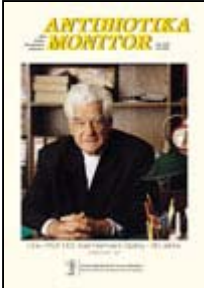

Inhalt

21. Jahrgang
Heft 4/5/2005



W. Graninger

Vorwort

S. Leodolter

Karl Hermann Spitzky – 90 Jahre

Redaktion

Karl-Hermann-Spitzky-Preis

H. Pichler

em. Vorstand der 4. Med. Abteilung des Kaiser-Franz-Josef-Spitals, Wien

Die Ausbildung zum Infektiologen in Österreich

W. Graninger

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, MUW
(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)

Penicillin – 50 Jahre danach

G. Stanek

Klin. Inst. für Hygiene und Med. Mikrobiologie, Abt. Infektionsimmunologie, MUW
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. M. Rotter)

Penicillin und Lyme-Borreliose

C. Thallinger 1, C. Joukhadar 1,2

1 Univ.-Klinik für Klinische Pharmakologie, Abt. für Klin. Pharmakokinetik, MUW
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. M. Müller)

2 Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, MUW
(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)

Mikrodialyse – Eine Revolution auf dem Gebiet der Pharmakologie

A. Georgopoulos

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, MUW
(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)

Wirksamkeit von Fosfomycin in Kombination mit β -Lactam-Antibiotika gegenüber *Staphylococcus aureus*

F. Thalhammer

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, MUW
(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)

Antibiotikadosierung bei Nierenersatzverfahren

S. Breyer

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, MUW
(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)

Perioperative Antibiotika-Prophylaxe

H. Burgmann

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, MUW
(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)

Neue Antiinfektiva

Die Entwicklung der Infektiologie im deutschen Sprachraum ist eng mit dem Doyen der antimikrobiellen Chemotherapie, Prof. DDr. Karl Hermann Spitzzy, verknüpft. Zu seinem 90. Geburtstag widmen wir, das sind seine Schüler und Kollegen, die im engeren wissenschaftlichen Kontakt zu ihm und der Abteilung für Infektionen und Chemotherapie an der Medizinischen Universität Wien stehen, die folgenden Hefte des ANTIBIOTIKA MONITORS, die auch seine große Pionierleistung in Österreich unterstreichen sollen.

In Dankbarkeit

*Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger
Univ.-Klinik für Innere Medizin I,
Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie,
Medizinische Universität Wien*

[zurück zum Inhalt](#)



Am 10. November 2005 feierte der international anerkannte Experte für Chemotherapie Univ.-Prof. Dr. med. et Dr. phil. Karl Hermann Spitzky seinen 90. Geburtstag. Zeit seines Lebens als Arzt ging es ihm im Sinne des Internisten Hermann Nothnagel um Kranke, nicht um Krankheiten, sah er die ärztliche Tätigkeit als Berufung, und nicht als Beruf. Die umfassende humanistische Bildung wurde Spitzky von den Lehrern des Schottengymnasiums vermittelt, eine Bildung, die den Werkmeister für Maschinenbau und Elektrotechnik und Mediziner bis heute dazu treibt, immer wieder den Sinn seiner vielfältigen Tätigkeiten zu hinterfragen.

Philosoph – das ist er seit seiner Jugend gewesen und geblieben. Legendär sind die Abende im Keller der 1. Medizinischen Universitätsklinik, wo Spitzky sich mit einem ausgewählten Kreis seiner Schüler dem Studium der reinen theoretischen Vernunft von Kant widmete.

Mit 78 Jahren schließlich, einem Alter, in dem sich die meisten schon im wahrsten Sinn des Wortes im Ruhestand befinden, promovierte Spitzky zum Doktor der Philosophie und hielt an der medizinischen Fakultät Vorlesungen über Klinische Philosophie der Begegnung. Ende der neunziger Jahre wurde der Badener Kreis gegründet – in diesem nicht-öffentlichen Diskussionsforum studiert Gastgeber Spitzky mit Ärzten, Psychologen, Physikern und Philosophen die Wege in einer Partnerschaft mit dem Patienten. Ziel dieses Badener Kreises ist auch, die weitgehend in Vergessenheit geratenen philosophisch-spirituellen Bezüge des Arztberufes aufzuzeigen und diese der Ärzteschaft wieder in Erinnerung zu rufen. Was macht den erfolgreichen Arzt aus? Sind es seine Fachkenntnisse oder ist es seine Persönlichkeit, zu der man Vertrauen haben kann? Ist es seine Stellung in der Gesellschaft oder liegt der Erfolg des Arztes in der Hinwendung zum Patienten?

In der Medizin setzte Spitzky eine Reihe von Pioniertaten: So musste u.a. Penicillin wegen seiner mangelnden Säurestabilität bis in die fünfziger Jahre gespritzt werden. Gemeinsam mit dem Biologen Brandl und dem Chemiker Margreiter gelang Spitzky die Entwicklung des säurestabilen, in Tabletten zu verabreichenden Penicillin V, das bis heute das Mittel der Wahl bei Streptokokkeninfektionen ist.

Für diese bahnbrechenden Arbeiten erhielt Spitzky den Theodor-Körner-Preis, 1970 gründete er eine eigenständige Lehrkanzel für Chemotherapie, die neun Jahre später zu einer Universitätsklinik für Chemotherapie wurde. Durch die Entwicklung der Oralpenicilline hatte die österreichische Antibiotikaforschung internationales Ansehen gewonnen. Allerdings machte sich schon bald das Phänomen der Resistenzentwicklung bemerkbar. Die Ärzteschaft musste aufgeklärt werden, Antibiotika nur gezielt einzusetzen und nicht als Mittel bei harmlosem Fieber. Spitzky hielt zu diesem Thema unzählige Vorträge vor Fachpublikum, aber auch im Rundfunk und im Fernsehen und verfasste an die 200 Fortbildungsfilm und organisierte Kongresse.

Als herausragender Organisator wurde er von der Internationalen Paul-Ehrlich-Gesellschaft 1974 zum Präsidenten gewählt und leitete die Gesellschaft der Ärzte in Wien neun Jahre lang ab 1982. Zahlreiche Ehrungen wie die Billroth-Medaille, die Wilhelm-Exner-Medaille, Vesalius-Medaille und höchste Orden der Stadt Wien und der Ärztekammer folgten. 1984 gründete er den ANTIBIOTIKA MONITOR, dessen

Herausgeber er seither ist.

Das Ich und Du in der Medizin ist Karl Hermann Spitzzy bis heute wichtig geblieben. Mit den folgenden Heften des ANTIBIOTIKA MONITORS wollen ihm einige seiner Schüler und deren Schüler für das danken, was er ihnen auf ihrem Weg mitgegeben hat.

*Univ.-Prof. Dr. Sepp Leodolter
Präsident der Gesellschaft der Ärzte Wien*

Curriculum vitae

Karl Hermann Spitzzy, geb. am 10.11.1915 als Sohn des Univ.-Prof. für Orthopädie Hans Spitzzy in Wien

1933 Reifeprüfung am Schottengymnasium in Wien

1933 Studienbeginn Medizin an der Universität Wien

1933 Studienbeginn Philosophie an der Universität Wien

1935 Techn. Werkmeisterprüfung am Arsenal, Wien

1939 Promotion zum Dr. med. an der Universität Wien

1939 - 1945 Arzt an der Front in Russland

1945/46 Chefarzt für Innere Medizin im Krankenhaus Peine/Hannover

1946 Eintritt in die I. Med. Univ.-Klinik in Wien

1955 Absolutorium in Philosophie an der Universität Wien

1955 Leiter der Forschungsstelle für Antibiotika

1960 Verleihung Theodor-Körner-Preis

1962 Habilitierung zum Dozenten für Chemotherapie

1967 Präsident des Int. Kongresses für Chemotherapie

1970 Ernennung zum a.o. Univ.-Prof.

1973 Ernennung zum o. Univ.-Prof.

1974 - 1976 Präsident der Paul-Ehrlich-Gesellschaft

1979 Vorstand der Univ.-Klinik für Chemotherapie

1982 - 1991 Präsident der Gesellschaft der Ärzte in Wien

1987 Emeritierung an der Universität Wien

1988 Erstmalige Vergabe des Karl-Hermann-Spitzzy-Preises

1991 Wiederaufnahme des Philosophiestudiums

1992 Sponson zum Magister artium an der Gustav-Siewerth-Akademie in
Bierbronn/Deutschland,
Hauptfach: Philosophie

1992 Verleihung der Wilhelm-Exner-Medaille

- 1993 Verleihung der Billroth-Medaille
- 1994 Promotion zum Dr. phil. an der Universität Wien
- 1994 Kulturpreis der Stadt Baden
- 1995 Goldene Medaille der Ärztekammer
- 1996 Goldene Medaille der Stadt Wien
- 1998 Ehrenpräsident der Wiener Medizinischen Akademie

Publikationen

Insgesamt über 400, darunter:

- 1955 „Die perorale Penicillintherapie“ (Entwicklung des ersten Oralpenicillins)
- 1962 „Penicillin in hohen Dosen“ (Entwicklung der Hochdosierung)
- 1970 „Repräsentativer Einzelfall und Doppelblindversuch“ (Kritik der klinischen Statistik)
- 1971 Mitherausgeber der „Klinischen Pharmakologie und Pharmakotherapie“ 1.-3. Aufl. Urban & Schwarzenberg, ab 4. Aufl. (1983) „Klinische Pharmakologie“, Ecomed „Das Placebophänomen“ (Kritik der Arzneimitteltherapie)
- 1973 „Einordnungsmöglichkeiten der homöopathischen Therapie und ihre Kontrolle“
- 1982 „Van Swietens Erbe, Die Wiener Medizinische Schule in Selbstdarstellungen“, Verlag Maudrich, Wien
- 1984 „Der Versuch am Menschen“
- 1989 „Kann eine Metamedizin zwischen der Paramedizin und der sogenannten Schulmedizin eine Brücke schlagen?“ (Dialogik als Lösungsvorschlag)
- 1991 „Ich und Du in der Medizin“
- 1992 „Schmerz und Placebo“
- 1993 „Ethik und Arzneimittelforschung“, in „Klinische Pharmakologie“, Ecomed II-1.4.1
- 1993 „Dämon und Hoffnung. Dialogik in der Medizin“, Verlag Hasel, Wien
- 1994 „Ärztliche Ethik im Spannungsfeld ökonomischer Anforderungen“, in Theurl H. (Hrsg.) „Tödliche Grenzen. Rationalisierung im Gesundheitswesen“, Alfred Meran, S. 33
- 1994 „Klinische Philosophie I. Ärztliche Dialogik“, Verlag Maudrich, Wien
- 1995 „Klinische Philosophie II. Ärztliche Ethik“, Verlag Maudrich, Wien
- 1995 „Klinisch-philosophische Betrachtungen über den Einfluss großer Seuchen auf das Kulturbewusstsein“, in „Klinische Pharmakologie“, Ecomed
- 1997 „Ethische Aspekte der Chemotherapie“, Angermühler Kreis
- 1997 „Archäologie des ärztlichen Blicks“, Spektrum der Augenheilkunde 11/5, 209
- 1997 „Probleme der Antibiotik“, Die Waage, Grünenthal
- 1997 „Die Arzt-Patient-Beziehung und das Placebophänomen“, Imago hominis IV/1 Wien
- 1997 „Arzt, Patient und Versicherung“, in „Versicherungsgesch. Österr.“ Bd. 5, S. 505
- 1998 „Das verblichene Du“, in Stefenelli (Hrg.) „Körper ohne Leben“, S. 899
- 1998 „Klinische Philosophie III. Ärztliche Wissenschaft“, Verlag Maudrich, Wien
- 1998 „Von der Dialogik zum Konstruktivismus in der Medizin“, Symposium der

Gesellschaft für organismisch-systemische Forschung

1999 „Kritik der Chemotherapie im Rahmen einer konstruktiv-dialogischen Medizintheorie“ 5. Wiener Dialog „Ganzheitliche Krebstherapie“ der Ges. für Ganzheitsmed. Zusammenf.

1999 „Der Dialog als Friedensstifter“, Wiener Blätter zur Friedensforschung, Manz S. 42

2000 „Versorgung mit innovativen Arzneimitteln“, Manage Med. 4/2000, S. 25

2000 „Klinische Philosophie IV. Ärztliche Hodegetik“, Verlag Maudrich, Wien

2000 „From Individualism to Dialogue - A Task for the Vienna Medical School“, S. 10

2001 „Dialogisch-konstruktivistische Medizintheorie. Die philosophische Grundlage der Medizin“, Psychopraxis Springer Wien, 3, S. 36

2002 „Verantwortung in der Medizin aus dialogischer Sicht“, Wr. Med. Wschr. 152/13,330

2002 „Peter Kampits – 60 Jahre jung“, Festschrift

2003 „Von der Macht des Gemüts“ Festschrift zum 70. Geburtstag von Norbert Leser

2004 „Wenn Ärzte nach der Weisheit suchen“, mit E.M. Schulak, Kremayr u. Scheriau, Wien

[zurück zum Inhalt](#)

Karl-Hermann-Spitzzy-Preis

Eine Initiative auf dem Gebiet der Infektionen und Chemotherapie



v. l. n. r.: Dr. Kampfl, Dr. Robibaro, Univ.-Prof. Dr. Holczabek, Univ.-Prof. Dr. Pichler, Univ.-Prof. DDr. Spitzzy, Dr. Römer, Dr. Lell
Foto: E. Walzl

Karl-Hermann-Spitzzy-Preis 1988–2002

Aus Anlass der 150-Jahr-Feier der Gesellschaft der Ärzte in Wien bzw. der 100-Jahr-Feier der Bayer AG, Leverkusen, wurde der von Letzterer gesponserte Preis in der Höhe von ursprünglich 200.000,- Schilling 1988 erstmals und danach alle zwei Jahre verliehen.

Den Namen nach **Karl Hermann Spitzzy** erhielt er auf Grund der großen Verdienste dieses Forschers an erfolgreichen Entwicklungen in der Pharmaindustrie.

Der Preis wurde insgesamt achtmal von der Gesellschaft der Ärzte gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten ausgeschrieben. Es konnten sowohl publikationsfertige Arbeiten als auch Projekte eingereicht werden. Dieser Forschungspreis wurde für klinisch relevante Arbeiten auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten und der antimikrobiellen Chemotherapie vergeben.

Nach 2002 standen leider keine finanziellen Mittel für den Preis zur Verfügung. Es wäre jedoch zu hoffen, dass der Preis in Zukunft wieder an junge Wissenschaftler vergeben werden kann.

Karl-Hermann-Spitzzy-Preis – Preisträger 1988

1. PREIS

J.P. Guggenbichler (Universitätsklinik für Kinderheilkunde Innsbruck) für seine Forschungsarbeit „Antimikrobielle Aktivität von Antibiotika-Kombination – In vivo- In vitro-Untersuchung“.

2. PREIS zu gleichen Teilen

A. Georgopoulos (Univ.-Klinik für Chemotherapie Wien) für seine Forschungsarbeit „Modulationen von Granulozytenfunktionen durch Antibiotika in vitro und in vivo“.

S. Breyer (Univ.-Klinik für Chemotherapie Wien) für seine Forschungsarbeit „Interleukin-1 (IL-1): Ein Mediator der Inflammation“ – Klinisch-pathophysiologische Studien der Wirkung von IL-1 bei der bakteriellen Septikämie.

Karl-Hermann-Spitzy-Preis – Preisträger 1990

1. PREIS

Arbeitsgruppe **C.P. Schmidbauer** und **F.X. Schuster** (Urologische Abteilung der Allgemeinen Poliklinik der Stadt Wien, Vorstand: Doz. Dr. P. Porpaczy) für die Forschungsarbeit „Der Wechsel vom Gram-negativen zum Gram-positiven nosokomialen Harnkeim“ – eine Studie während 15 Jahren.

2. PREIS

Arbeitsgruppe **P.G. Kremser** und **W. Graninger** (Universitätsklinik für Chemotherapie, Wien, Vorstand Prof. Dr. K. Moser) für die Forschungsarbeit „Zur Chemotherapie von Plasmodien-Infektionen mit Clindamycin“ – Stellenwert anhand dreier Studien in Westamazonien.

3. PREIS

Arbeitsgruppe **G.J. Gerstner**, **W. Kronich** und **D. Adam** (Geburtshilflich-gynäkologische Abteilung, Allg.öffentl. Krankenhaus Stockerau, Dr. von Haunersches Kinderspital, Universität München) für die Forschungsarbeit „Interstitielle Ceftriaxon-Konzentration in Subperitonealraum nach Hysterektomien – eine pharmakokinetische Studie“.

Karl-Hermann-Spitzy-Preis – Preisträger 1992

1. PREIS

E.C. Reisinger und Mitarbeiter (Med. Univ.-Klinik Graz) für die Forschungsarbeit „Hemmung der Progression von HIV-Infektionen durch Dithiocarb“.

2. PREIS

W. Puelacher, **F. Allerberger** und Mitarbeiter (Univ.-Klinik für Zahn-Mund- und Kieferheilkunde und Univ.-Institut für Hygiene, Innsbruck) für die Forschungsarbeit „Lokale Chemotherapie ossärer Infektionen, unter Verwendung von antibiotikaspeicherndem Knochenersatzmaterial (Knorpelmatrix) in Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie“.

3. PREIS

M.M. Millner, **R.R. Müllegger** und Mitarbeiter (Univ.-Kinderklinik Graz) für die Forschungsarbeit „Natriumpenicillin G und Ceftriaxon in der Behandlung der Neuroborreliose im Kindesalter“

Karl-Hermann-Spitzy-Preis – Preisträger 1994

1. PREIS

J. Hager (Univ.-Klinik für Chirurgie, Abt. für Kinderchirurgie, Innsbruck), F. Allerberger, M.P. Dierich, J. Penner, W. Pfaller für ihre Forschungsarbeit „In vitro-Untersuchung zur Venenkatheterinfektion mit Gram-negativen Keimen“.

2. PREIS

E.C. Reisinger (Univ.-Klinik Graz), Vogetseder W., Berzow D., Köfler D., Bitterlich G., Lehr H.A., Wachter H., Dierich M.P. für ihre Forschungsarbeit „Complement-mediated enhancement of HIV-1 infection of the monoblastoid cell line U937“.

3. PREIS

E. Presterl (Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, Wien) für ihre Forschungsarbeit „Nosokomiale Candida albicans – Klinik und Therapie“.

Karl-Hermann-Spitzy-Preis – Preisträger 1996

1. PREIS

K. Heim (Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, Innsbruck) für die Forschungsarbeit „Spezifische serologische Untersuchungen mit einem neuartigen authentischen HPV-Antigen bei gynäkologischen Patientenkollektiven“.

2. PREIS zu gleichen Teilen

B. Winkelhofer-Roob (Univ.-Klinik für Kinder und Jugendheilkunde, Graz) für ihre Forschungsarbeit „Neutrophil elastase/alpha-1-proteinase inhibitor complex levels decrease in plasma of cystic fibrosis patients during improvement of the antioxidant status“.

C. Wenisch (Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Wien) für seine Forschungsarbeiten „Polymorphonuclearleucocyte dysregulation in patients with Gram-negative septicemia assessed by flow cytometry“ und „Are soluble factors relevant for polymorphonuclear leucocyte dysregulation in septicemia“.

Karl-Hermann-Spitzy-Preis – Preisträger 1998

1. PREIS

B. Leil (Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionskrankheiten und Chemotherapie, Wien, Institut für Tropenmedizin, Universität Tübingen und Albert Schweitzer Hospital Lambaréné) für sein Projekt „Der Einfluss der Regulation der Stickstoffmonoxidproduktion auf die Plasmodium falciparum-Malaria“.

2. PREIS zu gleichen Teilen

A. Kampfl (Univ.-Klinik für Neurologie, Innsbruck) für die Forschungsarbeit „Impaired microcirculation and tissue oxygenation in human cerebral Malaria“.

B. Robibaro (Univ.-Klinik für Innere Medizin IV, Klin. Abt. für Pulmologie, Wien, und Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionskrankheiten und Chemotherapie, Wien) für seine Forschungsarbeit „Glycopeptide antibiotics and endothelial cells“.

Karl-Hermann-Spitzy-Preis – Preisträger 2000

PREIS zu gleichen Teilen

Dr. Nora Bayer (Institut für Pathophysiologie, Universität Wien) für ihr Projekt:
„Internalisieren Rhinoviren-spezifische Membranrezeptoren Clathrin-abhängig?“

Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer (Universitätsklinik für Innere Medizin I, Abteilung für Infektionen und Chemotherapie, Wien) für das Projekt: „Comparison of continuous versus intermittent administration of imipenem/cilastatin in critically ill patients“.

Univ.-Prof. Dr. Georg Wick (Österreichische Akademie für Wissenschaften, Institut für Biomedizinische Altersforschung, Wien) erhielt den Preis für die Forschungsarbeit:
„Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock protein of Escherichia coli and Chlamydia pneumoniae.“

Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss (Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck) für seine Forschungsarbeit: „Associations between cellular immune effector function, iron metabolism and disease activity in patients with chronic hepatitis C virus infection“.

Karl-Hermann-Spitzy-Preis – Preisträger 2002

PREIS zu gleichen Teilen

Univ.-Prof. Dr. Stefan Kiechl und Univ.-Prof. Dr. Johann Willeit (Univ.-Klinik für Neurologie, Innsbruck) für ihre Forschungsarbeit „Chronic Infections and the Risk of Carotid Atherosclerosis – Prospective Results From a Large Population Study“.

Univ.-Prof. Dr. G. Paul Amminger (Univ.-Klinik für Neuropsychiatrie des Kindes- und Jugendalters, AKH Wien, Early Psychosis Prevention & Intervention Centre, Melbourne, Australien) für sein Projekt „Neuropathogenic elements in first-episode psychosis“.



Univ.-Prof's Dr. P. Amminger, Dr. St. Kiechl, Dr. J. Willeit (2. Reihe v. li.), Univ.-Prof's Dr. H. Pichler, DDr. K.H. Spitzky, Frau Dr. Stögmüller, Präs. Univ.-Prof. Dr. S. Leodolter (1. Reihe v. li.)
Foto: E. Walzl

Die Ausbildung zum Infektiologen in Österreich

H. Pichler

em. Vorstand der 4. Med. Abteilung des Kaiser-Franz-Josef-Spitals, Wien



- [Zusammenfassung](#)

In der Ära Spitzzy, dem Nestor der österreichischen klinischen Infektiologie, war die Ausbildung zum Infektiologen Teil der Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin. Nach einer verpflichtenden Rotation in den Hauptfächern der Inneren Medizin entschied man sich nach Neigung und verfügbarer Ausbildungsstelle zu einer der Subdisziplinen der Inneren Medizin und wurde nach 6 Jahren Gesamtausbildung Facharzt für Innere Medizin.

Die fast explosionsartige Zunahme des Wissensstandes in den letzten Jahrzehnten des vorigen Jahrhunderts, die Vielfalt an neuen apparativen und teilweise aggressiven Untersuchungsmethoden und die Entwicklung neuer Pharmaka mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen, Pharmakokinetik und Toxizitäten waren von einem breit ausgebildeten Internisten nicht mehr zu beherrschen. Dies führte zu einer Aufsplitterung der Inneren Medizin in verschiedene Subdisziplinen wie Kardiologie, Gastroenterologie, Intensivmedizin etc. Die Initiative zu diesen Subdisziplinen der Inneren Medizin ging von den Fachgesellschaften aus, die den Antrag zur Schaffung eines Additivfacharztes an die Österreichische Ärztekammer stellten. Die Österreichische Ärztekammer prüfte den Antrag und leitete ihn weiter an das Bundesministerium für Gesundheit.

Die Gründe, die zur Entstehung der Subdisziplin „Infektiologie und Tropenmedizin“ im Rahmen des Sonderfaches Innere Medizin führten, sind die folgenden:

1. In den letzten 20 Jahren haben große Veränderungen in der Epidemiologie von Infektionen stattgefunden. Diese sind assoziiert mit Innovationen in der modernen Medizin, mit den besseren Überlebenschancen von immunkompromittierten Patienten und mit der höheren Lebenserwartung der Bevölkerung. Die Entwicklung der Intensivbehandlung, der Chirurgie, der Organtransplantationen, der Implantatchirurgie, der onkologischen Chemotherapie und Radiotherapie haben die Grundlage für Infektionen mit bisher wenig pathogen oder apathogen angenommenen Erregern geschaffen. Dazu gehören gewisse Bakterien, Pilze, opportunistische Parasiten und auch Viren. Auf Intensivstationen erleiden bis zu 40% der Patienten nosokomiale Infektionen, die die häufigste Todesursache bei Intensivpatienten und bei Transplantatempfängern darstellen.

2. Änderungen der Lebensgewohnheiten unserer Bevölkerung wie z.B. Reisen in die Tropen (über 400.000 Österreicher fahren jährlich in die Tropen), Änderung des Sexualverhaltens, Konsum von Drogen, aber auch Trends in der industriellen Lebensmittelproduktion haben größere Bevölkerungsgruppen mit autochthonen oder exotischen Infektionskrankheiten konfrontiert. AIDS mit seiner Fülle von Infektionsproblemen, aber auch Tropenkrankheiten wie Malaria, Dengue-Fieber, virale hämorrhagische Fieber und importierte Infektionskrankheiten wie SARS, Vogelgrippe etc. führten zu einer völlig neuen Infektionslandschaft. Einen ebenso neuen Aspekt eröffnet das Horrorszenario, dass Österreich zum Zielgebiet von internationalen Bioterrorattacken werden könnte. Erste Erfahrungen machten wir in Österreich bereits 2001 mit der Anthraxkrise. Die Bioterrorgefahr durch Anthraxsporen, Pockenviren und andere führte zur Erstellung des Österreichischen Pockenalarmplanes durch das Bundesministerium für Gesundheit und Frauen.

3. In den letzten Jahren wurden zumindest 20 neue Infektionskrankheiten beschrieben. Die Einführung der Molekularbiologie eröffnet völlig neue Möglichkeiten für die Diagnostik von Infektionserregern.

Die oben aufgezählten Ursachen für neue Infektionskrankheiten oder Infektionen bei Patienten mit z.B. erworbener Immunsuppression erfordern häufig invasive diagnostische Methoden und den Einsatz von hochentwickelten und teuren Laboratoriumsmethoden. Die Indikation für diese Untersuchungen wird immer schwieriger und ihre Auswertung immer komplizierter. Die Anwendung der neuen antibakteriellen, antiviralen, antimykotischen und antiparasitären Medikamente mit ihrer häufig geringen therapeutischen Breite bei Patienten mit schweren Grundkrankheiten und/oder Multiorganversagen erfordert sowohl profunde Kenntnisse in der Pharmakologie, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik dieser Substanzen als auch in der Klinik dieser Erkrankungen. Das Management dieser Patienten mit ihren komplexen Problemen überfordert den Allgemeininternisten.

Tabelle 1: Ausbildungsordnung zum Additivfach für Infektiologie und Tropenmedizin, Stand: 14.3.2005

24 Mo klinische Infektiologie (davon wahlweise 3 Monate in Pädiatrie oder Dermatologie, 6 Monate Innere Medizin im Rahmen der Facharztausbildung sind anrechenbar)
6 Mo Mikrobiologie und Hygiene 3 Mo Virologie oder med.-chem. Laboratoriumsdiagnostik oder spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin
3 Mo klinische Tropenmedizin im Ausland
Inkludiert in der Ausbildungszeit von 36 Monaten sind der Besuch von: Kurs in Tropenmedizin (3 Mo) Kurs in Krankenhaushygiene (80 h)

Zur Sicherstellung der kompetenten Behandlung von Patienten mit Infektionskrankheiten und des ökonomischen Einsatzes von Ressourcen für die Diagnostik und Therapie dieser Patienten ergriff die Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten die Initiative und stellte den Antrag zur Schaffung des Additivfacharztes „Infektiologie und Tropenmedizin“. Das Additivfach „Infektiologie“ existiert bereits in den USA, Kanada, Schweiz, Norwegen und in 21 von 25 EU-Ländern. Die Ausbildungsordnung zum Additivfacharzt für Infektiologie und Tropenmedizin gibt [Tabelle 1](#) wieder. Die Ausbildung dauert 3 Jahre, davon 2 Jahre in klinischer Infektiologie in einer von der Österreichischen Ärztekammer anerkannten klinischen Abteilung; weiters noch zumindest 3 Monate in klinischer Tropenmedizin im Ausland in einer ebenfalls anerkannten klinischen Abteilung. Die Ausbildung muss nachweislich das Management der folgenden Infektionen bzw. folgende infektiologische Tätigkeiten inkludieren:

1. nosokomiale Infektionen und außerhalb des Krankenhauses erworbene Infektionen bei ambulanten und stationären Patienten
2. HIV / AIDS

3. Tuberkulose, virale Hepatitis
4. infektiologische Konsiliartätigkeit bei Intensivpatienten, bei immunkompromittierten Patienten und bei Infektionspatienten sowohl an chirurgischen als auch an konservativen Abteilungen
5. Reise- und Tropenkrankheiten
6. Tätigkeit in einer Reiseambulanz
7. klinische Tropenmedizin im Ausland
8. medizinische Mikrobiologie / Virologie / medizinisch-chemische Laboratoriumsdiagnostik / spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin
9. Erfassung von nosokomialen Infektionen

Die angeführte Ausbildungsordnung zum Additivfach für „Infektiologie und Tropenmedizin“ hat sowohl einen Zugang für den Internisten als auch für den Mikrobiologen und Facharzt für spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin.

Nach den letzten Informationen seitens der Österreichischen Ärztekammer ist mit der Approbation der Ärzteausbildungsordnung 2005, worunter auch die Additivfächer fallen, durch das Bundesministerium für Gesundheit und Frauen nicht vor 2006 zu rechnen.

In der Zwischenzeit gibt es eine Initiative der Österreichischen Ärztekammer zur weitestgehenden Angleichung der Ausbildungsordnung der Subdisziplinen der Inneren Medizin mit der UEMS (European Union of Medical Specialists). Die Ausbildungsordnung der UEMS für medizinische Spezialisten wie Kardiologen, Gastroenterologen etc. schreibt 1 Jahr Turnus (internship), 2 Jahre Ausbildung in allgemeiner Innerer Medizin (common trunk) und dann 4 Jahre Ausbildung im Spezialfach vor, also eine Gesamtausbildungszeit von 7 Jahren. Dem steht in Österreich eine Ausbildungszeit von 6 Jahren für den Facharzt für Innere Medizin und von 2 - 3 Jahren für das Spezialfach gegenüber, d.h. eine Ausbildungszeit von 8 - 9 Jahren. Derzeit lehnen die Repräsentanten der Fachgesellschaften für Innere Medizin eine Ausbildungsordnung ab, die es ermöglichen würde, den Facharzt für ein Additivfach der Inneren Medizin zu erlangen, ohne Facharzt für Innere Medizin zu sein. Man einigte sich vorläufig auf den Terminus: Facharzt für allgemeine Innere Medizin mit einer 6-jährigen Ausbildungszeit, wie bisher, und für den Spezialisten: Facharzt für Innere Medizin und z.B. Kardiologie mit einer 7-jährigen Ausbildungszeit. Das Curriculum des zweiten Facharztes setzt sich aus 4 Jahren Ausbildung in den intern-medizinischen Hauptfächern und 3 Jahren Ausbildung im Additivfach zusammen.

Die weitestgehende Angleichung des Curriculums des Österreichischen Facharztes für Innere Medizin und Infektiologie und Tropenmedizin an die Richtlinien der UEMS – Section in Infectious Diseases erscheint mir wünschenswert und notwendig, da nur dadurch eine wechselseitige Anerkennung („mutual recognition“) des Facharztes in den EU-Ländern ermöglicht und eine Niederlassungsfreiheit in den EU-Ländern gestattet wird. Wenn wir dieses Ziel erreichen, wird der Additivfacharzt „Infektiologie und Tropenmedizin“ für den jungen Arzt deutlich an Attraktivität gewinnen.

Zusammenfassung

Der Additivfacharzt für Infektiologie und Tropenmedizin ist in Österreich im stadium nascendi und wird 2006 aus der Taufe gehoben werden. Die Dauer der Ausbildung zum Erwerb des Additivfaches beträgt 3 Jahre. Das Curriculum sieht eine 2-jährige Ausbildung

in einer von der Österreichischen Ärztekammer anerkannten Fachabteilung für Innere Medizin und Infektiologie und Tropenmedizin vor.

Der Ausbildungskatalog schreibt Kenntnisse und Erfahrungen bei nosokomialen und außerhalb des Krankenhauses erworbenen Infektionen, bei Tropen- und Reisekrankheiten, bei HIV / AIDS, Tuberkulose, viraler Hepatitis, bei opportunistischen Infektionen, bei chirurgischen Infektionen und bei Infektionen von Intensivpatienten vor. Weiters ist ein Kurs in Tropenmedizin von zumindest 3 Monaten zu absolvieren und eine ärztliche Tätigkeit von zumindest 3 Monaten an einer anerkannten Abteilung für klinische Tropenmedizin im Ausland nachzuweisen. 9 Monate Ausbildung in Mikrobiologie und Hygiene sind vorgeschrieben, worin 3 Monate Virologie oder medizinisch-chemische Laboratoriumsdiagnostik oder spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin inkludiert sind. Der Besuch eines Kurses in Krankenhaushygiene von 80 Stunden Dauer ist ebenfalls obligat.

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr. med. Hannes Pichler
(em. Vorstand der 4. Med. Abteilung des Kai-ser-Franz-Josef-Spitals)
1130 Wien, Hietzinger Hauptstraße 127
E-Mail: het.pichler@gmx.at

[zurück zum Inhalt](#)

Penicillin – 50 Jahre danach

W. Graninger

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, Medizinische Universität Wien

(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)



- [Einleitung](#)
 - [Penicilline](#)
 - [Penicilline und Betalaktamase-Hemmer](#)
 - [Unerwünschte Arzneimittelreaktionen der Penicilline](#)
 - [Verabreichungsmodus](#)
 - [Penicillin G + V, Ampicillin, Piperacillin und Flucloxacillin - heute noch aktuell?](#)
-

Einleitung

Die Entdeckung des Penicillins durch den am 6. 8.1881 in Lochfield geborenen Bakteriologen Fleming beruht eigentlich, wie so oft bei den großen und wichtigen Entdeckungen, auf einem Zufall. Fleming, zu diesem Zeitpunkt bereits Professor an der University of London, beschäftigte sich gerade mit der Erforschung von Staphylokokken. Diese Erreger führten in der damaligen Zeit häufig zu Amputationen oder gar zum Tode. Flemings Staphylokokken-Kulturen wurden häufig durch Schimmelpilze befallen. Auf einer seiner angelegten Kulturen siedelte sich ein Schimmelpilz, der als Pinselpilz (*Penicillium*) bekannt ist, an. Er bemerkte, dass in der direkten Umgebung des Pilzes keine weiteren Bakterien wuchsen. Eine ähnliche Entdeckung gab es bereits im Jahre 1871 durch Joseph Lister. Er stieß auf das Phänomen, dass Schimmelpilze das Wachstum von Bakterien auf Käse oder Früchten abschwächen. Er behandelte eine Krankenschwester mit einem Abszess erfolgreich mit einem Schimmelpilz. Allerdings maß er diesem Phänomen keine weitere Bedeutung bei und widmete sich seinen bisherigen Forschungen.

Fleming züchtete größere Mengen dieses Schimmelpilzes an und gab ihm den Namen *Penicillium notatum* (heute *Penicillium chrysogenum*). Die gewonnenen Extrakte dieses Pilzes töteten eine Reihe der gefährlichsten Erreger ab. Flemings Veröffentlichung fand zunächst keine Beachtung. Erst 1940 wurde die Bedeutung von Penicillin in Tierexperimenten klar.

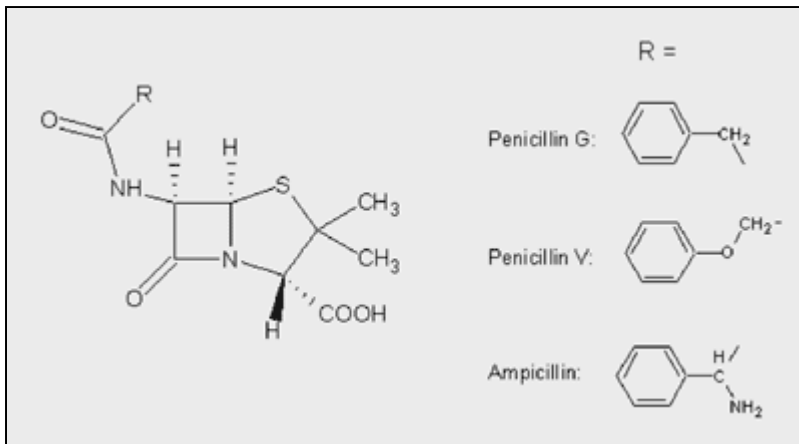
Penicilline

Ab 1944 wurde Penicillin in den USA großtechnisch hergestellt. Die Ausbeute an Penicillin stieg durch die Verwendung von Maissirup als Substrat um das 500fache. Nach dem Krieg war die Nachfrage zu groß – der Schwarzhandel blühte – was in „Der dritte Mann“ verfilmt wurde. Erst 1957 beschrieben James Park und Jack Strominger den genauen Wirkmechanismus des Penicillins. Die Zellwand von Bakterien besteht aus langen Zuckerketten, die durch Eiweißbrücken vernetzt sind (Peptidoglykane). Diese Verbrückung wird durch das Enzym Glycopeptid-Transpeptidase katalysiert, das durch Penicillin blockiert wird.

Penicillin G ([Abbildung 1](#)) muss injiziert werden – durch die mangelnde Säurestabilität ist eine orale Gabe wirkungslos. Phenoxymethylpenicillin oder Penicillin V wurde als

österreichische Pionierleistung von Brandl, Margreiter und Spitzky entwickelt, ist säurestabil und kann in Tablettenform eingenommen werden. Bis heute ist Pen V Mittel der Wahl bei Streptokokkeninfektionen.

Abbildung 1: Strukturformel Penicillin



Das recht kleine Wirkungsspektrum von Penicillin G veranlasste die Suche nach Derivaten, die gegen eine größere Zahl von Infektionen wirksam sein sollten. Der erste Schritt war die Entwicklung von Ampicillin, das eine gute Wirksamkeit gegen Gram-positive und Gram-negative Erreger aufweist und relativ preiswert zur Verfügung steht. Ein weiterer Fortschritt war Flucloxacillin, das gegen β -Laktamasen von Staphylokokken resistent ist und deshalb bei Staphylokokkeninfektionen eingesetzt werden kann. Die Entwicklung der Penicilline gipfelte in der Synthese von Acylureidopenicillinen wie Azlocillin, Mezlocillin und Piperacillin. Endlich waren auch Enterobakterien und *Pseudomonas aeruginosa* mit Penicillinen behandelbar.

Zahlreiche klinisch vorkommende Bakterien wurden jedoch gegen Penicillin resistent, was dazu führte, dass ständig neue β -Laktam-Antibiotika entwickelt werden mussten. Die Forschung verlagerte sich in der Folge auf die Klassen der Cephalosporine und Peneme. Präparate wie Penicillin G, Ampicillin und Piperacillin sind in vielen Ländern (wie z.B. Penicillin G in den USA, Piperacillin in Österreich) zu billig und nicht mehr erhältlich. Der Untergang der Penicilline war schon vorprogrammiert, als 1977 durch Reading und Cole die Clavulansäure das Licht der Welt erblickte.

Penicilline und Betalaktamase-Hemmer

Durch die Blockade von Betalaktamasen lässt sich das Wirkungsspektrum von Penicillin erweitern. Die Achillesferse ist jedoch, dass es, wie bei jeder Kombinationstherapie, auch hier zu einem stets wechselnden Mischungsverhältnis der beiden Komponenten in den Geweben kommt. Die im Handel erhältlichen Mischungsverhältnisse entsprechen oft nicht den Kriterien der optimalen *In vivo*-Wirkung. Die Mischungsverhältnisse sind auch von Land zu Land unterschiedlich, sodass im Gegensatz zu Monopräparaten eine verbindliche Therapieempfehlung oft schwierig ist.

Amoxicillin + Clavulansäure

Ziel der Entwicklung dieser Kombination war ursprünglich, die Wirksamkeit von Amoxicillin auf *Staphylococcus aureus* zu erweitern.

Die Clavulansäure wird durch Fermentation von *Streptomyces clavuligerus* gewonnen und ähnelt in seiner Struktur dem Penicillinkern. Die Clavulansäure stellt einen starken irreversiblen Betalaktamase-Hemmer der Typen II, III, IV und V dar. Die Kombination mit Clavulansäure macht Amoxicillin aktiv gegen Betalaktamase-bildende Stämme von *Staphylococcus aureus* und *epidermidis*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Proteus mirabilis* und *Bacteroides fragilis*.

Indikationen für die Kombination Amoxicillin / Clavulansäure sind Atemwegsinfektionen wie eine chronische Sinusitis oder Otitis media oder eine eitrige Bronchitis durch Betalaktamase-bildende Haemophilus-Stämme. Weitere Einsatzgebiete sind Mischinfektionen wie Aspirationspneumonie, abdominelle chirurgische Infektionen, odontogene Infektionen, Aktinomykose oder der diabetische Fuß.

In bis zu 25% kommen krampfartige Bauchschmerzen und Übelkeit vor, insbesondere bei Steigerung der oralen Clavulansäure-Dosis über 250 mg/d. In ihrer Häufigkeit unbekannt sind Leberschäden und ein cholestatischer Ikterus, der bis zu 6 Wochen nach Beendigung der Therapie auftreten kann. Diese Leberschädigungen sind im Allgemeinen reversibel, trotzdem hat gerade die Lebertoxizität zu verschiedenen Mischungsverhältnissen von Amoxicillin und Clavulansäure auf dem oralen Sektor geführt. Entgegen allen Beteuerungen von Herstellerseite wurde in einzelnen Ländern die Amoxicillindosis bis auf 4 g/d erhöht, wobei die Clavulansäuredosis auf 250 mg/d beschränkt blieb. Kontraindikationen für die Kombination sind die infektiöse Mononukleose und lymphatische Leukämie, Lebererkrankungen und Infektionen in der Schwangerschaft. Die maximale Dosierung ist intravenös 6,6 g pro Tag.

Sulbactam ist ein Penicillansäuresulfon. Es hemmt die Betalaktamasen der Typen II, III, IV, V. Es liegt sowohl oral wie auch parenteral in einer fixen Kombination von 1 zu 2 vor, z. B. 0,5 g Sulbactam + 1 g Ampicillin. Auch hier ist die Verschiebung des Mischungsverhältnisses bei der Komponenten in tiefen Kompartimenten unbekannt. Sulbactam kann auch frei mit anderen Betalaktamen kombiniert werden, wie z. B. Penicillin G, Mezlocillin, Piperacillin und auch Cephalosporinen. Diese freien Kombinationen sind in klinischen Studien wenig untersucht, insbesondere würde man auf Grund mikrobiologischer Untersuchungen jeweils eine Kombination von 2 zu 1 erwarten. Bei der in Deutschland gängigen Kombination von Piperacillin + Sulbactam als Alternative zu Piperacillin/Tazobactam ist dieses Mischungsverhältnis von 2 zu 1 jedoch nicht üblich. Von mikrobiologischer Seite würde man ein Aufheulen erwarten, es gibt aber keine Kommentare. Sinnvoll wäre eventuell die Kombination Penicillin G und Sulbactam bei z. B. Haut- und Weichteilinfektionen; auch hier gibt es keine relevanten klinischen Untersuchungen. Die orale Form (Sultamicillin) ist mit der Empfehlung von 750 mg/d deutlich unterdosierte.

Das Indikationsspektrum von Ampicillin/Sulbactam ist ident mit dem von Amoxicillin/Clavulansäure. Übelkeit und Erbrechen sowie Durchfälle treten in deutlich geringerem Ausmaß auf. Auch hier können selten cholestatische Hepatitiden auftreten. Kontraindikationen sind wieder auf Grund der Ampicillinkomponente die infektiöse Mononukleose und lymphatische Leukämie sowie eine Penicillinunverträglichkeit.

Penicillin und Clavulansäure bzw. Sulbactam

Obwohl die Kombination durchaus Sinn machen würde, sind fixe Kombinationen nicht auf dem Markt. Die freie Kombination Penicillin G und Sulbactam, z. B. 3 g Penicillin und 1,5 g Sulbactam 2 - 3-mal täglich wird von manchen Dermatologen beim Erysipel verwendet.

Tazobactam ist eine Weiterentwicklung des Sulbactams. Ebenso wie Sulbactam wirkt Tazobactam selbst nicht antibakteriell. Der wesentliche Unterschied gegenüber

Ampicillin/Sulbactam ist die Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Piperacillin-resistente Stämme von *Pseudomonas aeruginosa* werden durch Tazobactam aber nicht beeinflusst. Die Pharmakokinetik von Piperacillin unterscheidet sich bei Einzelgabe nicht von der bei kombinierter Gabe mit Tazobactam. Nebenwirkungen von Tazobactam sind selten, die Verträglichkeit auch hoher Dosen ist gut. Das Spektrum von Piperacillin/Tazobactam ist das breiteste unter den Penicillinen ([Tabelle 1](#)).

Tabelle 1: Erfasstes *In vitro*-Erregerspektrum

Ampicillin	Amox./Clav.	Pipera./Tazo.
Borrelie	Staphylokokken	Staphylokokken
Clostridien	Streptokokken	Streptokokken
<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>
Gonokokken	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>
<i>H. influenzae</i>	Pneumokokken	Pneumokokken
Listerien	Anaerobier	Anaerobier
<i>M. catarrhalis</i>	Borrelie	Borrelie
Meningokokken	<i>P. mirabilis</i>	<i>P. mirabilis</i>
Pneumokokken	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>
Streptokokken	Gonokokken	Gonokokken
Anaerobier	Listerien	Listerien
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>M. catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	Meningokokken	Meningokokken
Salmonellen	<i>P. mirabilis</i>	<i>P. mirabilis</i>
<i>Shigella sp.</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>E. coli</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Bordetella pertussis</i>
	Salmonellen	Salmonellen
	<i>Shigella sp.</i>	<i>Shigella sp.</i>
	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
	Providencia	Providencia
	Morganella	Morganella
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Als Indikationen ergeben sich Infektionen, bei denen *Pseudomonas aeruginosa* eine potenzielle Rolle haben könnte, wie z. B. der granulozytopenische Patient, der Verbrennungspatient und Patienten mit intraabdominellen Infektionen. Die Dosierung ist mit 3 x 4,5 bis 4 x 4,5 g deutlich höher als die der anderen Betalaktamasekombinationen, was seinen Grund in der hohen MHK von *Pseudomonas aeruginosa* hat. Theoretisch könnten Infektionen, bei denen nicht mit *Pseudomonas aeruginosa* zu rechnen ist, mit niedrigeren Dosen wie bei denen mit Amoxicillin/Clavulansäure bzw. Ampicillin/Sulbactam behandelt werden. Piperacillin/Tazobactam ist unter den gesamten IV-Kombinationen die in klinischen Studien am besten untersuchte Substanzgruppe. Ein wesentlicher Teil der positiven Einschätzung ist die hohe Dosierungsmöglichkeit.

