

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Juli/August 2009 - 30. Jahrg.

## Übersicht

### Carbapeneme

Carbapeneme gehören zu den  $\beta$ -Laktaman-tibiotika. Sie zeichnen sich durch ein breites antibakterielles Wirkspektrum aus, das sowohl grampositive als auch gramnegative Bakterien umfasst. Vorläufer der Carbapeneme war Thienamycin, ein Stoffwechselprodukt von *Streptomyces cattleya*, das bereits 1976 beschrieben wurde. Seitdem sind etwa 50 weitere natürlich vorkommende Verbindungen aus dieser Antibiotikagruppe beschrieben und ungezählte halbsynthetische Derivate hergestellt worden. Zu den natürlichen Substanzen gehören auch die Olivansäuren (= Epithienamycin S), dabei handelt es sich um Carbapeneme mit relativ schwacher antibakterieller Wirkung aber inhibitorischen Eigenschaften gegen  $\beta$ -Laktamasen.

Die Isolierung, Reinigung und Strukturaufklärung von Thienamycin war schwierig, da das Molekül instabil ist und durch Dimerisierung inaktiviert wird. Angesichts niedriger Hemmkonzentrationen von nur 0,04 mg/l gegen *S. aureus* und 0,3 mg/l gegen *E. coli* wurde aber das Ziel einer Optimierung der Verbindung konsequent weiterverfolgt. Das erste therapeutisch verwendbare, semisynthetische Derivat aus dieser Arzneimittelgruppe war das N-Formimidoyl-Thienamycin - besser bekannt unter dem Namen Imipenem (ZIENAM) - das 1984 eingeführt wurde. Erst 11 Jahre später wurde Meropenem (MERONEM) als zweites Carbapenem zugelassen, heute stehen mit Ertapenem (INVANZ) und Doripenem (DORIBAX) weitere Carbapeneme zur parenteralen antibakteriellen Therapie zur Verfügung (Tabelle 1). Als ein Beispiel für einige neuere Antibiotika aus dieser Gruppe sei Tomopenem (= CS-023; noch nicht im Handel) erwähnt, das sich durch eine höhere in vitro-Wirkung gegen *P. aeruginosa* auszeichnet und auch eine Aktivität gegen Methicillin-resistente Staphylokokken (= MRSA) aufweist.<sup>1,2</sup>

Die Einführung der Carbapeneme war mit einer kritikwürdigen behördlichen Ent-

<b>Inhalt</b>		<b>4/2009</b>
<b>Übersicht</b>		
– Carbapeneme		Seite 31-35
– Optimale Meropenem-Dosierung		Seite 35
<b>Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (34)</b>		
– Brucella Spezies		Seite 33
<b>Neueinführung</b>		
– Synflorix – neuer Pneumokokken-Impfstoff		Seite 36
<b>Knochen-/ Gelenkinfektionen</b>		
– Chronische Staphylokokken-Osteomyelitis		Seite 36-37
– Infizierte Gelenkprothesen		Seite 37
<b>Pneumonie</b>		
– Kombination besser als Monotherapie?		Seite 37
<b>Resistenz</b>		
– Pneumokokkenresistenz in Deutschland		Seite 38
<b>Chronische Bronchitis</b>		
– