anteil wird über hepatische Monoxygenasen rasch metabolisiert. Bei Hemmung des Metabolismus durch Itraconazol (SEMPERA, ITRACOL u.a.) oder andere Inhibitoren dieser Cytochrom-abhängigen Enzyme muss mit einer deutlich höheren Exposition gerechnet werden. Insbesondere bei einer längerfristigen, gleichzeitigen Gabe der Arzneistoffe muss mit einem iatrogenen Cushing Syndrom gerechnet werden.**

- BOLLAND, M.J. et al.  
Ann Pharmacother 2004; 38: 46-49
- RAASKA, K. et al.  
Clin Pharmacol Ther 2002; 72: 362-369

## 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 Dr. A. Kuhnke, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Dr. M. Kresken, Bonn, Frau A. Spahi-Zimmermann (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen 33,- Euro, für Studenten und Pensionäre 23,- 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.

## Bestellschein

Als Abonnent erhalten Sie sechs Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von 33,- Euro 23,- 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!