Zusammenfassend sind alle Kombinationen von Penicillinen mit Betalaktamase-Hemmern als notwendiges Übel zu betrachten bzw. als Verlegenheitslösungen. Positiv ist jedoch bei allen Kombinationen die Wirksamkeit gegen Enterokokken zu sehen. Die große therapeutische Breite der Penicilline wird durch die kleine therapeutische Breite der

Betalaktamase-Hemmer teilweise wieder aufgehoben. Bis heute liegen keine pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Untersuchungen über die betreffenden Kombinationspartner im Gewebe vor.

Wo liegt nun der wahre Wert der Penicillin-Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen? Sinnigerweise wurde der erste Patient mit einem Vancomycin-unempfindlichem MRSA durch die Kombination Ampicillin-Sulbactam geheilt. Ein Aspekt, der derzeit die Welt der Antibiosophen bewegt, ist die erhöhte Inzidenz von ESBL-bildenden Gram-negativen Keimen. Hier hat sich gezeigt, dass durch Reduktion des Verbrauches von Cephalosporinen und einen kompensatorisch gesteigerten Verbrauch von Penicillin-Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen die Inzidenz von ESBL-bildenden Bakterien signifikant gesenkt werden konnte. Durch den vermehrten Einsatz von Piperacillin-Tazobactam im Vergleich zu Ceftazidim und Ceftriaxon fiel in einer Studie ein Prozentsatz der ESBL-poduzierenden Klebsiellen von 68% auf 37%. Sinnigerweise fiel im selben Zeitraum auch die Resistenzquote von *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber Piperacillin-Tazobactam von 11 auf 6%, obwohl diese Kombination vermehrt angewandt wurde. Der Ersatz von Cefotaxim durch Piperacillin-Tazobactam als Routineantibiotikum führte in Bezug auf die *Clostridium difficile*-assoziierte Enterocolitis zu einer 10-fachen Senkung. Interessant ist auch eine Studie in Bezug auf Vancomycin-resistente Enterokokken, in der Ceftazidim durch Piperacillin-Tazobactam ersetzt wurde. Es sank die Kolonisationsrate mit VRE von 57% auf 8%, als Ceftazidim wieder verwendet wurde, stieg die Kolonisationsrate mit VRE erneut auf 36%. Diese drei Studien unterstreichen die Aktualität, zumindest der Kombination Piperacillin-Tazobactam. Ein wesentlicher Punkt ist hier wahrscheinlich die hohe Dosis der Penicilline. In einer englischen Studie, in der das Empfindlichkeitsspektrum gegenüber Piperacillin-Tazobactam neun Jahre nach seiner Einführung untersucht wurde, zeigt, dass es zu keiner Resistenzentwicklung gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* und *Proteus species* kam, wohl aber zu einer Steigerung der Resistenz bei *E. coli* von 4 auf 10%, bei Klebsiella von 5 auf 21%.

Unerwünschte Arzneimittelreaktionen der Penicilline

Die häufigsten Nebenwirkungen der Penicilline sind Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock und zu anaphylaktoiden Reaktionen wie Asthma und gastrointestinalen Erscheinungen. Die Sofortreaktionen sind (bei bis zu 1 Stunde nach Penicillin G-Gabe) fast immer IgE-vermittelt und äußern sich als anaphylaktische Reaktion. Der anaphylaktische Schock ist durch einen plötzlich auftretenden Vasomotorenkollaps mit Bewusstlosigkeit, Krämpfen und Atemstörungen gekennzeichnet und erfordert eine rasche intensive Therapie mit Flüssigkeitssubstitution und Adrenalin. Unter den Spätreaktionen (72 Stunden nach Penicillin-Gabe) ist das makulopapulöse Exanthem die häufigste unerwünschte Arzneimittelreaktion. Eine interstitielle Nephritis, eine hämolytische Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Dermatitis exfoliativa sind sehr selten. Selten kann es durch Bakteriolyse zu Beginn einer Therapie bei Syphilis oder Rückfallfieber zur Jarisch-Herxheimer-Reaktion kommen.

Eine zufrieden stellende Nachweismethode für das Bestehen einer Penicillin-Allergie ist nicht bekannt. Der Nachweis spezifischer IgE im Serum kann auch bei Personen positiv sein, die niemals allergische Erscheinungen gezeigt haben. Wenn ein Patient angibt, gegen Penicillin überempfindlich zu sein, oder der Verdacht auf eine Penicillin-Allergie besteht, kann mit einem Kratz- oder Intrakutan-Test die Wahrscheinlichkeit einer IgE-vermittelten Überempfindlichkeit weitgehend ausgeschlossen werden. Bei negativem Kratz- oder Intrakutan-Test ist der Expositionsversuch mit oralem Penicillin gestattet. Die

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Penicillinen, die früher sicher durch Unreinheit der Präparate häufiger waren, waren ein Faktor für die verminderte Verwendung von Penicillinen. In manchen Ländern waren Penicilline, besonders Depot-Penicilline, nicht erhältlich, da man dort die Angst vor anaphylaktoiden Reaktionen übertrieben hatte. Die Penicillin-Allergie ist jedoch weit seltener als angenommen. In einer amerikanischen Studie wurden Daten von 6.000 Patienten analysiert, die bereits einmal mit allergischen Symptomen auf eine Penicillin-Therapie reagiert hatten. 48% der Patienten erhielten bei einer später auftretenden Infektionskrankheit erneut Penicillin. Nur bei 2% traten dabei allergische Reaktionen auf. Obwohl die therapeutische Breite der Penicilline enorm ist, können bei Überdosierung jedoch auch neurotoxische Reaktionen mit Krampfanfällen auftreten. Die Höchstdosis eines Penicillins wird heute mit 18 g proTag angegeben.

Verabreichungsmodus

Penicilline sind zellwandaktive Antibiotika. Die Halbwertszeit ist meist kurz, 30-60 Minuten. Während Spitzzy früher behauptet hatte, durch eine hochdosierte intermittierende Therapie einen besseren Heilungserfolg zu erzielen, mehren sich nun Expertenstimmen, die auf Grund von Mausmodellen die Penicilline als Dauerinfusion empfehlen. Die Entwicklung von Depotpräparaten von Pen G zur Behandlung von Gonorrhö und Syphilis hat dieser Therapie entsprochen. In USA werden Penicilline auch heute noch alle 4 Stunden verabreicht und kommen dadurch der kontinuierlichen Gabe näher.

Penicillin G + V, Ampicillin, Piperacillin und Flucloxacillin –heute noch aktuell?

Trotz der Entwicklung der Betalaktamaseinhibitoren, der Cephalosporine, Monobactame und Peneme haben die Penicilline auch heute noch einen unbestrittenen Platz in der Therapie von Infektionen. Bei Infektionen durch Streptokokken, Meningokokken, Borrelien und Treponemen gibt es bis dato kein besseres Antibiotikum als Penicillin G. Während bei Infektionen durch Pneumokokken heute der Einsatz von Penicillin G widersprüchlich diskutiert wird, sind bei der Behandlung des Erysipels Penicilline Mittel der Wahl, wie aus einer Umfrage an deutschen und österreichischen Kliniken hervorgeht. (Tabelle 2) Die Behandlung von Tetanus, Gasbrand und Endokarditis ist ohne Penicillin undenkbar. Das rheumatische Fieber ist zum Teil durch die oft nicht gezielte Therapie der Angina mit Penicillin V ausgerottet worden. Bei Lues ist nach wie vor das Depotpenicillin Mittel der Wahl. Flucloxacillin ist bei „normalen“ Stämmen von *Staphylococcus aureus* das Antibiotikum des Wessenden. Ampicillin und Amoxicillin sind bei Enterokokken- und Listerieninfektion nach wie vor die Antibiotika der ersten Wahl. Piperacillin und Azlocillin sind als „Pseudomonas-Penicilline“ zu Unrecht aus der kommerziellen Welt der Antibiotika verschwunden. Überlebt haben die Amino- und Acylureidopenicilline in Kombinationspräparaten mit Betalaktamase-Hemmern, hier gehören sie zu den am häufigst verwendeten Antibiotika. Penicilline sind nicht tot – sie werden auch in Zukunft unverzichtbare Antibiotika sein.

Tabelle 2: Dosierung und Häufigkeit der Anwendung (%) der bei der Akuttherapie des Erysipels eingesetzten „first line“-Antibiotika (Brennecke, JDDG 4, 2005)

Antibiotikum	Dosierung	Gesichtserysipel	Unterschenkelerysipel
Penicillin oral	1 - 2 Mio. I.	1,4%	-

	E./d in einer Einzeldosis 3 - 6 Mio. I. E./d in 2 - 3 Einzeldosen	4,1%	8,2%
Penicillin i.m.	2 - 3 Mio. I. E./d in 1 - 2 Einzeldosen	-	2,7%
Penicillin i.v.	15 - 30 Mio. I. E./d in 3 - 4 Einzeldosen andere Dosierung	64% 12%	55% 12%
Flucloxacillin i.v.	3 x 1 - 2 g/d	6,9%	6,9%
Amoxicillin-Clavulansäure i.v.	3 x 2,2 g/d	6,9%	6,9%
Amoxicillin-Clavulansäure oral	3 x 1 g/d	-	1,4%
Ampicillin i.v. (+ Sulbactam)	3 x 1 - 2 g/d (je 1 g)	1,4%	1,4%
Cephalosporine oral	2 x 3 x 0,5 g/d Cefuroxim 3 x 1 g/d Cefalexin	1,4% -	1,4% 1,4%
Cephalosporine i.v.ges.	3 x 2 g/d Cefazolin 2 - 3 x 2 g/d Cefotiam 0,5 - 1,5 g/d Cefuroxim in 2 - 3 Cefotaxim Einzeldosen 3 x 2 g/d	13,7% 1,4% 2,7% 5,5% 1,4%	16,4% 2,7% 2,7% 4,1% 1,4%
Clindamycin i.v.	3 x 600 mg/d	1,4%	-

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger
Univ.-Klinik für Innere Medizin I,
Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
E-Mail:wolfgang.graninger@meduniwien.ac.at

[zurück zum Inhalt](#)

Penicillin und Lyme-Borreliose

G. Stanek

Klin. Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, Abt. Infektionsimmunologie, Medizinische Universität Wien

(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. M. Rotter)



-
- [Vorgeschichte](#)
 - [Penicillin betritt die Szene](#)
 - [Die Lyme-Krankheit und die Entdeckung von Borrelien in Schildzecken](#)
 - [Der *Borrelia burgdorferi* sensu lato-Komplex](#)
 - [Behandlung der Lyme-Borreliose mit Penicillin](#)
 - [Schluss](#)
 - [Literatur](#)
-

Vorgeschichte

Im Jahr 1883 beschrieb Alfred Buchwald (1883) aus Breslau eine „diffuse, idiopathische Hautatrophie“, die bei einem 36-jährigen Patienten bereits über 16 Jahre bestanden hatte. Aufgrund der Schilderung des Falles und der histologischen Bilder handelte es sich dabei um die erstmalige Beschreibung der chronisch progredienten Dermato-Borreliose Acrodermatitis chronica atrophicans. Weitere Fallberichte über die atrophische und auch die entzündliche Phase der Erkrankung kamen dazu. 1902 beschrieben Herxheimer und Hartmann die Entwicklung dieser Hauterkrankung von einer frühen entzündlichen Phase in eine späte chronische und benannten das Krankheitsbild Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA). Das gesamte Spektrum der Erscheinungen wurde in den Jahren danach beschrieben, nämlich Haarverlust, makuläre Atrophie (Anetoderma), sklerodermieartige Veränderungen, ulnare Bänder, fibroide Knoten (Herxheimer & Schmidt 1910) und das typische Erscheinungsbild der chronisch atrophischen Haut, wie „zerknülltes Zigarettenpapier“ ([Abbildung 1](#)). Später wurde beobachtet, dass einige Patienten an Gelenkschmerzen litten, bevor sich die ACA entwickelte (Jessner 1921, Ehrmann & Falkenstein 1925), und dass bei mehr als 10% der ACA-Patienten Gelenksveränderungen vorlagen (Jessner & Loewenstamm 1924).

Histopathologische Veränderungen wurden ursprünglich schon von Buchwald (1883) beschrieben. Ehrmann und Falkenstein (1925) veröffentlichten Studienergebnisse, wobei sie auf eine Analogie der histologischen Veränderungen bei Syphilis und ACA hinwiesen. Insbesondere die große Zahl von Plasmazellen und die Ausbreitung der entzündlichen Infiltrate entlang der perivenösen Lymphgefäße führten zu diesem Vergleich. Sie postulierten die kontinuierliche Ausbreitung des „Virus“ entlang der Gefäße sowie seine gelegentliche Ausbreitung über die Blutbahn.

Im Oktober 1909 berichtete Arvid Afzelius (1910) bei einem Dermatologen treffen in Stockholm über die Entwicklung eines „Erythema migrans“ bei einer Patientin nach Zeckenstich. Im selben Jahr beschrieb Wilhelm Balban aus Wien (1910) detailliert die Entwicklung von annulären Erythemen bei drei Patienten. 1913 beschrieb Benjamin Lipschütz aus Wien einen Fall von „Erythema chronicum migrans“. Er beobachtete die Ausbreitung der Hautläsion, die von der Kniekehle ausging, über sieben Monate. Das Erythem erstreckte sich schließlich über den Oberschenkel und den Rücken bis zum Nacken und schwand dann spontan. Lipschütz vermerkte, dass die histologischen Veränderungen völlig unspezifisch waren (Lipschütz 1913). Später berichtete Lipschütz von einem

Patienten mit zwei gleichzeitig bestehenden Erythema migrans-Läsionen (Lipschütz 1923).

Im Jahr 1911 beschrieb Jean Louis Burckhardt aus Basel erstmals ein solitäres Lymphozytom (Burckhardt 1911), das bei einer 60-jährigen Frau als erythematöser Plaque (2 x 6 cm) über einige Wochen am Oberarm zu beobachten war. Histologisch zeigte sich Lymphgewebe mit Keimzentren, einem Lymphknoten vergleichbar. Biberstein (1923) verwendete erstmals den Begriff Lymphozytom. Bo Bäfverstedt aus Stockholm gab in einer Monografie eine umfassende Darstellung von gutartigen, solitären und multiplen Pseudolymphomen der Haut. Er fand, dass zwei Drittel der solitären Lymphozytome im Bereich des Kopfes auftreten und dass Prädilektionsstellen für solitäre Lymphozytome Ohrläppchen, Brustwarze, Skrotum und Vulva sind (Bäfverstedt 1943).

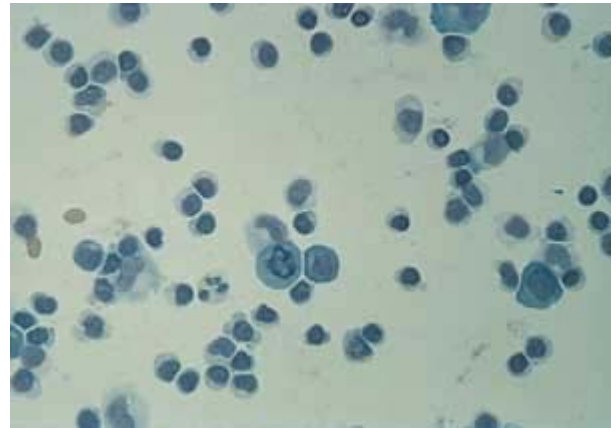
Im Jahr 1922 veröffentlichten Ch. Garin und R. Bujadoux (1922) einen Bericht über einen 58-jährigen Patienten, Schafzüchter von Beruf, der nach einem Zeckenstich Mitte Juni 1922 ein markantes Erythem entwickelte und hierauf etwa einen Monat später „geradezu von der Krankheit überfallen wurde, in einer raschen, schmerzhaften, beunruhigenden und in jeder Hinsicht ungewöhnlichen Art“. Er wurde mit „Schmerzen in den Beinen, am Rumpf und rechten Arm, begleitet von Lähmungen und Atrophie des rechten Deltamuskels“ ins Krankenhaus aufgenommen. Anamnestisch war dieser Patient auffallend leer. Er wurde „in eine gesunde Familie hineingeboren, war selbst immer gesund, verheiratet mit einer gesunden Frau, die niemals eine Fehlgeburt erlitt, ihm drei stets gesunde Söhne gebar ...“. Sein Gesundheitszustand verschlechterte sich und nahm schließlich innerhalb von 2,5 Monaten einen Spontanverlauf mit Restdefekt, einer Bewegungseinschränkung des rechten Armes. Der Bericht ist deshalb so interessant, weil er retrospektiv die erste Schilderung des heute sogenannten Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndroms gibt. Allerdings stellten die Autoren noch keinen Zusammenhang mit dem Erythem her. Das erfolgte erst später durch Sven Hellerström aus Stockholm (1930), der über einen Patienten berichtete, welcher drei Monate nach dem Auftreten eines Erythema migrans eine Meningoenzephalitis entwickelte.

Im Jahr 1941 beschrieb Alfred Bannwarth aus München ein Syndrom, das er mit „Chronisch lymphozytäre Meningitis mit dem klinischen Bild der Neuralgie oder Neuritis“ umschrieb. Er unterschied drei Gruppen: Patienten mit intensiven Nervenwurzelschmerzen, jüngere Patienten mit Fazialislähmung und Patienten mit chronisch lymphozytärer Meningitis mit zerebralen Symptomen wie starke Kopfschmerzen und Erbrechen. Gemeinsam war allen Patienten, dass sie einen entzündlichen Liquor hatten, eine lymphozytäre Pleozytose ([Abbildung 2](#)). Typisch für diese Erkrankungen war auch, dass die heftigen Nervenschmerzen besonders intensiv in der Nacht auftraten. Die Symptome dieser Meningoradikuloneuritis schwanden erst nach Wochen oder Monaten. Trotz dieser Einsicht in den Krankheitsverlauf übersah Bannwarth den kausalen Zusammenhang zwischen Zeckenstich, Erythema migrans und Meningitis. Er interpretierte die Krankheitserscheinungen als rheumatisch-allergischen Ursprungs (Bannwarth 1941, 1944).

Bis in die Mitte der 1940er Jahre waren also die klinischen Bilder der typischen Erkrankungen von Haut und Nervensystem der heutigen Lyme-Borreliose bekannt. Darüber hinaus gab es Berichte über Gelenkerkrankungen und auch über Myalgie, Müdigkeit und schwere Arthralgie, begleitet von Myokarditis (Stadelman 1934). Die heute charakteristischen Krankheitsbilder wurden jedoch nicht in einem nosologischen und noch gar nicht in einem ätiologischen Zusammenhang gesehen.

Abbildung 1: Acrodermatitis chronica atrophicans.
Atrophe, zigarettenpapierartig gefältnete Haut

Abbildung 2: Lympho-plasmazelluläre Pleozytose im
Liquor cerebrospinalis
bei Meningopolyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth



Penicillin betritt die Szene

Penicillin, eines der ersten Antibiotika und immer noch von größtem Nutzen, kam nach dem Zweiten Weltkrieg in allgemeine Verwendung. Von Niels Thyresson in Stockholm wurden 57 Patienten mit ACA behandelt und über 2 Jahre nachbeobachtet (Thyresson 1949). Zwanzig Patienten wurden vollständig bis deutlich gebessert, 15 zufriedenstellend und 5 zeigten nur eine geringfügige Besserung ihrer Hauterkrankung. Dazu beobachtete Thyresson, dass fibroide Knoten sowie Empfindungsstörungen, die bei einigen Patienten vorlagen, geschwunden waren. Schließlich beobachtete er auch eine Normalisierung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, die bei ACA sehr oft erhöht ist. Der therapeutische Nutzen von Penicillin wurde durch Ergebnisse anderer Untersucher bestätigt (Brunner 1951, Götz & Ludwig 1951).

Der Therapie-Erfolg mit Penicillin stellte erneut die Frage nach den Erregern. Es war nun klar, dass Bakterien eine Rolle spielen müssen, aber über ihre Natur und Herkunft gab es noch keine Klarheit. Walter Hauser aus Würzburg (1955) wertete den klinischen Verlauf von 234 Patienten mit ACA aus und fand, dass es nicht nur Patienten mit vorausgegangenem oder begleitendem Erythema migrans gab, sondern stellte fest, dass die Patienten überwiegend aus Gebieten stammten, in denen *Ixodes ricinus* stark verbreitet ist.

In einem Selbstversuch inokulierte Hans Götz von der dermatologischen Universitätsklinik München sich selbst und drei seiner Kollegen Haut eines ACA-Patienten. Neben Überempfindlichkeit, Gelenkschmerzen und Periostschmerzen zeigte sich eine Erythema migrans-ähnliche Läsion. Alle Symptome schwanden nach Behandlung mit Antibiotika (Götz 1954/1955). Mit der geografischen Verbreitung von ACA beschäftigte sich Danda (1963), der herausfand, dass ACA hauptsächlich in Zentral-, Nord- und Osteuropa verbreitet ist und nur sehr selten in anderen Gegenden Europas und den USA.

Hanns Christian Hopf (1966) wies an einem großen Patientengut nach, dass die periphere Neuropathie vom distalen Typ ein Teil des klinischen Bildes bei länger bestehender ACA ist. Die Langzeitbeobachtung einer Gruppe von ACA-Patienten brachte Begleiterscheinungen zutage wie Arthritis und Arthralgien, Herzerkrankungen und zerebrale Beteiligung, die Hopf zunächst nicht ursächlich mit ACA verband. Allerdings konnte er bei einem Patienten mit ACA, Gewichtsverlust, intermittierendem Herzrasen, Atembeschwerden, Schwindelanfällen, Lymphknotenschwellung, Milzschwellung, Veränderungen an Finger- und Zehengelenken, und mit Enzephalitis zeigen, dass eine parenterale Penicillinbehandlung prompt zur Besserung führte (Hopf 1966).

Auch das Erythema migrans wurde intensiv studiert und behandelt. Hollström (1951) berichtete über die erfolgreiche Penicillin-Behandlung von Patienten mit Erythema migrans einschließlich eines Patienten mit Meningitis, wobei er, verglichen mit unseren Dosierungsempfehlungen, sehr niedrige Dosen verwendete. Mit Erythema migrans wurden ebenfalls Übertragungsversuche durchgeführt und waren erfolgreich (Binder et al. 1955). Auch multiple Erythema migrans-Läsionen wurden erstmals beschrieben (Sonck 1965).

Das Borrelien-Lymphozytom, wie die Lymphadenosis benigna cutis Bäfverstedt von Klaus Weber spezifischer benannt worden ist (Weber et al. 1985), wurde erstmals 1950 von Bianchi erfolgreich mit Penicillin behandelt.

Bei Erkrankungen des Nervensystems wurden interessanterweise hauptsächlich ihr klinischer Verlauf und ihre Liquor-Veränderungen studiert. Besonders lesenswert sind die detaillierten Beschreibungen von Schaltenbrand (1967), Bammer und Schenk (1965) und von Hörstrup und Ackermann (1973). Auf letztere Autoren geht auch die aktuelle Bezeichnung „Meningopolyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth“ zurück.

Im Jahr 1974 beobachtete der Dermatologe Klaus Weber aus München einen Patienten mit Erythema migrans, der trotz erfolgreicher Behandlung der Hautläsion mit oralem Penicillin eine Meningitis entwickelte. Die Meningitis wurde prompt mit hohen Dosen intravenösem Penicillin geheilt. Damit war für Weber klar, dass ein Bakterium für das Erythema migrans und die damit verbundenen Erkrankungen verantwortlich sein muss. Weber führte Ausschlussstudien durch, die auf serologischen Testergebnissen beruhten und schloss Rickettsien, Francisella und andere Bakterien aus und diskutierte Borrelien als wahrscheinlichste Möglichkeit (Weber 1974). Weber, dem selbstverständlich wie den anderen Forschern dieser Zeit die Überträgerrolle von *Ixodes*-Zecken bestens bekannt war, hatte also das Rätsel logisch gelöst. Allerdings stand der Überprüfung ein Dogma der damaligen Akarologie (Zeckenforschung) im Weg, nämlich, dass Schildzecken keine Borrelien tragen.

Die Lyme-Krankheit und die Entdeckung von Borrelien in Schildzecken

Mitte der 1970er Jahre beobachteten Allen C. Steere und Mitarbeiter in den Ortschaften Lyme, Old Lyme und East Haddam in Connecticut, USA, eine Häufung von Gelenkentzündungen bei Kindern, die nach Zeckenstich und Hauterythem auftraten. Diese neue Arthritis-Form wurde als Lyme-Arthritis bezeichnet (Steere et al. 1977). Im Lauf der folgenden Jahre stellte sich die Vielfalt der Erkrankung heraus, die Haut, Gelenke, Nervensystem, Herz, Augen und andere Organe umfasst. Ein Student aus Skandinavien gab damals den Hinweis, dass das expandierende Erythem dem Erythema chronicum migrans in Europa entspräche (persönl. Mitteilung). Man dachte in den USA jedoch an eine völlig neue klinische Entität und nannte sie Lyme-Krankheit (Steere & Malawista 1979).

Die Entdeckung des Erregers der Lyme-Krankheit erfolgte zufällig Anfang der 1980er Jahre durch Willy Burgdorfer (1982). Bis dahin galt unter den Akarologen (Zeckenforschern) der Grundsatz, dass Schildzecken frei von Borrelien seien. Schließlich wurden mithilfe des von Alan G. Barbour modifizierten Kelly-Kulturmediums (Kelly 1971, Barbour 1984) die Krankheitserreger aus Haut, Blut und Liquor von Patienten mit vermuteter Lyme-Krankheit fast zeitgleich in den USA und in Europa angezüchtet (Ackermann 1983, Benach et al. 1983, Steere et al. 1983, Asbrink 1984, Pfister H. W. et al. 1984). Die ätiologische Einheit von Haut-, Nervensystem-, Gelenks- und Herzerkrankungen

und Erkrankungen anderer Organsysteme schien gegeben.

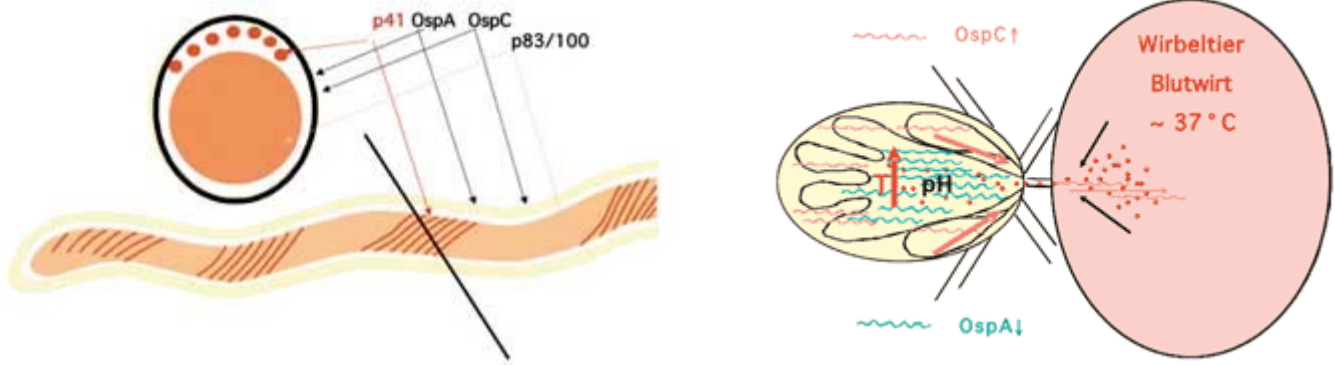
Bald darauf zeigte sich, dass die Erreger der Schildzecken-Borreliose in Europa im Vergleich mit den Erregern in den USA sehr heterogen sind, sich die Krankheitserscheinungen ebenfalls graduell unterscheiden (Stanek et al. 1985, Wilske et al. 1985).

Der *Borrelia burgdorferi sensu lato*-Komplex

Das ursprünglich als Spirochäte der Lyme-Krankheit bezeichnete Bakterium wurde 1984 als neue Borrelienart identifiziert und *Borrelia burgdorferi* genannt (Johnson et al. 1984). Diese Borrelie zeigt dasselbe Aufbauprinzip wie andere Organismen der Spirochäten-Familie. Eine Außenmembran umschließt Endoflagellen und den Protoplasmazyylinder, der von einer Zellmembran umgeben ist. Sieben bis 12 Endoflagellen entspringen jeweils an den Enden des Protoplasmazyinders, winden sich um ihn und enden frei in der Mitte ([Abbildung 3](#)). Im Unterschied zu Gram-negativen Bakterien enthält die Außenmembran von *Borrelia burgdorferi* hauptsächlich Lipoproteine und einen relativ kleinen Anteil an Proteinen mit membranumspannenden Verbindungen. Borrelien besitzen die Eigenschaft, Strukturen ihrer Außenmembran umzugestalten, Antigene zu variieren, um während des Infektionszyklus einerseits die Kompartimente von Vektoren zu durchsetzen und andererseits den Abwehrmechanismen im Wirbeltierwirt zu entgehen. Sehr gut charakterisierte Oberflächenproteine sind die Lipoproteine OspA (outer surface protein), OspB und OspC, wobei diese im periplasmatischen Spalt sozusagen deponiert werden können. Ein Phänomen, das in seinen Details immer besser verstanden wird, ist der Wechsel der Expression von Osps. In der ungesogenen Zecke findet sich OspA, mit dem Borrelien wahrscheinlich an den Epithelzellen des Zecken-Mitteldarms anhaften. Sobald durch eine Blutmahlzeit die Temperatur im Mitteldarm ansteigt und sich das pH ändert, wird die OspA-Expression zugunsten der OspC-Expression unterdrückt ([Abbildung 4](#)). Mit OspC an der Oberfläche können Borrelien den Zeckendarm verlassen, in die Speicheldrüsen und schließlich in den nächsten Wirbeltierwirt gelangen. Diese Beobachtung führte zu einem neuen Impfstoffkonzept, bei dem nach Impfung mit einem OspA-Impfstoff eine ausreichende Konzentration von OspA-Antikörpern im Blut vorhanden sein muss, um bei der Blutmahlzeit einer Zecke die in ihrem Mitteldarm vorhandenen Borrelien abtöten zu können. Mitreguliert werden die Zellvorgänge der Borrelien durch ein besonderes Genom, das aus einem linearen Chromosom mit etwa 900 kbp sowie 21 oder mehr extrachromosomalen Elementen zwischen 56 und 6 kbp, nämlich linearen und zirkulären Plasmiden besteht.

Abbildung 3: Schematischer Längs- und Querschnitt durch eine Borrelie. Die Endoflagellen, welche das p41-Antigen tragen, sind unter der äußeren Zellwand lokalisiert. Dieses „Design“ erlaubt dem Bakterium auch in hochviskösen Medien beweglich zu bleiben.

Abbildung 4: Schematische Darstellung der Blutmahlzeit einer Schildzecke. Das aufgenommene Blut erhöht Temperatur und pH im Mitteldarm der Zecke und führt, vereinfacht gesprochen, zur Expression des Oberflächenproteins C (OspC). Mit OspC erfolgt dann die Ausbreitung der Borrelien in die Speicheldrüsen und in den Blutwirt.



Wir unterscheiden heute neben *Borrelia burgdorferi* sensu stricto zahlreiche weitere so genannte Genospezies, die sich geografisch unterschiedlich verteilen (Tabelle 1). Als humanpathogene Arten gelten *Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii*, sowie das noch nicht verbindlich benannte Borrelien-Isolat A14S.

Tabelle 1: Geografische Verbreitung von *Borrelia burgdorferi* sensu lato-Genospezies und Schildzecken-Vektoren (*I.*= *Ixodes*, *H.*= *Hyalomma*). Die schattierten Felder markieren Krankheitserreger und ihre Überträger (modifiziert nach Masuzawa 2004)

Spezies	Europa West- Russland	Ost- Russland	Nord- Amerika	China	Nepal	Japan
<i>B. afzelii</i>	<i>I. ricinus</i>	<i>I. persulcatus</i>				<i>I. persulcatus</i>
<i>B. burgdorferi</i> sensu stricto	<i>I. ricinus</i>		<i>I. scapularis</i> <i>I. pacificus</i>			
<i>B. garinii</i> (eurasischer Typ)	<i>I. ricinus</i>	<i>I. persulcatus</i>				<i>I. persulcatus</i>
<i>B. garinii</i> (asiatischer Typ)		<i>I. persulcatus</i>				<i>I. persulcatus</i>
a) Isolat A14S	<i>I. ricinus</i>					
<i>B. andersonii</i>			<i>I. dentatus</i>			
b) <i>B. bissettii</i>	<i>I. ricinus?</i>		<i>I. spinipalpis</i> <i>I. pacificus</i>			
<i>B. japonica</i>						<i>I. ovatus</i>
c) <i>B.</i>	<i>I. ricinus</i>					<i>I.</i>

<i>lusitaniae</i>						<i>columnae</i>
<i>B. sinica</i>				<i>I. ovatus</i>		
<i>B. tanukii</i>					<i>I. tanuki</i>	<i>I. tanuki</i>
<i>B. turcica</i>	<i>H. aegyptium</i>					
<i>B. turdi</i>						<i>I. turdus</i>
<i>B. valaisiana</i>	<i>I. ricinus</i>					
<i>B. valaisiana -related</i>				<i>I. granulatus</i>		<i>I. granulatus</i>
a) neue Spezies, der Name <i>B. spielmani</i> wurde vorgeschlagen b) vermutlich auch in Europa verbreitet c) vermutlich Krankheitserreger in Portugal und Nordafrika						

Behandlung der Lyme-Borreliose mit Penicillin

Die Ermittlung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Antibiotika gegenüber Borrelien ist methodisch ein weitaus komplizierteres Unterfangen als die MHK-Bestimmung mit schnell wachsenden Krankheitserregern. Es wurden Mikrosysteme entwickelt, in denen die Bedingungen für das Wachstum der Borrelien konstant gehalten werden konnten. Die MHKs von Penicillin G variierten relativ stark je nach Borrelienart, überschritten jedoch den Empfindlichkeitsbereich nicht (Baradaran-Dilmaghani & Stanek 1996, Hunfeld et al. 2000).

Wesentlich für die Beurteilung der Wirksamkeit sind selbstverständlich die Ergebnisse klinischer Studien. Phenoxymethylpenicillin, Penicillin V (Spitzzy 2000), wurde von Anfang an zur Behandlung des Erythema migrans sehr erfolgreich eingesetzt (Neumann et al. 1987). Ergebnisse einer erst kürzlich veröffentlichten Langzeitbeobachtungs-Studie aus Schweden unterstreichen diese Aussage neuerlich. 708 Patienten mit Erythema migrans als einzige Manifestation der Lyme-Borreliose wurden mit Penicillin V (80%), Doxycyclin (15%) und der Rest mit anderen oralen Antibiotika behandelt. Die Behandlung erwies sich als äußerst wirkungsvoll, 98% komplette Heilung mit Penicillin V. In Schweden wird daher aktuell Phenoxymethylpenicillin zur Behandlung der frühen Lyme-Borreliose empfohlen, sofern keine Zeichen einer disseminierten oder eine Ko-Infektion mit anderen von Zecken übertragbaren Krankheitserregern vorliegt (Bennet et al. 2003).

Zur Behandlung des solitären Erythema migrans und des Borrelien-Lymphozytoms (frühe Lyme-Borreliose) wird empfohlen, die Tagesdosis von Penicillin V auf zwei bis drei Einzelgaben aufzuteilen. Eine Tagesdosis von 25.000 I.E. Phenoxymethylpenicillin pro kg Körpergewicht sollte bei Kindern und Erwachsenen nicht unterschritten werden. Dosierungen bis 6.0 Mega I.E. Phenoxymethylpenicillin pro Tag werden von Erwachsenen komplikationslos vertragen. Die Behandlungsdauer ist oft mit 10 Tagen ausreichend, wird gewöhnlich aber mit 2 Wochen angegeben. Der Effekt einer zweiwöchigen Gabe von Phenoxymethylpenicillin im Vergleich mit anderen Antibiotika zur Behandlung des solitären Erythema migrans bei Kindern und bei Erwachsenen wurde ebenfalls für wirksam befunden (Strle et al. 1992, Arnez et al. 1999, Arnez et

al. 2002). Nach Ergebnissen einer jüngst präsentierten Studie aus Österreich erwies sich die Behandlung des Erythema migrans mit Penicillin V über zwei Wochen bei Erwachsenen als ebenso wirksam wie eine über drei Wochen (Aberer et al. 2005).

Auch das Borrelien-Lymphozytom spricht sehr gut auf eine Behandlung mit Phenoxymethylpenicillin an (Strle et al. 1996).

Patienten mit Neuroborreliose und schwerer Lyme-Karditis werden mit Ceftriaxon oder mit Penicillin G intravenös für 2 - 3 Wochen behandelt. Wolfgang Kristoferitsch aus Wien hatte die seltene Möglichkeit, den Spontanverlauf zahlreicher Patienten mit Bannwarth-Syndrom mit dem von antibiotisch behandelten zu studieren, da er bereits Ende der 1970er Jahre sehr intensiv an der klinischen Symptomatik und an der ursächlichen Klärung dieses variablen Syndroms arbeitete (Kristoferitsch et al. 1983). Während im Spontanverlauf etwa 25 Wochen bis zu einer restitutio ad integrum vergehen, führt die frühe, in den ersten drei Wochen nach Krankheitsbeginn einsetzende Behandlung mit geeigneten Antibiotika zu einer sehr raschen Besserung insbesondere des Schmerzsyndroms (Kristoferitsch et al. 1987, Kristoferitsch 1989).

Falldefinitionen, Indikationen für Laboratoriums-Untersuchungen, Dosierung von und Behandlungsdauer mit Penicillinen sind in einem Seminarartikel zusammengefasst (Stanek & Strle 2003).

Schluss

Penicillin begleitet die Behandlung der Lyme-Borreliose von Anfang an. Die Möglichkeit einer gezielten Behandlung hat bei dieser Infektionskrankheit interessanterweise nicht zu einem Abbruch der Forschungsaktivitäten geführt. Kürzlich vertraute mir Allen C. Steere bei der „10th International Conference on Lyme Borreliosis and Other Tick-Borne Diseases“, die Mitte September 2005 in Wien stattgefunden hat, an, dass er vor 20 Jahren dachte – als ich die erste derartige Konferenz in Wien organisierte – das sei nun der Abschluss der Lyme Disease-Forschung. Denn es war alles geklärt, das klinische Spektrum, die Spirochäten-Ätiologie und die Behandlungsmöglichkeiten. Das Gegenteil war der Fall. Aufgrund der zahlreichen offenen Fragen, die während der Konferenz im Jahr 1985 aufkamen, wurden Mediziner und Wissenschaftler verschiedener Fachrichtungen zu Forschungstaten angeregt. Eine unerwartete Renaissance auf dem Gebiet der Borrelien- und der Schildzeckenforschung brach an, und wird durch die eben abgeschlossene Konferenz weiterhin beflügelt werden. Das sich vergrößernde Europa der EU ermöglicht dazu eine weithin vernetzte Zusammenarbeit. Mit der Hoffnung auf viele gute Jahre setzte ich hier meinen Schlusspunkt.

Literatur:

Aberer E. et al (2005) Comparison of a two- or three-week regimen and a review of treatment of erythema migrans with phenoxymethylpenicillin. Beitrag P191 bei der 10th Int Conference on Lyme borreliosis and othertick-borne diseases; Vienna, 11-15 September 2005.

Ackermann R (1983) Erythema chronicum migrans und durch Zecken übertragene Meningopolyneuritis (Garin-Bujadoux-Bannwarth): Borrelien Infektionen? Dtsch med Wochenschr 108:577-580.

Afzelius A (1910) Verhandlungen der dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm, 28 Oct 1909. Arch Dermatol Syph 101:404.

- Arnez M et al (1999) Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. *Wien Klin Wochenschr* 111:916-922.
- Arnez M et al (2002) Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. *Wien Klin Wochenschr* 114:498-504.
- Asbrink E et al (1984) The spirochetal etiology of erythema chronicum migrans Afzelius. *Acta Derm Venereol* 64:291-295.
- Asbrink E et al (1984) The spirochetal etiology of acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer. *Acta Derm Venereol* 64:506-512
- Bärfverstedt B (1943) Über Lymphadenosis benigna cutis. *Acta Derm Venereol (Stockh) (Suppl)* 24:1-202.
- Balban W (1910) Erythema annulare entstanden durch Insektenstiche. *Arch Dermatol Syph* 105:423-430.
- Bammer H, Schenk K (1965) Meningo-Myelo-Radikulitis nach Zeckenbiss mit Erythem. *Dtsch Z Nervenheilkd* 187:25-34.
- Bannwarth A (1941) Chronische lymphocytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und „Rheumatismus“. *Arch Psychiatr Nervenkr* 113:284-376.
- Bannwarth A (1944) Zur Klinik und Pathogenese der „chronischen lymphocytären Meningitis“. *Arch Psychiatr Nervenkr* 117:161-185.
- Baradaran-Dilmaghani R, Stanek G (1996) *In vitro* susceptibility of thirty Borrelia strains from various sources against eight antimicrobial chemotherapeutics. *Infection* 24:60-63.
- Barbour AG (1984) Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes. *Yale J Biol Med* 57:521-525
- Benach JL et al (1983) Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. *N Engl J Med* 308:740-742.
- Bennet L et al (2003) Clinical outcome of erythema migrans after treatment with phenoxymethyl penicillin. *Scand J Infect Dis* 35:129-131.
- Bianchi GE (1950) Die Penicillinbehandlung der Lymphocytome. *Dermatologica* 100:270-273.
- Biberstein H (1923) Lymphozytome. *Zentralbl Hautkr* 6:70-71.
- Binder E et al (1955) Experimentelle Übertragung des Erythema chronicum migrans von Mensch zu Mensch. *Hautarzt* 6:494-496.
- Brunner N (1951) Zur Penicillinbehandlung bei Sklerodermie und Akrodermatitis atrophicans Herxheimer. *Hautarzt* 2:545-547.
- Buchwald A (1883) Ein Fall von diffuser idiopathischer Haut-Atrophie. *Arch Dermatol Syph* 10:553-556.
- Burckhardt JL (1911) Zur Frage der Follikel- und Keimzentrenbildung in der Haut. *Frankf Z Pathol* 6:352-359.
- Burgdorfer W et al (1982) Lyme disease – A tick-borne spirochetosis? *Science* 216:1317-1319.
- Danda J (1963) Die Weltfrequenz der Akrodermatitis chronica atrophicans. *Hautarzt* 14:337-340.
- Ehrmann S, Falkenstein F (1925) Über Dermatitis atrophicans und ihre pseudo-sklero-dermatischen Formen. *Arch Dermatol Syph* 149:142-175.
- Garin C, Bujadoux R (1922) Paralysie par lestiques. *J Med Lyon* 71 :765-767.
- Götz H, Ludwig E (1951) Die Behandlung der Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer mit Penicillin. *Hautarzt* 2:6-14.
- Götz H (1954/1955) Die Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer als Infektionskrankheit. *Hautarzt* 5:491-504, 6:249-252.
- Hellerström S (1930) Erythema chronicum migrans Afzelii. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 11:315-321.
- Herxheimer K, Hartmann K (1902) Über Acrodermatitis chronica atrophicans. *Arch Dermatol Syph* 61:255-300.
- Herxheimer K, Schmidt W (1910) Über „strangförmige Neubildungen bei Acrodermatitis chronica atrophicans“. *Arch*

Dermatol Syph 105:145-168.

Hollström E (1951) Successful treatment of erythema migrans Afzelius. Acta Derm Venereol (Stockh) 31:235-243.

Hopf HC (1966) Acrodermatitis chronica atrophicans (Herxheimer) und Nervensystem. (Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie, Vol 114) Springer, Berlin Heidelberg New York.

Hörstrup P, Ackermann R (1973) Durch Zecken übertragene Meningopolyneuritis (Garin-Bujadoux, Bannwarth). Fortschr Neurol Psychiatr 41:583-606.

Hunfeld KP et al (2000) New colorimetric microdilution method for *in vitro* susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi* against antimicrobial substances. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 19:27-32.

Johnson R et al (1984) *Borrelia burgdorferi* sp. nov.: etiologic agent of Lyme disease. Int J Syst Bacteriol 34:496-497.

Jessner M (1921) Zur Kenntnis der Acrodermatitis chronica atrophicans. Arch Dermatol Syph 134:478-487.

Jessner M, Loewenstamm A (1924) Bericht über 66 Fälle von Acrodermatitis chronica atrophicans. Dermatol Wochenschr 79:1169-1177.

Kelly R (1971) Cultivation of *Borrelia hermsi*. Science 173:443-444.

Kristoferitsch W et al (1983) Meningopolyneuritis (Garin-Bujadoux, Bannwarth). Clinical aspects and laboratory findings. Nervenarzt 12:640-646.

Kristoferitsch W et al (1987) High-dose penicillin therapy in meningopolyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth. Clinical and cerebro-spinal fluid data. Zentralbl Bakteriolog Mikrobiol Hyg 263:357-364.

Kristoferitsch W (1989) Neuropathien bei Lyme-Borreliose. Springer, Wien New York.

Lipschütz B (1913) Über eine seltene Erythemform (Erythema chronicum migrans). Arch Dermatol Syph 118:349-356.

Lipschütz B (1923) Weiterer Beitrag zur Kenntnis des Erythema chronicum migrans. Arch Dermatol Syph 143:365-374.

Masuzawa T (2004) Terrestrial distribution of the Lyme borreliosis agent *Borrelia burgdorferi sensu lato* in East Asia. Jpn J Infect Dis 57:229-235.

Neumann R et al (1987): Treatment and course of erythema chronicum migrans. Zentralbl Bakteriolog Mikrobiol Hyg A 263:372-376.

Pfister HW et al (1984) The spirochetal etiology of lymphocytic meningo radiculitis of Bannwarth (Bannwarth's syndrome). J Neurol 231:141-144.

Schaltenbrand G (1967) Durch Arthropoden übertragene Erkrankungen der Haut und des Nervensystems. Verhandl Dtsch Ges Inn Med 72:975-1006.

Sonck CE (1965) Erythema chronicum migrans with multiple lesions. Acta Derm Venereol (Stockh) 45:34-36.

Spitzky KH (2000) Die Geschichte des ersten säurestabilen Oralpenicillins (Penicillin V). Antibiotika Monitor tom. XVI, 4:17-20.

Stadelman R (1934) Ein Beitrag zum Krankheitsbild des Erythema chronicum migrans Lipschütz. Dissertation Universität Marburg.

Stanek G et al (1985) Differences between Lyme disease and European arthropod-borne *Borrelia* infections. Lancet 1(8425):401.

Stanek G, Strle F (2003) Lyme borreliosis. Lancet 362:1639-1647.

Steere AC et al (1977) Lyme arthritis. An epidemic of oligo articular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. Arthritis Rheum 20:7-17.

Steere AC, Malawista SE (1979) Cases of Lyme disease in the United States: locations correlated with distribution of *Ixodes dammini*. Ann Int Med 91:730-733.

Steere AC et al (1983) The spirochetal etiology of Lyme disease. N Engl J Med 308:733-740.

Strle F et al (1996) Treatment of borrelial lymphocytoma. Infection 24:80-84.

Strle F et al (1992) Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and

phenoxymethylpenicillin. J Antimicrob Chemother 30:543-550.

Thyresson N (1949) The penicillin treatment of acrodermatitis chronica atrophicans (Herxheimer). Acta Derm Venereol (Stockh) 29:572-621.

Weber K (1974) Erythema-chronicum-migrans-Meningitis – eine bakterielle Infektionskrankheit? Munch Med Wochenschr 116:1993-1998.

Weber K et al (1985) Das Lymphozytom – eine Borreliose? Z Hautkr 69:1585-1598.

Wilske et al (1985) Antigenic heterogeneity of European Borrelia burgdorferi strains isolated from patients and ticks. Lancet 1(8437):1099.

Anschrift des Verfassers:

Univ. Prof. Dr. med. Gerold Stanek
Klinisches Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie
Abteilung Infektionsimmunologie, Medizinische Universität Wien
A-1095 Wien, Kinderspitalgasse 15
Email gerold.stanek@meduniwien.ac.at

[zurück zum Inhalt](#)

Mikrodialyse – Eine Revolution auf dem Gebiet der Pharmakologie

C. Thallinger 1, C. Joukhadar 1,2

1 Univ.-Klinik für Klinische Pharmakologie, Abteilung für Klinische Pharmakokinetik, Medizinische Universität Wien

(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. M. Müller)

2 Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, Medizinische Universität Wien
(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)



- [Schlüsselwörter](#)
 - [Zusammenfassung](#)
 - [Key-words](#)
 - [Summary](#)
 - [Einleitung](#)
 - [Mikrodialysetechnik](#)
 - [Klinische Anwendung](#)
 - [Literatur](#)
-

Schlüsselwörter

Mikrodialyse, Antiinfektiva, Wirkort, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

Zusammenfassung

Die Mikrodialysetechnik ist eine semiinvasive Methode zur Substratanalyse der interstitiellen Flüssigkeit aus definierten Geweben (Herzmuskel, Gehirn, Lunge, Fettgewebe, Muskel etc.). Herkömmliche Methoden wie z.B. die Biopsie, das Sammeln der Endothelial Lining Fluid oder die Skin Blister-Methode erlauben punktuelle Messungen zu definierten Zeitpunkten und bedürfen einer wesentlich größeren Studienpopulation, um ähnlich verwertbare und aussagekräftige Konzentrations-Zeit-Profile zu generieren.

Die gängige Methode der Erhebung des Plasma-Konzentrations-Profiles hat sich als unzureichend erwiesen, da das Plasmakompartiment in den seltensten Fällen das Zielkompartiment für pharmakologische aktive Substanzen repräsentiert. Für einen Großteil von antimikrobiell wirksamen Substanzen ist das Zielkompartiment die interstitielle Flüssigkeit.

Die Mikrodialysetechnik ist zu einem wertvollen Instrument in der Entwicklung von Pharmaka geworden. Mittels dieser Technik ist es möglich, für verschiedenste exogene Substanzen wie z.B. antimikrobielle, zytotoxische sowie transdermal applizierte Substanzen, aber auch für endogene Botenstoffe wie Neurotransmitter, Hormone und Zytokine ein konklusives Konzentrations-Zeit-Profil zu beschreiben. Im Bereich der Medikamentenzulassung und der damit voraus gehenden präklinischen und klinischen Testung eines Arzneimittels generiert die Mikrodialyse einzigartige und klinisch höchst relevante pharmakokinetische Daten vom Wirkort.

Der kombinierte Einsatz der Mikrodialyse mit bildgebenden Verfahren, wie der Computertomographie (CT) oder der Single Photonen Emission Tomographie (SPECT) erlaubt eine nahezu vollständige Exploration des pharmakokinetischen Profils der zu analysierenden Substanz.

Key-words

Microdialysis, antiinfectives, target site, pharmacokinetic, pharmacodynamic

Summary

Microdialysis is a probe-based sampling method which allows for the measurement of drug concentration profiles in selected soft tissues. The advantage of *in vivo* microdialysis over traditional methods relates to its ability to continuously sample the unbound drug fraction in the interstitial space fluid. This is of particular importance, because the ISF may be regarded as the actual target compartment for many drugs, e.g. antimicrobial agents or other drugs mediating their action by surface receptors. In contrast, plasma concentrations are increasingly recognized to inadequately predict tissue concentrations and therapeutic success in many patient populations. Thus, the minimally invasive microdialysis technique may be regarded as a revolutionary method in the field of clinical pharmacology.

Einleitung

Die ideale antimikrobielle Therapie ist gegeben, wenn die Konzentration eines Antiinfektivums am Zielort maximiert ist, hingegen die Konzentration in anderen Kompartimenten des Organismus möglichst niedrig gehalten wird. Das sichert einen therapeutischen Erfolg bei gleichzeitiger Minimierung potenzieller Nebenwirkungen.

Diesem Optimum steht allerdings die Tatsache entgegen, dass systemisch verabreichte Substanzen sich nach einer gewissen Äquilibrierungsphase in verschiedenen Kompartimenten unterschiedlich stark anreichern.

Eine genaue Vorhersage, wie hoch Substanzkonzentrationen in einzelnen Geweben sein werden, ist bis dato nur eingeschränkt möglich. Die Messung der Konzentration des Antiinfektivums am Wirkort, dieser entspricht zumeist dem Extrazellularraum des Weichteilgewebes, mittels der Mikrodialysetechnik lässt eine Abschätzung der zu erwartenden therapeutischen Effizienz mit gewissen Einschränkungen zu.

In den letzten 25 bis 30 Jahren hat sich die Mikrodialysetechnik bei oben erwähnten Fragestellungen als eine wertvolle Methode etabliert und ermöglicht eine Bestimmung des Konzentrations-Zeit-Profiles endogener und exogener Substanzen in der interstitiellen Flüssigkeit (Extrazellularraum) in beinahe allen Geweben und Organen des menschlichen Körpers inklusive Tumorgewebe.

Mikrodialysetechnik

Allgemeine Aspekte

Die Mikrodialysetechnik wurde 1972 durch Del Gado in die präklinische Testung eingeführt. Bis zum Jahr 1978 wurden Mikrodialyse-Studien ausschließlich an Tieren durchgeführt und man begnügte sich mit der Beschreibung eines relativen Konzentrationsunterschiedes bezogen zum Ausgangswert. Durch die Ausweitung der zur Prüfung gelangenden pharmazeutischen Substanzen wurde allerdings die Notwendigkeit der Beschreibung von absoluten Konzentrationen immer deutlicher. Das erforderte nun Verfahren, die es erlaubten aus rein deskriptiven

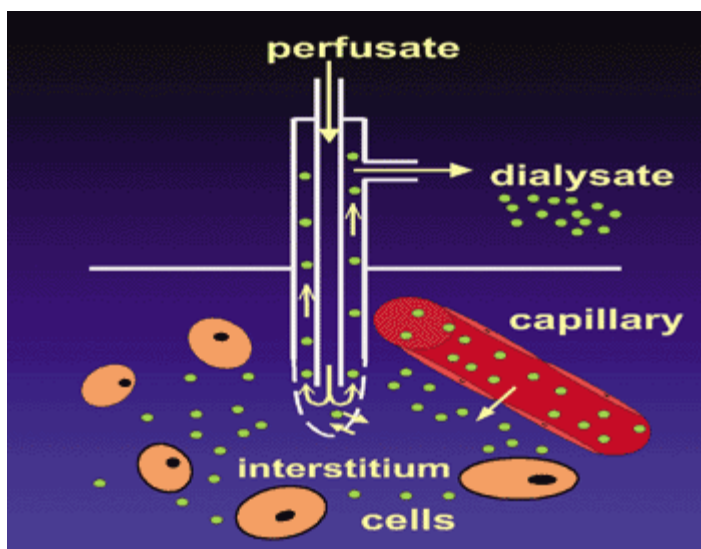
Konzentrationsänderungen (gegenüber dem Ausgangswert) Methoden und Kalibrationsverfahren zu entwickeln, die eine Kalkulation der absoluten Konzentration im Zielkompartiment ermöglichen. Unter den verschiedenen Kalibrationsverfahren hat sich die „Retrodialysemethode“ als eine hocheffektive und zeitsparende Kalibrationsmethode hervorgetan.

Experimentelle Notwendigkeiten

Die klassische Mikrodialysesonde ([Abbildung 1](#)), welche in klinischen Studien Verwendung findet, ist vom sog. „konzentrischen Typ“. Dieser Sondentyp hat meist einen Stahlschaft, seltener ist dieser aus Kunststoff, welcher dann eine maximale Flexibilität erlaubt und vorzugsweise in bewegliche Zielstrukturen wie z.B. Skelettmuskeln eingesetzt wird. Flexible Mikrodialysesonden werden zumeist bei nicht hospitalisierten Patienten oder bei gesunden Probanden, beispielsweise zur Bestimmung des Glukosemetabolismus während körperlicher Belastungen, verwendet.

Der Aufbau einer Mikrodialysesonde besteht vereinfacht aus zwei konzentrischen ineinander gesteckten Kanülen, wobei eine dünnere innere über das Ende einer äußeren dickeren hinausreicht. An der Spitze der Sonde befindet sich eine semipermeable Membran, welche mit dem Ende der äußeren dickeren Kanüle verschweißt ist. Die innere Kanüle wird mit einer Präzisionspumpe verbunden, welche konstant eine physiologische Lösung als Trägermedium fördert. Die gewählte Flussrate hängt in erster Linie von der gewünschten Zeitauflösung des jeweiligen Experiments und zweitens von der Sensitivität des gewählten analytischen Assays ab. Die Spülflüssigkeit gelangt bis zum proximalen Ende der inneren Kanüle und nimmt Substanzen, welche via Diffusion/Filtration die semipermeable Membran vom Extrazellarraum Richtung innerer Kanüle passieren, auf. Die mit der zu analysierenden Substanz angereicherte Spülflüssigkeit fließt über den abführenden Schenkel (äußere Kanüle) der Sonde in einen Sammelbehälter und wird als Dialysat bezeichnet. Der Arzneistoff- oder Substrattransport durch die semipermeable Membran ist nicht vollständig, und für die quantitative Bestimmung müssen die Sonden kalibriert werden.

Abbildung 1: Schematischer Aufbau einer Mikrodialysesonde: An der Spitze der Sonde ist eine semipermeable Membran, die mit dem Ende der äußeren Sondenkanüle verschweißt ist. Die innere Sondenkanüle wird mit einer Präzisionspumpe verbunden, welche ein Trägermedium (Perfusat) konstant fördert. Das Perfusat nimmt Substanzen, welche via Diffusion/Filtration die semipermeable Membran aus dem Interstitium passieren, auf. Die mit der zu analysierenden Substanz angereicherte Spülflüssigkeit (Dialysat) fließt über den abführenden Schenkel ab.



Kalibration der Mikrodialysesonde

Zur Analyse der Pharmakokinetik und des Verteilungsmusters von exogenen und endogenen

Substanzen ist die sog. „Reversedialyse“ oder auch „Retrodialyse“ das Kalibrationsverfahren der Wahl. Die intraindividuelle Variabilität (Koeffizient der Variation) in Mikrodialyseexperimenten ist relativ niedrig und liegt etwa bei 10 - 20%.

Gewebetrauma

Unabhängig von der Art der Mikrodialyse-sonde, die meist unter Zuhilfenahme einer Führungskanüle gesetzt wird, kommt es zu einem Gewebetrauma ([Abbildung 2](#)), welches die Ergebnisse des Experiments beeinflussen könnte. Nach einer Dauer von einer, maximal zwei Stunden nach Sondenimplantation kann dieses Gewebetrauma jedoch als irrelevant betrachtet werden, wie Publikationen unter Verwendung folgender Parameter z.B. Thromboxan B2, Adenosin-Triphosphat, Kalium, Glukose, Laktat oder auch Laktat/Pyruvat Verhältnis untermauern.

Abbildung 2: Mikrodialyse-sonde *in situ*: Mikrodialyseexperiment an einer Ratte bei eröffnetem Thorax und liegender Sonde in der Lunge



Limitationen

Eine der wesentlichsten Limitationen der Mikrodialysetechnik ist die Tatsache, dass eine hydrophile oder wässrige Spülflüssigkeit (physiologische Ringerlösung oder Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung) verwendet wird, wodurch ausschließlich wasserlösliche Substanzen transportiert werden können. Versuche, lipidhaltige oder lipophile Spülflüssigkeiten zu benutzen, um eben lipophile Substanzen z.B. Östrogene oder Nikotin einer Analyse zuführen zu können, waren bisher nur eingeschränkt erfolgreich.

Ein weiteres Problem beim Nachweis lipophiler Substanzen in hydrophiler Spülflüssigkeit liegt in der ausgesprochen seltenen Substratanreicherung der Spülflüssigkeit. Deshalb ist die Koppelung der Mikrodialysetechnik an eine sensitive chemische Analytik gefordert, da neben geringsten Konzentrationen nur kleinste Volumina (etwa 30 µl) zur Verfügung stehen.

Klinische Anwendung

Antiinfektive Forschung

Einer der bedeutendsten Eckpfeiler in der antiinfektiösen Therapie ist die Kenntnis der Penetration des Antibiostoffes in das infizierte Zielgewebe. Zur Erlangung dieser Erkenntnis sind geeignete und verlässliche Methoden zur Erhebung der Arzneistoffkonzentration am Ziel- bzw. Wirkort zwingend erforderlich. Alternative Methoden zur Bestimmung der Wirkortkonzentration wie z.B. die Skin-Blister-Methode, die Biopsie oder auch der Gewebeskäfig, die Epithelial Lining Fluid sowie die Messung von Antibiotikakonzentrationen in Fibrinklots werden häufig eingesetzt, doch sind sie

invasiv und somit nur in speziellen Patientenpopulationen zugänglich.

Eine häufig festgestellte Diskrepanz zwischen Biopsiedaten und Mikrodialysedaten lässt sich damit erklären, dass Mikrodialysatkonzentrationen Konzentrationen der interstitiellen Flüssigkeit widerspiegeln, während Biopsiedaten Konzentrationen aus verschiedenen Kompartimenten (intravaskulär, intrazellulär und interstitiell) repräsentieren. Substanzen, welche sich vorzugsweise extrazellulär anreichern, wie z.B. Betalaktam-Antibiotika, werden folglich bei einer Biopsie durch Vermischung mit weiteren „antibiotikafreien Kompartimenten“ verdünnt.

Fußend auf der klinisch höchst relevanten Bedeutung der Zielortkonzentration, fordern regulative Behörden vor Zulassung antiinfektiver Substanzen den Nachweis von pharmakokinetischen Daten am Wirkort. Die Mikrodialysetechnik erlaubt die Bestimmung der ungebundenen mikrobiologisch aktiven Fraktion einer Substanz am Wirkort und stellt eine besonders attraktive Methode zur Bestimmung des Konzentrations-Zeit-Profiles von antiinfektiven Substanzen im Zielgewebe dar. Dies wurde auch von regulativen Behörden wie der USA Food and Drug Administration (FDA) und dem europäischen Pendant European Committee for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) bestätigt.

Die *In vivo*-Mikrodialyse ist für die Bestimmung von Antibiotikakonzentrationen wie z.B. von Fosfomycin, Aminoglykoside, Fluorchinolone, Betalaktame, Makrolide, Ketolide, Rifampicin, Oxazolidinone, Carbapeneme und Glykopeptide im Gewebe etabliert. Weiters kann die Mikrodialysetechnik auch zur Beantwortung diffizilerer Fragestellungen wie z.B. der Auswirkungen einer Sepsis, eines intensivmedizinischen Aufenthaltes, eines Schädel-Hirn-Traumas, eines Diabetes mellitus, einer Adipositas etc. auf die Gewebspenetration von Antiinfektiva eingesetzt werden. Ebenso wurde der Einfluss einer Angioplastie und der damit verbundenen hämodynamischen Rekonstitution auf die Gewebepenetration von Antiinfektiva analysiert.

Relevante Studien haben gezeigt, dass es zu einer vollständigen Plasma-Gewebe-Äquibrierung von antiinfektiven Substanzen bei gesunden Probanden kommt; davon abzugrenzen sind Patienten, bei welchen nicht zwingend von einer vollständigen Äquibrierung ausgegangen werden darf ([Abbildung 3](#)). Obwohl das Phänomen der inkompletten Plasma-zu-Gewebe-Verteilung für einzelne Organe bekannt ist, z.B. Blut-Hirn-Schranke, Prostata, Auge, Lunge und Plazenta, so war es doch überraschend, dass es bei unterschiedlichen Patientenkollektiven zu einer verzögerten und inkompletten Plasma-Gewebe-Äquibrierung im Skelettmuskel oder auch im subkutanen Fettgewebe kommen kann.

Diese Ergebnisse generierten die Hypothese der Existenz spezieller Strukturen und Mechanismen, die die Penetration oder den transendothelialen Transfer eines Antiinfektivums in das Interstitium deutlich verzögern können. Die Entwicklung von Barrieren wie z.B. einer fibrösen Kapsel oder eines perifokalen Ödems im Zuge eines chronischen oder akuten Entzündungsprozesses oder die Veränderungen des Blutflusses bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit können hier mögliche Erklärungsversuche darstellen. Weitere auf die Gewebepenetration Einfluss nehmende Faktoren sind die Plasmaproteinbindung, die kapillare Dichte, die kapillare Permeabilität, der pH-Wert im Entzündungsareal und der transkapillare onkotische und osmotische Druckgradient – Faktoren, die bei kranken Patienten sehr oft von der physiologischen Norm abweichen.

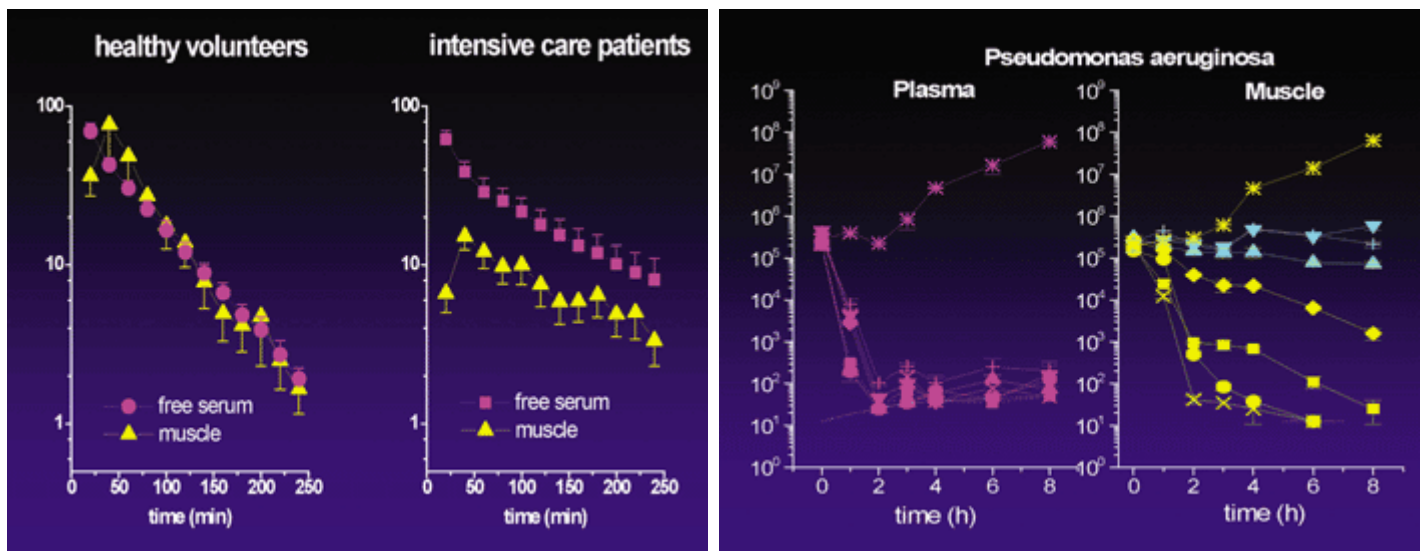
Eine weitere Beobachtung aus diesen Studien ist die Variabilität der Penetration eines Antiinfektivums, welche in Patienten wesentlich größer ist als in einem gesunden Vergleichskollektiv. Diese Erkenntnis lässt eine inkomplette Gewebe-Plasma-Äquibrierung erahnen, ein Faktum, das wesentlich den Krankheitsverlauf beeinflusst. In diesem Zusammenhang sei auch auf die Entwicklung von Resistenzen verwiesen, welche häufig bei Konzentrationen unter der minimalen

Hemmkonzentration eines Pathogens beobachtet werden.

Basierend auf diesen Ergebnissen müssen Dosierungsempfehlungen vor allem bei schwer und kritisch kranken Patienten reevaluiert werden. Ebenso steht die Frage der individuellen Dosisanpassung zur Diskussion, welche jedem Patienten ein suffizientes Antibiotika-Konzentrations-Zeit-Profil am Wirkort garantieren sollte.

Abbildung 3: zeigt eine nahezu vollständige Serum-Muskel-Äquibrierung von Piperacillin in gesunden Probanden (linkes Diagramm); davon abzugrenzen sind intensivpflichtige Patienten (rechtes Diagramm), wo es zu unvollständiger Serum-Muskel-Äquibrierung kommt. Die Konzentrationen im Muskelgewebe sind etwa viermal geringer als im Serum.

Abbildung 4: *In vivo*-PK-*In vitro*-PD-Simulation: Eradikations-Zeit-Diagramme für *Pseudomonas aeruginosa* (minimale Hemmkonzentration = 2 µg/ml für Levofloxacin) in Intensivpatienten. Die simulierten Levofloxacin-Konzentrationen basieren auf individuellen Konzentrations-Zeit-Profilen in Muskelgewebe und Serum. Ordinate: Bakterienwachstum in Koloniebildenden Einheiten pro Milliliter (CFU/mL); Abszisse: Zeitverlauf in Stunden (h).



Mikrodialyse und pharmakokinetische (PK)-pharmakodynamische (PD) Modelle

PK-PD-Modelle ermöglichen die Beschreibung und Analyse pharmakokinetischer wie auch pharmakodynamischer Ereignisse und tragen substantiell zum Verständnis und Fortschritt der Wirkungsoptimierung eines Arzneimittels bei. PK-PD-Modelle hatten in der Vergangenheit große Euphorie ausgelöst und wurden zur Abschätzung der antimikrobiellen Effizienz eines Antiinfektivums genutzt, auf der basierend man wiederum Dosierungsempfehlungen erstellte ([Abbildung 4](#)).

Das Prinzip der PK-PD-Modelle basiert auf folgender Vorgangsweise: Bakterien werden *in vitro* einem dynamischen Konzentrations-Zeit-Profil ausgesetzt, welches *in vivo* im Interstitium des Zielorgans mittels Mikrodialyse bestimmt wurde. Man erhält dadurch bakterielle Wachstumshemmkurven und kann aus diesen Ergebnissen die erwartete Wachstumshemmung berechnen. Mittels computerunterstützter Kalkulation ist es möglich, das bakterielle Wachstum bzw. die Wachstumshemmung über die Zeit nach Einzelgabe bzw. nach wiederholter Gabe zu simulieren und präzise vorherzusagen.

Bildgebende nicht invasive Verfahren

Das Single-Photonen-Emissionstomogramm (SPECT), das Positronen-Emissionstomogramm (PET), die Magnetresonanztomographie (MRT) sowie die Magnetresonanztomographie (MRS) wurden ursächlich für klinisch diagnostische Verfahren konzipiert. Durch technische und

radiochemische Fortschritte ist es gelungen, das Einsatzgebiet dieser Methoden im Hinblick auf pharmakokinetische Fragestellungen auszudehnen.

Eine sich zu vergegenwärtigende Limitation dieser nicht invasiven, bildgebenden Verfahren ist die Tatsache, dass die zu analysierende Substanz für einige dieser Methoden radioaktiv markiert werden muss. Weiters gilt es zu berücksichtigen, dass nicht zwischen der Muttersubstanz bzw. einem Metaboliten derselben diskriminiert werden kann. Nachteil dieser Methoden ist weiters, dass eine exakte Aufschlüsselung des Konzentrations-Zeit-Profiles in einzelne Kompartimente nicht möglich ist, da lediglich die Analyse einer „region of interest“ durchgeführt werden kann.

Die Bestimmung der interstitiellen Arzneimittelkonzentration mittels Mikrodialyse und die Ermittlung der Gesamtgewebekonzentration in definierten Regionen durch bildgebende Verfahren wird in Zukunft eine profunde Kalkulation der intrazellulären Arzneimittelkonzentration erlauben. Nicht eine einzelne Methode, sondern die Kombination mehrerer Verfahren und Techniken, wie der kombinierte Einsatz von Mikrodialyse und bildgebenden Verfahren, lässt Antworten auf bisher offene Fragen der Pharmakokinetik erwarten.

Schlussfolgerungen und Perspektiven

Die Mikrodialysetechnik ist in der Forschung ein fixer methodischer Bestandteil geworden, deren Ergebnisse von unschätzbarem Wert für jeden Pharmakologen, aber auch für jeden klinisch tätigen Arzt sind. Mikrodialyseergebnisse und der daraus abgeleitete Wissensgewinn wurden in den klinischen Alltag transferiert und integriert und haben ein Umdenken sowohl in der Wahl als auch Dosierung des appropriatesten Antiinfektivums bewirkt.

Die Analyse der durch Mikrodialyse und computerunterstützte PK-PD-Modelle generierten Daten hat substanziell zum Verständnis der tatsächlichen Konzentration eines Antiinfektivums am Wirkort und der daraus erzielten antimikrobiellen Effizienz geführt. Vor allem in der pharmazeutischen Industrie im Rahmen der präklinischen und klinischen Prüfung eines Arzneistoffes ist man sich der Attraktivität derartiger Modelle bewusst und räumt Ergebnissen, welche durch die Nutzung von PK-PD-Modellen generiert werden, höchste Priorität und klinische Relevanz ein. Große Erwartungen liegen in der Kombination der Mikrodialyse mit bildgebenden Verfahren; ein methodischer Synergismus, der, obwohl noch in den Kinderschuhen steckend, auf revolutionären Informationsgewinn hoffen lässt.

Literatur:

beim Verfasser

Korrespondierender Autor:

Univ.-Prof. Dr. Christian Joukhadar
Univ.-Klinik für Klin. Pharmakologie,
Abt. für Klin. Pharmakokinetik
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
E-Mail: christian.joukhadar@meduniwien.ac.at

[zurück zum Inhalt](#)

Wirksamkeit von Fosfomycin in Kombination mit β -Laktam-Antibiotika gegenüber *Staphylococcus aureus*

A. Georgopoulos
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, Medizinische
Universität Wien
(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)



- [Schlüsselwörter](#)
 - [Zusammenfassung](#)
 - [Key-words](#)
 - [Summary](#)
 - [Einleitung](#)
 - [Material und Methoden](#)
 - [Ergebnisse und Diskussion](#)
-

Schlüsselwörter

Fosfomycin, β -Laktame, Kombinationstherapie

Zusammenfassung

Schwere Staphylokokken-Infektionen, insbesondere Infektionen, die durch Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Erreger hervorgerufen werden, werden oft mit einer Kombination von Antibiotika behandelt. So kann auch durch die Anwendung von zwei Antibiotika gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung gesenkt werden. Durch die Kombination zweier Antibiotika versuchen wir eine Potenzierung der Wirkung im Sinne eines Synergismus der Einzelantibiotika zu erreichen.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde Fosfomycin in Kombination mit β -Laktam-Antibiotika auf ihre potenzierende Wirkung gegenüber einer großen Anzahl von *Staphylococcus aureus*-Erreger evaluiert. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Fosfomycin in Kombination mit β -Laktam-Antibiotika eine interessante Therapieoption von schweren Staphylokokkeninfektionen im Spital darstellen könnte. Über die klinische Relevanz dieser Daten kann eine Entscheidung erst in der Klinik, beim Patienten getroffen werden, wenn dieser Antibiotikakombination mehr Beachtung geschenkt wird.

Key-words:

Fosfomycin, β -lactams, combination therapy

Summary

Severe staphylococcal infections, especially infections caused by the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pathogens are very often treated using a combination of antibiotics. This method of applying simultaneously 2 antibiotics reduces a possible development of resistance. Due to the fact that two antibiotics are combined we try to potentiate the effect (synergism) of a single antibiotic application. The potentiating effect of the simultaneous application of Fosfomycin and β -lactam-antibiotics against a large number of *Staphylococcus aureus* strains could be evaluated in the present study. It could be shown that the combination of Fosfomycin and β -lactam-antibiotics represents an interesting therapy option in case of severe staphylococcal infections in hospital settings.

The clinical relevancy of these dates depends on the future use of this combination therapy in daily clinical practice.

Einleitung

Die Häufigkeit von Infektionen durch Gram-positive Keime hat in den letzten Jahren weltweit stark zugenommen. Erreger wie Methicillin-resistente Staphylokokken, Penicillin-resistente Pneumokokken oder Vancomycin-resistente Enterokokken sind unter den häufigsten Verursachern von nosokomialen Infektionen. Bei derartigen Infektionen steigt nicht nur die Morbidität und Mortalität, es fallen auch durch einen längeren Spitalsaufenthalt höhere Kosten an. Eine gezielte Kombinationstherapie könnte nicht nur zu einer Verkürzung der Behandlungsdauer und somit auch zu einer Kostensenkung führen, sondern die Wirkung eines Antibiotikums gegenüber den pathogenen Erregern verbessern.

In dieser Studie wurden klinische Isolate aus verschiedenen Staphylokokken-Infektionen von Spitalspatienten verwendet und *in vitro* in Kombination mit verschiedenen Antibiotika getestet.

Material und Methoden

Bakterienstämme: Es wurden insgesamt 104 Stämme – 91 Methicillin-empfindliche und 13 Methicillin-resistente-Staphylokokken (*Staphylococcus aureus*), die von Patienten aus dem AKH-Wien isoliert wurden, gesammelt. Alle klinischen Isolate wurden nach standardisierten Labormethoden kultiviert und identifiziert und bis zur Testung bei -196°C aufbewahrt.

Antibiotika: Für die Kombinationsprüfung wurden Fosfomycin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cefuroxim und Imipenem verwendet. Die Antibiotika wurden nach Vorschrift des Herstellers im Aqua dest. als Standardkonzentration von 1.000 mg/ml gelöst und im flüssigen Stickstoff aufbewahrt. Aufgetaute Antibiotika wurden am selben Tag verwendet.

Medien: Alle Untersuchungen wurden mit Mueller-Hinton-Bouillon plus 25 mg/l Glucose-6-Phosphat als Wachstumsmedium durchgeführt. Zur Kultivierung der Bakterien wurden Columbia-Agarplatten mit 5% Hammelblut verwendet.

Herstellung des Inoculums: Die Bakterien wurden auf Blutagarplatten ausgestrichen und über Nacht bei 37°C inkubiert und am nächsten Tag mit Mueller-Hinton-Bouillon suspendiert, um nach McFarland eine Dichte von 0,5 zu erreichen. Dieses Inoculum, 1 bis 3×10^5 CFU/ml entsprechend, wurde neulich zehnfach verdünnt, damit das endgültige Inoculum 1 bis 3×10^5 CFU/ml ergibt.

Kombinationsprüfung: Die Effektivität eines einzelnen Antibiotikums wird gewöhnlich an der geringsten Dosis, die kein Bakterienwachstum mehr zulässt (MHK: minimale Hemmkonzentration), gemessen. Als Arbeitsmethode wurde die Checkerboard-Technik angewendet, bei der zwei Antibiotika miteinander kombiniert werden und das Ergebnis immer zwischen Synergismus und Antagonismus liegt. Bei Checkerboard, der am meisten verwendeten Methode, werden die unterschiedlichen Konzentrationen der beiden Antibiotika auf Mikrotiterplatten aufgebracht. Verdünnungsreihen von Antibiotikum A entlang der x-Achse und Verdünnungsreihen von Antibiotikum B entlang der y-Achse der

Platte werden angesetzt. Nach der Inkubationszeit werden die einzelnen Proben auf Wachstum bzw. Trübung überprüft. Für die Kombinationstestung sind vier verschiedene Werte von Bedeutung, nämlich MHK von Antibiotikum A allein, Antibiotikum B allein, Antibiotikum A + B in Kombination und das Wachstum des Keimes ohne Antibiotikum. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgt mittels Isobologramm, wobei wir hier von der Definition der Additivität ausgehen. Das Ergebnis ist gleich der Summe der Wirkungen der einzelnen Antibiotika oder die der Antibiotika verhält sich so, als wäre sie mit sich selbst kombiniert (ein Teil Antibiotikum A plus zwei Teile Antibiotikum B ist gleich wie drei Teile Antibiotikum A). Ist das Ergebnis besser als bei Additivität, so sprechen wir von Synergismus – ist es schlechter, von Antagonismus. Die graphische Isobalogrammauswertung von zwei Substanzen in der Kombination entspricht der Auswertung mit Hilfe des FIC-Index. Der FIC-Index (Fractional Inhibitory Concentration) wird aus der minimalen Hemmkonzentration (MHK) wie folgt berechnet:

$$\text{FIC-Index} = \frac{\text{MHK A + B}}{\text{MHK A}} + \frac{\text{MHK B + A}}{\text{MHK B}}$$

Diese Quotienten stellen Fraktionen wirkungsäquivalenter Konzentrationen dar. Wenn sich die FIC-Werte zu 1 summieren, besteht ein additives Verhalten (Add). Ist die Summe kleiner als 1, liegt Synergismus (Syn) vor. Sind die Werte zwischen 1 und 2, besteht Indifferenz (Ind), und Werte, die größer als 2 sind, zeigen Antagonismus (Ant). Ein FIC-Wert von 0,5 entspricht einer vierfachen MHK-Reduktion von jedem Antibiotikum der Kombination und bedeutet, dass beide Antibiotika einen synergistischen Effekt zeigen.

Tabelle 1: Minimale Hemmkonzentration in mg/L gegenüber MSSA (n=91)

Bakterien/ Stämme	Fosfomycin	Amox./Clav.	Cefuroxim	Imipenem
3653	0,125	0,06	0,25	0,015
1864	2	0,125	1	0,015
2322	0,125	0,5	1	0,015
2399	0,5	1	1	0,01
1796	0,125	1	0,25	0,015
1785	0,25	1	0,5	0,015
1983	0,125	0,06	0,25	0,015
2080	0,125	0,5	0,25	0,015
3265	0,25	0,06	0,25	0,015
2446	2	2	1	0,015
2490	0,25	2	1	0,015
3400	0,5	0,125	1	0,015
2300	2	0,06	1	0,015
1844	0,06	0,5	0,5	0,015
1756	0,125	1	0,5	0,015
3805	0,125	0,5	1	0,015
3405	0,125	0,06	0,5	0,015
4186	0,125	0,06	0,5	0,015
1588	0,125	2	1	0,015
1961	0,125	0,06	1	0,015
2466	0,25	1	1	0,015
2310	1	0,125	1	0,015
2074	0,5	1	1	0,015

2498	2	0,5	1	0,015
2407	0,25	1	1	0,015
EPI0231	1	0,5	1	0,015
2255	0,25	0,5	0,5	0,015
1812	0,125	0,5	0,5	0,015
1614	0,5	1	1	0,015
2364	0,5	0,5	1	0,015
3815	0,25	1	0,5	0,015
3655	0,125	0,5	0,5	0,015
3588	2	1	1	0,015
2930	0,125	0,06	0,5	0,015
2607	0,25	0,125	0,5	0,015
2442	0,125	1	0,5	0,015
2009	0,25	0,06	0,5	0,015
2615	0,5	32	2	16
1734	0,5	2	1	0,015
3801	0,25	0,5	1	0,015
2474	1	1	1	0,015
2468	0,5	1	0,5	0,015
2459	1	1	0,5	0,015
2067	1	1	1	0,015
1846	0,5	0,5	1	0,015
2060	0,5	0,5	0,5	0,015
2223	0,25	1	0,5	0,015
2805	0,25	0,125	0,5	0,015
2252	0,5	0,5	0,5	0,015
2375	0,125	1	1	0,015
2779	0,25	0,06	1	0,015
3423	0,125	1	1	0,015
1682	1	0,5	0,5	0,015
1562	1	2	0,5	0,015
1486	0,5	0,06	0,5	0,015
1501	1	1	0,5	0,015
1564	0,125	1	1	0,015
2803	0,5	1	0,5	0,015
3542	0,5	0,5	0,5	0,015
2928	0,5	1	1	0,015
2807	0,25	0,125	0,5	0,015
3792	1	0,5	1	0,015
2849	0,5	0,125	1	0,015
3022	0,5	0,5	0,5	0,015
2278	0,5	0,5	1	0,015
3566	0,25	4	2	0,015
3013	1	2	1	0,015
3014	0,25	1	0,5	0,015
3422	0,5	0,125	0,5	0,015
2169	0,125	0,06	0,5	0,015
1996	0,25	1	1	0,015
2283	0,25	0,125	1	0,015
2213	0,25	1	0,5	0,015
2289	0,06	1	0,5	0,015
1584	0,5	0,5	1	0,015
2797	0,5	1	1	0,015

2029	0,06	1	1	0,015
1953	0,125	1	0,5	0,015
1675	2	2	1	0,015
2154	0,5	0,06	0,5	0,015
2161	0,125	0,06	0,5	0,015
2089	0,25	1	1	0,015
2019	0,125	1	0,5	0,015
2139	0,25	1	1	0,015
1849	1	0,5	0,5	0,015
1848	1	1	0,5	0,015
2331	0,06	0,06	0,25	0,015
2505	0,5	1	0,25	0,015
2804	0,25	1	0,5	0,015
2400	0,5	2	0,5	0,015
ATCC	0,5	0,25	1	0,015
2921				

Ergebnisse und Diskussion

Die Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfungen der getesteten Antibiotika gegenüber *Staphylococcus aureus* sind in den [Tabellen 1 bis 3](#) zusammengefasst und dargestellt. Die Wirkung von Fosfomycin mit den hier kombinierten β -Laktamen gegenüber MSSA *in vitro* sind in den [Tabellen 4 und 5](#) zusammengefasst. Wie aus den [Tabellen 1 bis 3](#) eindeutig hervorgeht, zeigt Fosfomycin gegenüber Staphylokokken und auch gegenüber MRSA eine sehr gute Wirksamkeit. Die Anzahl der *In vitro*-Studien über Kombinationswirkungen von Fosfomycin mit β -Laktam-Antibiotika sind sehr gering. Fosfomycin wird jedoch bei Spitalsinfektionen sehr häufig mit β -Laktam-Antibiotika in Kombination empfohlen und angewendet. In dieser Studie sollten unter experimentellen Bedingungen mehr Kenntnisse über die Kombinationsmöglichkeiten und Wirkungen von Fosfomycin mit β -Laktam-Antibiotika gewonnen werden. Im Speziellen sollte hier vergleichend die Wirkung von Fosfomycin mit Amoxicillin/Clavulansäure oder mit einem Cephalosporin der 2. Generation, nämlich Cefuroxim, bzw. mit Imipenem gegenüber Staphylokokken *in vitro* evaluiert werden.

Die Ergebnisse bestätigen derartige Kombinationsmöglichkeiten und im Falle von Amoxicillin/Clavulansäure sogar mit einer 20%igen synergistischen Wirkung. Die Kombination Fosfomycin mit Cefuroxim ist möglich, jedoch mit Imipenem wird die Kombinationswirkung – synergistische bzw. additive Wirkung – bis 60% bei MSSA vorteilhaft und auch bei MRSA stark ausgeprägt, nämlich bei 9 von 13 Bakterienisolaten wurde ein synergistischer Effekt festgestellt ([Tabelle 3 und 4](#)). Diese Ergebnisse bestätigen die gute Wirkung von Fosfomycin als Kombinationspartner als eine interessante Therapiemöglichkeit von Staphylokokkeninfektionen im Spitalsbereich. Der wesentliche Vorteil für die Anwendung derartiger Antibiotikakombinationen, nämlich Fosfomycin mit β -Laktamen, wird leicht verständlich, da beide Kombinationspartner sowohl über ein breites Wirkspektrum, als auch über eine große therapeutische Breite verfügen.

Die Bedeutung von nosokomialen Infektionen durch Gram-positive Bakterien ist enorm. Multiresistente Erreger stellen oft ein großes therapeutisches Problem dar, weil es nur ein begrenztes Angebot an Antibiotika gibt und immer häufiger Studien über neu auftretende resistente Bakterien erscheinen. Das Ansteigen von Infektionen durch resistente Bakterien

macht eine Kombinationsbehandlung immer wichtiger. Der Kostenfaktor und die niedrige Nebenwirkungsrate machen eine derartige Antibiotika-Kombination in vielen Fällen zu einer attraktiven Behandlungsoption. Die Entscheidung jedoch für das eine oder andere Antibiotikum mit Fosfomycin in Kombination muss in Abhängigkeit von der erwarteten Resistenzsituation und dem klinischen Bild des Patienten erfolgen.

Besten Dank an Ing. Waltraud Schmidt und Karin Stich für die ausgezeichnete medizinisch-technische Assistenz.

Tabelle 2: Minimale Hemmkonzentration in mg/L gegenüber MRSA (n=13)

Bakterien/ Stämme	Fosfomycin	Amox./Clav.	Cefuroxim	Imipenem
EPI 248	32	64	4	128
EPI 217	16	32	256	128
2182	128	64	128	64
1747	2	64	256	64
1787	0,5	16	256	8
3607	4	64	128	128
1965	4	32	4	0,25
2208	1	64	256	64
.....1663	2	64	256	32
EPI 223	32	16	256	16
EPI 192	2	64	256	128
2218	8	64	>256	8
2086	32	8	256	64

Tabelle 3: Bereich der minimalen Hemmkonzentration gegenüber *Staphylococcus aureus* in mg/L

	MSSA (n = 91)	MSSA (n = 13)
Fosfomycin	0,06 - 2	0,5 - 128
Amox./Clav.	0,06 - 32	8 - 64
Cefuroxim	0,25 - 2	4 - 256
Imipenem	0,015 - 16	0,25 - 128

Tabelle 4: Kombinationswirkung von Fosfomycin mit β -Laktam-Antibiotikagegenüber MSSA, n=91, (%)

Antibiotika	Fosfomycin			
	Syn	Add	Ind	Ant
Amox./Clav.	19 (21)	17 (19)	55 (60)	-
Cefuroxim	5 (5)	6 (7)	79 (87)	1 (1)
Imipenem	8 (9)	46 (50)	37 (41)	-

Tabelle 5: Kombinationswirkung von Fosfomycin mit β -Laktam-Antibiotikagegenüber MRSA (n=13)

Antibiotika	Fosfomycin			
	Syn	Add	Ind	Ant
Amox./Clav.	4	2	7	-

Cefuroxim	3	2	8	-
Imipenem	9	2	2	-

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. DDr. Apostolos Georgopoulos
Univ.-Klinik für Innere Medizin I,
Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
E-Mail: apostolos.georgopoulos@meduniwien.ac.at

[zurück zum Inhalt](#)

Antibiotikadosierung bei Nierenersatzverfahren

F. Thalhammer

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, Medizinische Universität Wien

(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)



- [Einleitung](#)
 - [Theoretische Grundlagen](#)
 - [Antibiotikadosierung in der Praxis bei Nierenersatztherapie](#)
 - [Zusammenfassung](#)
-

Einleitung

Seit Einführung der intermittierenden, später auch der kontinuierlichen Nierenersatztherapie sind beide Therapieverfahren aus der Patientenversorgung bei akuter und chronischer Niereninsuffizienz nicht mehr wegzudenken. Damit einhergehend wurden die verwendeten Dialysemembranen, die wesentlich die Eliminationleistung der Nierenersatztherapie bestimmen, in Bezug auf Filtrationsleistung, Oberflächenbeschaffenheit oder Biokompatibilität stetig weiterentwickelt. Obwohl Infektionen zu den häufigsten Todesursachen bei chronisch hämodialysepflichtigen Patienten zählen, und somit die Antibiotikatherapie einen bedeutenden Pfeiler darstellt, fehlen häufig fundierte Daten zur Elimination von Antibiotika durch die Nierenersatztherapie.

Die Ursachen für die geringen durch Studien belegbare Daten sind mannigfaltig:

- 1) unterschiedliche Nierenersatzverfahren (intermittierende oder kontinuierliche Hämodialyse (HD) bzw. Hämofiltration (HF)) mit unterschiedlichen Blutfluss- und Dialysat- bzw. Ultrafiltrationsraten und daraus resultierenden unterschiedlichen Filtrations- bzw. Eliminationsleistungen,
- 2) unterschiedliche Membraneigenschaften,
- 3) zahlreiche nur fallberichtartige oder veraltete Studien und
- 4) zusätzlich sind die technischen Angaben (Membrantyp, Nierenersatzverfahren) in den vorhandenen Literaturstellen häufig mangelhaft. Diese zahlreichen Variablen erlauben nicht, für alle Therapieverfahren und/oder Membranen verlässliche Dosierungsempfehlungen abzugeben.

Diese Komplexität wurde inzwischen durch einige Studien deutlich demonstriert.

Theoretische Grundlagen

Im Wesentlichen finden sich vier für die Elimination bestimmende Faktoren:

- a) die Membran,
 - b) das Nierenersatzverfahren,
 - c) das Medikament und
 - d) der Patient,
- die in [Tabelle 1](#) näher ausgeführt sind.

Zentral im Mittelpunkt steht die Membran mit ihren zahlreichen Variablen. Neben der Diffusion bei der konventionellen Low-Flux-HD (Ultrafiltrationskoeffizient $U_f < 10$) und der Konvektion bei der High-Flux-HD ($U_f > 10$), HF bzw. Hämodiafiltration (HDF) spielt bei den modernen Membranen zunehmend auch die Adsorption eine bedeutende Rolle in der Elimination einer Substanz. Die Fortschritte in der Membranentwicklung sind in der Literatur gut dokumentiert:

So wurde von Lee et al. 1984 festgestellt, dass Substanzen mit einem Molekulargewicht > 500 D und/oder einer hohen Proteinbindung nicht wesentlich durch eine Low-Flux-HD eliminiert werden. Fünf Jahre später berichteten Shinaberger et al. über die effiziente Elimination von Substanzen mit einem Molekulargewicht > 500 D durch High-Flux-Membranen.

Das Ausmaß der Adsorption ist membranabhängig und stellt einen nicht unwesentlichen Eliminationsfaktor dar wie eine Studie mit β_2 -Mikroglobulin zeigte. Die Adsorption selbst ist ein sättigbarer Vorgang, der durch hydrophobe Wechselwirkungen, Van-der-Waal'sche Bindungen als auch durch Bindung an die Sekundärmembran zustande kommt. Diese Sekundärmembran ist ein Proteinfilm auf der Blutseite des Dialysators, der einerseits die Diffusion reduziert und andererseits Substanzen durch Adsorption bindet.

Bei chronischen Hämodialysepatienten kann zusätzlich noch die Resorption von oral verabreichten Medikamenten vermindert sein, sodass die Bioverfügbarkeit ebenfalls erniedrigt ist ([Tabelle 2](#)). Die frühere Annahme, die nicht-renale (extrahepatische) Clearance bleibt bei niereninsuffizienten Patienten unbeeinflusst, ist nicht auf alle Medikamente anwendbar. Vor allem bei Medikamenten wie Roxithromycin oder Acyclovir, die einem starken Metabolismus unterworfen sind, ist die nicht-renale Clearance bei Hämodialysepatienten um 17 bis 85% reduziert.

Tabelle 1: Die Elimination einer Substanz beeinflussende Faktoren

Medikamenten-spezifische Faktoren	Verfahren-spezifische Faktoren	Membran-spezifische Faktoren	Patienten-spezifische Faktoren
Molekulargewicht Elektrische Ladung Proteinbindung Wasserlöslichkeit Fettlöslichkeit Verteilungsvolumen Art der Elimination Gewebeängigkeit	Intermittierende Nierenersatztherapie - Konventionelle HD - High-Efficiency-HD - High-Flux-HD Kontinuierliche Nierenersatztherapie - Hämofiltration (CAVH, CVVH) - Hämodialyse (CAVHD, CVVHD) - Hämodiafiltration (CAVHDF, CVVHDF) - Ultrafiltration (SCUF)	Membranmaterial - Cuprophan - Cellulose (modifiziert) - Polysulfon - Polyacrylnitril - Polymethylmethacrylat - Polyamid Größe der Oberfläche Porengröße Elektrische Ladung Ultrafiltrationskoeffizient	Organfunktionen - Niere - Leber - Herz Fettanteil Komorbidität Zusätzliche Medikamente

	Dialysatfluss	Ultrafiltrationsrate	Blutfluss	
HD	Hämodialyse			CAVHD kontinuierliche arterio-venöse Hämodialyse
CAVH	kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration			CAVHDF kontinuierliche arterio-venöse Hämodiafiltration
CVVH	kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration			SCUF langsame kontinuierliche Ultrafiltration

Tabelle 2: Ursachen verminderter Bioverfügbarkeit der oralen Medikation bei chronischen Hämodialysepatienten

- Verlängerte Magenentleerungszeit
- Veränderter Magen-pH
- Verminderte Resorption im Dünndarm
- Verwendung Aluminium-hältiger Antacida
 - Magenmotilität herabgesetzt
 - verminderte Resorption
- Diabetische Neuropathie
- Erhöhter BUN
 - Magen-pH erhöht
 - pH-abhängige Resorption beeinflusst

Pharmakokinetische Berechnungen

In der Literatur werden zur Clearance-Berechnung für die Hämodialyse sowie für die kontinuierliche Hämofiltration verschiedene Formeln angegeben. Die Clearance beschreibt die Eliminationsleistung des Therapieverfahrens. Zur Berechnung der Clearance bei der Hämodialyse (Cl_{HD}) wird die nachfolgende Gleichung herangezogen, wobei vereinfacht Q dem Blutfluss, C_A der Konzentration im „arteriellen“, zufließenden Blut und C_V der Konzentration im venösen, abfließenden Blut entspricht.

$$Cl_{HD} \text{ (ml/min)} = Q \cdot [(C_A - C_V)/C_A]$$

Eine mögliche Adsorption einer Substanz an die Membranoberfläche wird hier insofern berücksichtigt, als dass fehlende Konzentrationen im Dialysat nicht zu falsch niedrigen Clearanceangaben führen können. Bei der Berechnung der Clearance-Leistung bei Hämofiltrationsverfahren wird die Konzentration im Ultrafiltrat (C_{UF}) als Grundlage herangezogen.

$$Cl_{HF} \text{ (ml/min)} = Sc \cdot UFR$$

Eine nicht messbare Konzentration im Ultrafiltrat bedeutet somit, dass die entsprechende Substanz scheinbar nicht eliminiert wird, auch wenn $CV \neq CA$ ist. Substanzen, die wesentlich durch Adsorption eliminiert werden, gelten aufgrund dieser Clearance-Formel fälschlich als nicht dialysabel.

Einfluss des Dialyseverfahrens und der Flussgeschwindigkeiten auf die Elimination

Erwartungsgemäß besteht ein Unterschied in der Elimination einer Substanz, wenn ein intermittierendes oder kontinuierliches Verfahren bzw. eine arterio-venöse oder veno-venöse kontinuierliche HD, HF oder HDF angewendet wird. Zusätzlich wird die Clearance-Leistung auch noch vom Blutfluss bzw. Dialysatfluss beeinflusst. Das heißt je höher der Blut- bzw. Dialysatfluss ist, umso größer fällt die Clearance-Leistung aus.

Bei fixen Antibiotika-Kombinationen wie Amoxicillin-Clavulansäure, Piperacillin-Tazobactam oder Imipenem-Cilastatin ist die unterschiedliche pharmakokinetische Charakteristik bei der Anwendung zu berücksichtigen. Einerseits kann die antimikrobielle Wirksamkeit beispielsweise durch verstärkte Elimination von Amoxicillin bei Amoxicillin-Clavulansäure vermindert sein oder andererseits eine Kumulation auftreten, wie dies von Tazobactam bzw. Cilastatin bekannt ist.

Einfluss von Membraneigenschaften auf die Elimination

Bei Antibiotika mit geringer therapeutischer Breite können unterschiedliche Membranen wesentlich die Dosierungsempfehlungen beeinflussen. Beispielsweise galt für Vancomycin bei Low-Flux-HD mit einer Cuprophan-Membran eine Dosierung von 1 g Vancomycin/Woche, während bei einer Polysulfon High-Flux-HD 1 g Vancomycin nach jeder HD verabreicht werden muss. Auch Teicoplanin galt lange Zeit als wenig bzw. nicht dialysabel; jedoch auch Teicoplanin wird durch Polysulfon High-Flux-Membranen signifikant eliminiert. Neben dem Membranmaterial spielt auch die Größe der Membranoberfläche eine wesentliche Rolle, wie dies beispielsweise für Vancomycin, Gentamicin oder Ofloxacin nachgewiesen wurde.

Bei der kontinuierlichen Hämofiltration kann die Adsorption sowie die Sekundärmembranbildung die Elimination von stark eiweißgebundenen Substanzen signifikant beeinflussen. In einer eigenen Studie mit Teicoplanin konnten wir zeigen, dass bei kontinuierlicher HF mit derselben Membran über einen Zeitraum von 48 Stunden die Elimination in den ersten 24 Stunden deutlich größer ausfällt als in den folgenden 24 Stunden. Auch dies sollte bei der Dosierung berücksichtigt werden.

Pharmakodynamik der Antibiotika-Therapie im Rahmen der Nierenersatztherapie

Betalaktam-Antibiotika wie Penicilline, Cephalosporine oder Carbapeneme erzielen ihre beste antimikrobielle Wirksamkeit, wenn der Serumspiegel das Vier- bis Fünffache der minimalen Hemmhofkonzentration (MHK) über 40-60% des Dosierungsintervalles (T) beträgt ($T > MHK$). Ein hoher Spitzenspiegel bringt keinen zusätzlichen Vorteil. Aminoglykoside hingegen zeichnen sich durch eine konzentrationsabhängige Abtötungsrate aus; d.h. je höher der Spitzenspiegel ist, desto besser die mikrobiologische Wirksamkeit.

Eine Studie unserer Gruppe mit Cephalosporinen konnte nachweisen, dass eine Dosierung von 2 g Cefpirom bzw. Cefepime parenteral nach jeder Hämodialyse ausreichend hohe Serumspiegel über 48 h bis 72 h gewährleistet. Dieser Applikationsmodus erlaubt unter Ausnützung der pharmakokinetischen-pharmakodynamischen Vorteile eine optimale antimikrobielle Therapie, eine Reduzierung

der Therapiekosten und eine Complianceverbesserung bei den Patienten. Eine kürzlich publizierte Studie nützte hohe Spitzenspiegel vor Dialysebeginn bei Aminoglykosiden mit nachfolgender Hämodialyse aus, um die antimikrobielle Wirksamkeit zu verbessern und die Toxizität zu minimieren.

Antibiotikadosierung in der Praxis bei Nierenersatztherapie

Zum Anforderungsprofil eines Antibiotikums bei Nierenersatztherapie zählt neben einer großen therapeutischen Breite (wegen der zahlreichen Variablen) die Möglichkeit Serumspiegel zu monitieren, eine primär renale Elimination, um die Gesamtclearance leichter abschätzen zu können, und eine geringe Dialysierbarkeit (abhängig vom Molekulargewicht, der elektrischen Ladung und der Proteinbindung). Dosierungsvorschläge für einige Antibiotika sind tabellarisch zusammengefasst, ohne dass jedoch [Tabelle 3](#) den Anspruch auf Vollständigkeit erhebt. Bei allen Überlegungen zur Antibiotikadosierung bei Nierenersatzverfahren darf nicht vergessen werden, dass in den meisten Fällen nicht die Toxizität einer etwaigen Überdosierung, sondern das Therapieversagen der antimikrobiellen Therapie aufgrund ungewollter Unterdosierung des Antibiotikums die größte Gefahr für den Patienten darstellt ([Abbildung 1](#)).

Tabelle 3: Klinische Dosierungsempfehlungen für einige Antibiotika

Antibiotikum	Normal	CHD	CVVHF
Penicilline			
Amoxicillin/Clavulansäure	3 x 2,2 – 4,4 g	1 x 2,2 g	3 x 2,2 g
Ampicillin	3 x 2,0 – 5,0 g	2 x 1,0 g	2 x 1,0 g
Flucloxacillin	3 x 2,0 – 4,0 g	3 x 1,0 g	3 x 4,0 g
Piperacillin/Tazobactam	3 x 4,5 – 9,0 g	2 x 4,5 g	3 x 4,5 g
Cephalosporine			
Cefazolin	3 x 2,0 g	1,5 g p. HD	-
Cefepim	2 – 3 x 2,0 g	1,0 – 2,0 g pHD	2 x 2,0 g
Cefpirom	2 – 3 x 2,0 g	1,0 – 2,0 g pHD	3 x 2,0 g
Ceftazidim	3 x 2,0 g	1 x 1,0 g	3 x 2,0 g
Ceftriaxon	1 x 2,0 – 4,0 g	1 x 4,0 g	2 x 2,0 g
Carbapeneme & Monobactame			
Aztreonam	3 x 1,0 – 2,0 g	1 x 0,25 – 0,5 g	3 x 1,0 g
Ertapenem	1 x 1,0 g	-	-
Imipenem/Cilastatin	4 x 0,5 g - 3 – 4 x 1,0 g	3 x 0,25 – 0,5 g	3 x 1,0 – 2,0 g
Meropenem	3 x 1,0 – 2,0 g	1 x 0,25 – 0,5 g	3 x 1,0 – 2,0 g
Chinolone			
Ciprofloxacin	2 – 3 x 400 mg	2 x 100 mg	3 x 400 mg
Levofloxacin	1 – 2 x 500 mg	1 x 125 mg	1 x 1.000 mg
Moxifloxacin	1 (-2) x 400 mg	1 x 400 mg	1 x 400 mg

Glykopeptide (Spiegelbestimmung)			
Teicoplanin	1 x 12 – 15 mg/kg	12 mg/kg pHD	1 x 12 mg/kg
Vancomycin	3 x 0,5 – 1,0 g	1,0 g pHD	1 x 1,0 g
Diverse Antibiotika			
Clindamycin	3 x 900 – 1.200 mg	3 x 600 – 900 mg	3 x 600 – 1.200 mg
Fosfomycin	3 x 8,0 g	4,0 g pHD	2 x 8,0 g
Linezolid	2 x 600 mg	2 x 600 mg	2 x 600 mg
Metronidazol	1 x 1,5 g	1 x 1,0 g	1 x 1,5 g
Rifampicin	1 x 10 mg/kg	1 x 5 mg/kg	1 x 5 mg/kg
Antimykotika			
Amphotericin B	1 x 1,5 mg/kg	1 x 1,5 mg/kg	1 x 1,5 mg/kg
Caspofungin	Tg 1: 1 x 70 mg, ab Tg 2: 1 x 50 mg	-	-
Fluconazol	1 x 10 mg/kg	100 mg pHD	1 x 10 mg/kg
Liposomales AmB	1 x 3 – 5 mg/kg	1 x 2 mg/kg	1 x 3 – 5 mg/kg
Voriconazol	Tg 1: 2 x 6 mg/kg, ab Tg 2: 2 x 4 mg/kg	Tg 1: 2 x 6 mg/kg, ab Tg 2: 2 x 4 mg/kg	-
Virustatika			
Acyclovir	3 x 10 mg/kg	1 x 5 mg/kg	1 x 5 mg/kg
Gancyclovir	2 x 5 mg/kg	1 x 1,5 mg/kg	5 mg/kg/48 h
pHD am Ende der Hämodialyse			Stand: 7/05

Abbildung 1: Unterdosierung



Zusammenfassung

Die Dosisfindung für Antibiotika bei Hämodialyse oder Hämofiltration hängt von zahlreichen Faktoren ab, sodass keine exakten Empfehlungen möglich oder vorhanden sind. Für zahlreiche Substanzen gibt es überhaupt keine oder nur alte Daten, die für die modernen Hämodialyse- und Hämofiltrationsverfahren nicht angewandt werden können. Die zunehmende Anzahl dialyse- bzw. hämofiltrationspflichtiger Patienten und das erhöhte Infektionsrisiko dieser Patientengruppe machen entsprechende Studien und fundierte Dosierungsempfehlungen wünschenswert. Die Antibiotikatherapie muss daher immer das gewählte Nierenersatzverfahren, das verwendete Membranmaterial und die Eigenschaften des Antibiotikums berücksichtigen. Der behandelnde Arzt sollte sich hierbei immer der Gefahr einer möglichen Antibiotikaunterdosierung bewusst sein.

Anschrift des Verfassers:

a.o. Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer
Univ.-Klinik für Innere Medizin I,
Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
E-Mail: florian.thalhammer@meduniwien.ac.at

[zurück zum Inhalt](#)

Perioperative Antibiotika-Prophylaxe

S. Breyer

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, Medizinische Universität Wien

(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)



-
- [Zusammenfassung](#)
 - [Literatur](#)
-

Die perioperative Antibiotika-Prophylaxe ist unter strenger Einhaltung der Asepsis eine gut dokumentierte Methode, die postoperative Wundinfektionsrate deutlich zu senken. In Abhängigkeit vom Kontaminationsgrad, den Risikofaktoren des Patienten, dem richtigen Zeitpunkt der AB-Gabe, der adäquaten Auswahl des Antibiotikums kann die perioperative AB-Prophylaxe nicht nur postoperative Wundinfektionen stark vermindern, sondern auch die hohen Kosten einer postoperativen Wundinfektion minimieren.

Die perioperative Antibiotika-Prophylaxe ist fünf Jahrzehnte nach ihrer Einführung unvermindert Gegenstand kontroverser Diskussionen. Laut NIDEP-Studie können sich nur ca. 80% der Operateure zu einer Antibiotikaprophylaxe durchringen. Allerdings muss festgehalten werden, dass für die meisten elektiven Eingriffe der Kategorie „sauber“ verwertbare klinische Daten fehlen, da sich diese statistisch wegen der Notwendigkeit umfangreicher Stichprobengrößen kaum sichern lassen.

Die traditionelle Wundklassifikation nach Cruse ([Tabelle 1](#)) genügt heute nicht mehr den Anforderungen, ein Infektionsrisiko zu beschreiben. Zahlreiche patienteneigene ([Tabelle 2](#)) und chirurgisch-technische Risiken sind beschrieben worden, die in Studien mit erhöhtem postoperativen Infektionsrisiko korrelieren. Solche Risikofaktoren können auch bei einem „sauberen“ Eingriff, bei nicht kontaminiertem oder infiziertem Gewebe zu infektiösen Komplikationen führen (wie z. B. Operationstechnik, Rezidiveingriffe, perioperative Hygienemaßnahmen, längerer präoperativer Krankenhausaufenthalt, Fremdkörperimplantationen, Blutverlust bzw. Bluttransfusion usw.).

Tabelle 1: Traditionelle Wundklassifikation nach Cruse

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• sauber• sauber-kontaminiert• kontaminiert• schmutzig |
|---|

Tabelle 2: Patienteneigene Risikofaktoren

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Alter (Zunahme pro Dezennium)• Diabetes mellitus• Immunkompetenz<ul style="list-style-type: none">• Reduzierter Allgemeinzustand• Übergewicht |
|--|

- Mangelernährung
 - MRSA-Träger
 - Dialysepatienten
 - Hepatitis
 - Drogenabusus
 - Arterielle Mangel durchblutung
- > ASA > 3
(Anästhesie Risiko Score)

Tabelle 3: National Nosocomial Infection Surveillance System

- Je ein Score für
- Operationsdauer > T Stunden
 - intrinsisches Patientenrisiko: ASA > 3
 - Wundkategorie
 - kontaminiert
 - infiziert

Tabelle 4: Indikationen für perioperative AB-Prophylaxe

- Hohe Infektionsrate infolge
 - OP in kontaminiertem Gebiet
 - lang andauernde OP
 - hohes Patientenrisiko > ASA 3
- Infektionsrate niedrig, Morbidität/Letalität hoch
 - Neurochirurgie
 - Orthopädie
 - Gefäß- und Kardiochirurgie

Eine generelle Antibiotika-Prophylaxe bei allen aseptischen Eingriffen wird derzeit zu Recht abgelehnt. Es gibt aber Hinweise, dass besonders Patienten mit hohen Infektionsrisiken bei aseptischen Eingriffen von einer Antibiotika-Prophylaxe profitieren.

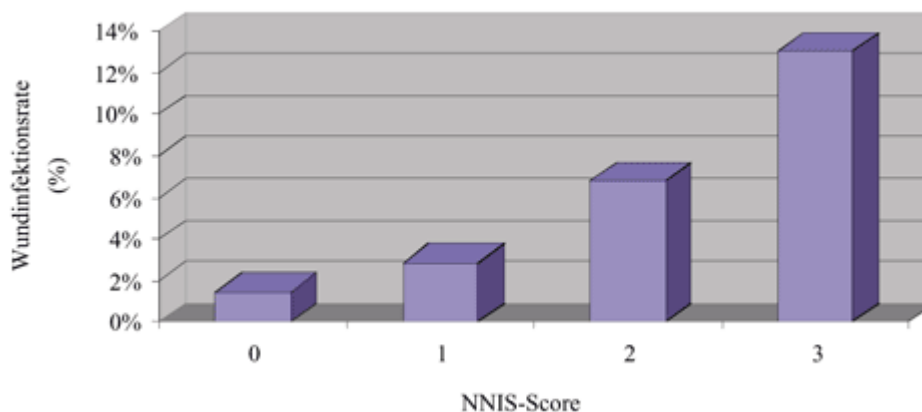
Im Schnitt beträgt die Häufigkeit nosokomialer Infektionen zwischen 3,5 – 4,5%. Der Anteil

der chirurgischen postoperativen Wundinfektionen liegt bei etwa 15%.

Da Wundinfektionen den Krankenhausaufenthalt wesentlich verlängern, sind sie ein erheblicher Kostenfaktor im Krankenhaus. Eine effektive Antibiotikaprophylaxe besitzt ein bedeutendes Potenzial für Kostensenkung in der Chirurgie. Als Risikofaktoren für eine postoperative Wundinfektion gelten neben den patienteneigenen und präoperativen Risikofaktoren ein hoher NNIS-Score (National Nosocomial Inf. Surveillance Score) ([Tabelle 3](#)).

[Abbildung 1](#) zeigt das Wundinfektionsrisiko mit dem NNIS-Gesamtscore gut korreliert. In zahlreichen Studien konnte auch ein direkter Zusammenhang zwischen Operationsdauer und Wundinfektionshäufigkeit dokumentiert werden. Dieser Zusammenhang gilt auch bei so genannten „sauberen“ Operationen.

Abbildung 1: Wundinfektionsrisiko und NNIS-Score

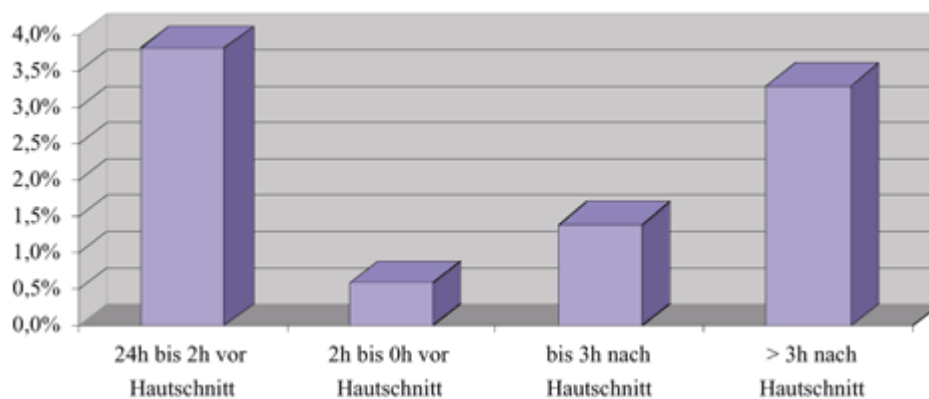


Die Indikation zur perioperativen Prophylaxe ([Tabelle 4](#)) wird anhand der Wundklassifikation und aufgrund zusätzlicher Risikofaktoren des Patienten erstellt. Bei allen Patienten mit der Wundklassifikation „sauber-kontaminiert“ und „kontaminiert“ wird sie unabhängig von weiteren Faktoren durchgeführt. Auch bei aseptischen Eingriffen mit Fremdkörperimplantationen ist die Antibiotikagabe etabliert. Bei „sauberen“ oder „sauber-kontaminierten“ Eingriffen ist die Indikation abhängig vom Vorliegen der patienteneigenen und präoperativen Risikofaktoren.

Zeitpunkt, Dauer der AB-Prophylaxe:

Im klinischen Routineablauf bietet sich die intravenöse Verabreichung zum Zeitpunkt der Narkoseeinleitung, also etwa 30 bis 60 Minuten vor dem Hautschnitt an. Die Wundinfektionsrate nimmt mit jeder Stunde nach dem Hautschnitt signifikant zu, wenn die Antibiotikagabe länger als eine Stunde vor Operationsbeginn erfolgt. Jede Antibiotikagabe nach Wundverschluss hat keinen Einfluss auf die Wundinfektionsrate ([Abbildung 2](#)).

Abbildung 2: Infektionsrate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Verabreichung einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe



Eine einmalige Gabe des Antibiotikums in Normaldosierung ist für eine effektive Prophylaxe von unter 2,5 Stunden ausreichend. Bei länger dauernden Eingriffen sollte eine zweite Dosis in Abhängigkeit von der Halbwertszeit des verwendeten Antibiotikums verabreicht werden. Dauert die Operation länger-gleich 8 Stunden, sollte eine dritte Dosis verabreicht werden. Eine Antibiotikagabe darüber hinaus gilt als Therapie.

Die Auswahl des geeigneten Antibiotikums erfolgt nach dem zu erwartenden Erregerspektrum, das aus der normalen bzw. pathologischen Besiedelung des Operationsgebietes und seiner unmittelbaren Haut- und Schleimhautumgebung resultiert. Die Substanzen sollten nebenwirkungsarm, kostengünstig sein und möglichst hohe bakterizide Wirkspiegel im OP-Gebiet sicherstellen ([Tabelle 5](#)).

Tabelle 5: Antibiotika-Prophylaxe

AB	Dosierung i.v.	Halbwertszeit
AMOXI/CLAV:	2,2 – 4,4 g	60 min.
Piperacillin/Tazobactam ¹	4,4 g	45 min.
Cefozolin	2 – 4 g	95 min.
Cefuroxim	1,5 – 3 g	70 min.
Cefamandol	2 – 4 g	35 min.!
Cefotaxim ¹	2 – 4 g	60 min.
Ceftriaxon ¹	2 g	480 min.
Clindamycin	0,6 – 1,2 g	160 min.
Metronidazol	1 – 1,5 g	420 min.
Vancomycin ²	1 – 2 g	6 h
Linezolid ²	600 mg	7 h
¹ nur bei Hochrisikopatienten		
² nur bei MRSA-Trägern bzw. einer > 10%igen postoperativen MRSA-Infektionsrate		

Zusammenfassung

- Primäres Ziel der AB-Prophylaxe ist die Senkung der Wundinfektionsrate neben allen Maßnahmen des Asepsis.
- Eine Prophylaxe sollte risikoadaptiert erfolgen und ein wirksamer Antibiotikaspiegel sollte bis zum Verschluss der Wunde gesichert sein.
- Bei der Auswahl des Antibiotikums sind Risikoprofil und regionale Epidemiologie zu berücksichtigen.
- Die Auswahl der Substanz orientiert sich am Erregerspektrum und der Pharmakokinetik.
- Für den individuellen Patienten ist das Risiko der Resistenzentwicklung gering, jedoch nicht für das Gesamtkollektiv der Klinik.
- Die Kosten der AB-Prophylaxe sind weitaus geringer als die Kosten einer postoperativen Infektkomplikation.

Literatur:

Culver, Am. J. Med. 1991

Clossen, NEJM 1992

Wechsler-Fördös, Klinik 2004

Vogel, Bodman et al, Chemotherapie J. 2004

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr. Stefan Breyer

Univ.-Klinik für Innere Medizin I,

Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20

E-Mail: stefan.breyer@meduniwien.ac.at

[zurück zum Inhalt](#)

Neue Antiinfektiva

H. Burgmann

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, Medizinische
Universität Wien

(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)



- [Schlüsselwörter](#)
 - [Zusammenfassung](#)
 - [Key-words](#)
 - [Summary](#)
 - [Carbapeneme](#)
 - [Ketolide](#)
 - [Oxazolidinone](#)
 - [Neue Chinolone](#)
 - [Glycylcycline-Antibiotika](#)
 - [Antimykotika](#)
 - [Literatur](#)
-

Schlüsselwörter

Neue Antiinfektiva

Zusammenfassung

Zahlreiche Maßnahmen wie beispielsweise antimikrobielle Restriktion, effektive Hygienepraxis, mikrobiologisches Monitoring, kalkulierte antimikrobielle Therapie werden eingesetzt, um der zunehmenden Resistenzentwicklung zu begegnen. Letzter Ausweg ist die Entwicklung neuer Antiinfektiva. Im folgenden Artikel soll eine Übersicht über neue Antiinfektiva versucht werden. Es werden die neuen Carbapeneme, Chinolone, Glycylcycline, Ketolide, Oxazolidinone, Echinocandine und Azole besprochen.

Key-words

New Antimicrobials

Summary

Several procedures such as antimicrobial restriction, microbial monitoring, calculated antimicrobial treatment and the development of new antimicrobials are used to reduce the resistance. The following review deals with new substances such as carbapenems, quinolones, ketolides, oxazolidinones, glycylcyclines, echinocandines and azoles.

Carbapeneme

Ertapenem (Invanz®) (1, 6, 19)

Ertapenem ist ein langwirkendes Carbapenem mit einer starken Eiweißbindung und eignet sich daher für die Einmalgabe. Es hat ein breites antibakterielles Wirkspektrum gegen Gram-positive und Gram-negative Aerobier und Anaerobier. Laut Einteilung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft gehört Ertapenem in die Gruppe 2 der Carbapeneme (Gruppe 1: Meropenem, Imipenem). Indikationen für Ertapenem sind intraabdominelle Infektion, stationäre Behandlung der schweren Community Acquired Pneumonia und akute gynäkologische Infektionen. In groß angelegten randomisierten Doppelblindstudien erwies

sich Ertapenem 1 x täglich im Direktvergleich ebenso wirksam wie

- Piperacillin/Tazobactam oder Ceftriaxon plus Metronidazol bei intraabdominellen Infektionen
- Ceftriaxon bei CAP
- Piperacillin/Tazobactam bei akuten gynäkologischen Infektionen

In vitro-Studien an menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass Ertapenem nicht den Cytochrom-P450-Stoffwechsel hemmt. Somit ist nicht mit nennenswerten Arzneimittelinteraktionen zu rechnen. Die empfohlene Dosis beträgt 1 x 1 g/Tag.

Faropenem (23)

Faropenem ist oral applizierbares Penem, das als Prodrug vorliegt. Nach der Absorption im Magen-Darm-Trakt wird die Substanz rasch hydrolysiert. *In vitro*-Studien zeigen, dass Faropenem und Imipenem eine ähnlich gute Wirkung gegen *Streptococcus pneumoniae* und Methicillin-empfindliche Staphylokokken haben. Faropenem ist wirksam gegen Betalaktamase-negative und Betalaktamase-positive, Ampicillin-resistente *Haemophilus influenzae* und gegen Betalaktamase-positive/negative *Moraxella catarrhalis*.

Ketolide

Telithromycin (Ketek®) (2, 17, 22)

Telithromycin ist ein Vertreter einer neuen Substanzgruppe, den Ketoliden. Das Wirkspektrum umfasst die üblichen Respirationstrakt-pathogene, inklusive den atypischen intrazellulären Keimen. Telithromycin zeigt nicht die Makrolid-Linkosamid-Streptogramin-Resistenz und ist daher wirksam gegen Makrolid-resistente Bakterien. In einer randomisierten doppelblinden Multicenter-Studie wurde Telithromycin in einer Dosierung von 1 x 800 mg/d über 5 bzw. 7 Tage mit Clarithromycin in der Dosierung von 2 x 500 mg für insgesamt 10 Tage bei der Behandlung der CAP verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die 5- und 7-Tage-Therapie mit Telithromycin genauso sicher und effektiv ist wie die 10-Tage-Clarithromycingabe.

Die Makrolid-Resistenz kann grob gesprochen in zwei Arten unterschieden werden:

- a) Target-site-Resistenz: Dabei kommt es zur Methylierung der 23 sRNA durch die rRNA-Methylase erm (B) oder erm (A) Subklasse erm (TR). Diese Methylierung mit verminderter Bindung der Makrolide wird als MLSB-Phänotyp bezeichnet.
- b) Effluxresistenz: Dieser Resistenzmechanismus wird durch das mef (A)-Gen hervorgerufen und resultiert in einem relativ geringen Resistenzlevel mit MIC von 1-8 mg/l und einer erhaltenen Empfindlichkeit gegen Clindamycin.

Studien für Telithromycin liegen für die ambulant erworbene Pneumonie, für die Sinusitis, die akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis bzw. auch für Pharyngitis-Tonsillitis vor. Dabei erwies sich die Substanz als hoch wirksam, auch bei Infektionen verursacht durch Penicillin- bzw. Makrolid-resistente Keime. Telithromycin ist von der europäischen Zulassungsbehörde im Juli 2001 zugelassen worden. Vorteil von Telithromycin ist, dass es bakterizid wirkt und *in vitro* aktiver ist als die Makrolide. Das Ketolid wird nach oraler Gabe, unabhängig von der Nahrungsaufnahme, resorbiert und penetriert gut in verschiedene Gewebe. Die lange Halbwertszeit von über 10 Stunden erlaubt eine einmal tägliche Gabe.

Die Dosierung wird mit einmal 800 mg empfohlen. Es wird unabhängig von der Nierenfunktion ausgeschieden.

Oxazolidinone

Linezolid (Zyvoxid®) (10, 7, 21)

Als ein wesentlicher Fortschritt bei der Entwicklung neuer Antibiotika ist die Entwicklung der Oxazolidanone zu sehen. Als erster Vertreter dieser Klasse mit einem völlig neuen Wirkmechanismus tritt Linezolid in Erscheinung. Neben seiner guten *In vitro*-Aktivität gegenüber Gram-positiven Problemkeimen wie multiresistenten Staphylokokken, Enterokokken und Pneumokokken verfügt Linezolid über günstige pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften. Neben der parenteralen wurde auch eine orale Darreichungsform mit nahezu vollständiger Bioverfügbarkeit entwickelt, sodass eine Sequenztherapie möglich ist. Linezolid wird zweimal täglich verabreicht. Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion hat nur einen geringen Einfluss auf seine Pharmakokinetik. Bemerkenswert ist auch die ausgezeichnete Liquorgängigkeit, die nahezu einzigartig ist. Linezolid ist die antimikrobielle Substanz, die derzeit gegen alle Gram-positiven Problemkeime wirksam ist. Unter anderem liegen Studien für die CAP, die nosokomiale Pneumonie, schwere Haut- und Weichteilinfektionen bzw. die Osteomyelitis vor.

Neue Chinolone

Gatifloxacin (14, 16)

Gatifloxacin ist ein neues Fluorochinolon, das in den USA unter dem Handelsnamen Tesquin zur Behandlung von Atemwegsinfektionen seit einiger Zeit zur Verfügung steht. Klinische Studien zeigten Ansprechraten bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie von 96%. Bei Patienten, die eine durch *Streptococcus pneumoniae* verursachte Pneumonie hatten, betrug die Heilungsrate 95,3%. Bei akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis wurde eine Heilungsrate von 92% registriert. Das Spektrum von Gatifloxacin umfasst Gram-positive, Gram-negative Aerobier und atypische Erreger. Von Gatifloxacin gibt es sowohl eine parenterale als auch eine orale Verabreichungsform (1 x 400 mg) – die orale Verabreichungsform verfügt über eine Bioverfügbarkeit von 96%. Gatifloxacin wird hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt in etwa 7-8 Stunden.

Moxifloxacin (Avelox®) (4, 8, 13)

Moxifloxacin ist nach der Einteilung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie ein Fluorochinolon der Gruppe IV. Seit etwa zwei Jahren steht es zur oralen Behandlung von Atemwegsinfektionen zur Verfügung. Seit Mai 2002 ist es auch parenteral verfügbar und kann damit zur Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie eingesetzt werden. Die gleichzeitige Verfügbarkeit einer parenteralen und oralen Darreichungsform erleichtert eine Sequenztherapie mit intravenösem Beginn und nachfolgender Umstellung auf eine orale Therapie. Moxifloxacin wirkt *in vitro* gegen Gram-negative Bakterien wie *E. coli*, *Proteus* oder *Klebsiella pneumoniae* und Gram-positive Erreger. Besonders interessant ist die Aktivität von Moxifloxacin gegen Pneumokokken, denn sowohl Penicillin-sensible als auch Penicillin- und Makrolid-resistente Stämme von *S. pneumoniae* werden bereits durch niedrige Konzentrationen von 0,125 mg/l gehemmt. Auch weitere klinisch wichtige Erreger von Atemwegsinfektionen werden durch niedrige Konzentrationen erfasst (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, Legionellen, Mykoplasmen und Chlamydien). Auch gegen

Mycobacterium tuberculosis ist Moxifloxacin *in vitro* wirksam. Die besondere Eigenschaft der Fluorochinolone der Gruppe IV ist ihre Wirkung auf Anaerobier. Deshalb ist Moxifloxacin nach kanadischer Therapieempfehlung Antibiotikum der Wahl bei Patienten, die eine Pneumonie im Alters- oder Pflegeheim erworben haben. In diesen Fällen muss nämlich gehäuft mit einer durch Aspiration bedingten Infektion gerechnet werden, bei der zunehmend Staphylokokken und Anaerobier als mögliche Erreger in Betracht gezogen werden müssen.

Mutanten-Prävention-Konzentration (MPK)

Die MPK, die Mutanten-Präventions-Konzentration, ist ein neuer Parameter, der die Konzentration eines Antibiotikums beschreibt, oberhalb derer die selektive Proliferation resistenter Mutanten nur sehr selten auftritt. Dies bedeutet, dass in Anwesenheit eines Antibiotikums oberhalb der MPK eine sehr hohe Bakterienzellzahl vorliegen muss (über der normalerweise während einer Infektion vorhandenen Zelldichte), damit resistente Mutanten entstehen können. Die MPK ist in der Regel höher als die minimale Hemmkonzentration (MHK). Sie liegt zwischen der MHK und der toxischen Konzentration. Der Wert zwischen MHK und MPK wird als Mutanten-Selektionsfenster bezeichnet. Um die Entwicklung einer Resistenz zu verhindern, gibt es jetzt 3 Möglichkeiten:

1. Das Antibiotikum ist so zu dosieren, dass seine Serumkonzentration oberhalb der MPK liegt.
2. MPK und MHK sollten ähnlich sein.
3. Durch Kombinationstherapie kann das Mutantenselektionsfenster weiter verringert werden.

Untersuchungen mit *Streptococcus pneumoniae* beispielsweise zeigen, dass die neuen Chinolone Serumkonzentrationen erreichen, die oberhalb der MPK liegen. Experimentelle Studien zeigen ferner, dass die Zeit, in der das Antibiotikum über der MPK₉₀-Konzentration vorliegt, nicht nur für die Prävention der Selektion resistenter Mutanten von Bedeutung ist, sondern auch Einfluss auf die rasche Abtötung der Bakterien hat. So erreicht Moxifloxacin bei therapeutischer Dosierung eine MPK₉₀ über 24 Stunden. Zum intravenösen Einsatz von Moxifloxacin bei ambulant erworbener Pneumonie liegen derzeit zwei Phase-3-Studien vor. Intravenös appliziertes Moxifloxacin in Monotherapie eignet sich wahrscheinlich nicht nur für die Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie, sondern auch für eine Reihe weiterer Indikationen, beispielsweise für die Behandlung von komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen und für die Behandlung von intraabdominellen Infektionen. Diese Indikationen befinden sich derzeit in klinischer Prüfung.

Glycylcycline-Antibiotika

Tigecycline (GAR-936) (3, 5, 9)

Tigecyclin ist das erste Antibiotikum aus der neuen Klasse der Glycylcycline.

Es weist ein extrem weites Wirkspektrum auf und wirkt *in vitro* und *in vivo* gegen viele multiresistente Erreger:

Tigecyclin zeigt exzellente Aktivität gegen Gram-positive Kokken, einschließlich Methicillin-resistenter Staphylokokken, Penicillin-resistenter Pneumokokken und Vancomycin-resistenter Enterokokken. Tigecyclin zeigt auch hohe Aktivität gegen *Enterobacteriaceae*

mit Ausnahme von *Proteus spp.* und *Pseudomonas*. Generell ist es gegen Enterobakterien zwei- bis achtmal aktiver als Minocyclin. Auch Nicht-Fermenter wie *Acinetobacter spp.* und *Stenotrophomonas maltophilia* sind im Spektrum von Tigecyclin. Diese Daten sind vielversprechend, vor allem angesichts der zunehmenden weltweiten Resistenzprobleme bei Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien. Indikationen sind beispielsweise komplizierte intraabdominelle bzw. schwere Haut- und Weichteilinfektionen. Es ist nur eine parenterale Verabreichungsform verfügbar.

Antimykotika

Caspofungin (Cancidas®) (11, 15, 20)

Caspofungin ist ein Glucansynthesehemmer aus der Gruppe der Echinocandine. Diese neue Klasse von Antimykotika hemmt die Synthese von Glucan, einem Bestandteil der Pilzzellwand. Auf Grund des neuen Wirkungsmechanismus ist bisher keine Kreuzresistenz zu Azolen- oder Polyen-Antimykotika bekannt. Das semisynthetische Echinocandin Caspofungin wird aus einem Fermentationsprodukt des Pilzes *Glarea lozoyensis* synthetisiert. Caspofungin hat ein breites Spektrum und wirkt *in vitro* stark gegen *Candida*, *Aspergillus spp.*, aber auch gegen andere Pilze (z.B. *Histoplasma spp.*), sowie *Pneumocystis carinii*. Es wird intravenös appliziert. Für die Elimination ist die Verteilung, nicht jedoch die Metabolisierung des Wirkstoffes entscheidend. Die sehr langsame Elimination nach intravenöser Einmalgabe erfolgt innerhalb von 27 Tagen, zu 35% über die Faeces und zu 41% über den Urin. Die Dosierung beträgt am ersten Tag 70 mg als einstündige Infusion, danach wird auf die Erhaltungsdosis von 50 mg/Tag reduziert. Caspofungin ist seit Anfang 2002 zur Therapie der invasiven Aspergillose nach Versagen anderer Arzneimittel zugelassen. In einer großen Studie wurde bei 83 therapieresistenten invasiven Aspergillosen eine positive Ansprechrate von Caspofungin bei 45% festgestellt. Die Ergebnisse bestätigten die Wirksamkeit von Caspofungin bei der Behandlung von invasiver Aspergillose. Aber auch systemische Candidosen liegen im Indikationsbereich von Caspofungin.

Voriconazol (Vfend®) (12, 18)

Voriconazol gehört zur Gruppe der Azolderivate. Aufgrund des Wirkspektrums ergeben sich folgende Indikationen:

- Invasive Aspergillose
- Fluconazol-resistente, schwere invasive Candida-Infektionen
- Schwere Pilzinfektionen, hervorgerufen durch *Scedosporium spp.* und *Fusarium spp.*

Die Substanz kann sowohl parenteral als auch oral verabreicht werden. Die Anfangsdosis beträgt 6 mg/kg alle 12 h in den ersten 24 h, gefolgt von 4 mg/kg KG alle 12 h. Aufgrund des Abbauweges über den Cytochrom-Pathway kann es zu Medikamenteninteraktionen kommen. So sind Substanzen wie Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital ... bei Anwendung von Voriconazol kontraindiziert.

Wie die [Tabelle 1](#) zeigt, ist eine Reihe neuer Antiinfektiva verfügbar. Der kritische Einsatz dieser Substanzen entscheidet über die Geschwindigkeit der Resistenzentwicklung und somit der Effektivität.

Tabelle 1: Neue Antiinfektiva



Neue Antiinfektiva	
Carbapenem	Ertapenem, Faropenem
Ketolide	Telithromycin
Oxazolidinone	Linezolid
Chinolone	Moxifloxacin, Gatifloxacin
Glycylcycline	Tigecyclin
Echinocandin	Caspofungin
Azole	Voriconazol

Literatur:

1. Aldrige K.E.: „Ertapenem (MK-0826), a new carbapenem: comparative *in vitro* activity against clinically significant anaerobes.“ *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 44 (2002) 181-6.
2. Aubier M., et al.: „Telithromycin is as effective as amoxicillin/clavunate in acute exacerbation of chronic bronchitis.“ *Respir. Med.* 96 (2002) 862-71.
3. Betriu C., et al.: „*In vitro* activities of tigecycline (GAR-936) against recently isolated clinical bacteria in Spain.“ *Antimicrob. Agents and Chemotherapy* 46 (2002) 892-895.
4. Blondeau J.M., Hansen G.T.: „Moxifloxacin: a review of the microbiological, pharmacological, clinical and safety features.“ *Expert. Opin. Pharmacother.* 2 (2001) 317-35.
5. Chopra: „New developments in tetracycline antibiotics: glycylcyclines and tetracycline efflux pump inhibitors.“ *Drug Resist. Update* 5 (2002) 119-125.
6. Goldstein E.J.: „Intra-abdominal anaerobic infections: bacteriology and therapeutic potential of newer antimicrobial carbapenem, fluoroquinolone, and desfluoroquinolone therapeutic agents.“ *Clin. Infect. Dis.* 35 (2002) 106-11.
7. Hau T.: „Efficacy and safety of linezolid in the treatment of skin and soft tissue infections.“ *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 21(2002) 491-8.
8. Iannini P.B., Mandell L.A.: „An updated safety profile of moxifloxacin.“ *J. Chemother.* 14 Suppl. 2 (2002) 29-34.
9. Milatovic D., et al.: „Activities of glycylcycline tigecycline (GAR-936) against 1924 recent European clinical bacterial isolates.“ *Antimicrob. Agents Chemother.* 47 (2003) 400-49.
10. Moellering R.C.: „Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial.“ *Ann. Intern. Med.* 138 (2003) 135-142.
11. Mora-Duarte, et al.: „Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis.“ *N. Engl. J. Med.* 347 (2002) 2070-72.
12. Muijsers R.B., et al.: „Voriconazole: in the treatment of invasive aspergillosis.“ *Drugs* 62 (2002) 2655-64.
13. Muijsers R.B., Jarvis B.: „Moxifloxacin in uncomplicated skin and skin structure infections.“ *Drugs* 62 (2002) 967-73.
14. Nicholson S.C., et al.: „Gatifloxacin in community-based treatment of acute respiratory tract infections in the elderly.“ *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 44 (2002) 109-16.
15. Pacetti S.A., Gelone S.P.: „Caspofungin acetate for treatment of invasive fungal infections.“ *Ann. Pharmacother.* 37 (2003) 90-8.
16. Pelly L.: „IV-to oral switch therapy for community-acquired pneumonia requiring hospitalization: focus on gatifloxacin.“ *Adv. Ther.* 19 (2002) 229-42.

17. Perret C., et al.: „Pharmacokinetics and absolute oral bioavailability of an 800 mg oral dose of telithromycin in healthy young and elderly volunteers.“ *Chemotherapy* 48 (2002) 217-223.
18. Pfaller M.A., et al.: „*In vitro* activities of voriconazole, posaconazole, and four licensed systemic antifungal agents against candida species infrequently isolated from blood.“ *J.Clin. Microbiol.* 41 (2003) 78-83.
19. Solomkin J.S., et al.: „Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomised comparative phase III trial.“ *Ann. Surg.* 237 (2003) 235-45.
20. Stone E.A., et al.: „Caspofungin: an echinocandin antifungal agent.“ *Clin. Ther.* 24 (2002) 351-77.
21. Strahilevitz J., Rubinstein E.: „Novel agents for resistant Gram-positive infections – a review.“ *Int. J. Infect. Dis.* 6 Suppl. 1 (2002) 38-46.
22. Van Rensburg D.J., et al.: „Efficacy and safety of telithromycin in community-acquired pneumonia.“ *Curr. Med. Res. Opin.* 18 (2002) 397-400.
23. Wexler H.M., et al.: „*In vitro* activities of faropenem against 579 strains of anaerobic bacteria.“ *Antimicrob. Agents Chemother.* 46 (2002) 3669-75.

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann
Univ.-Klinik für Innere Medizin I,
Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
E-Mail: heinz.burgmann@meduniwien.ac.at

[zurück zum Inhalt](#)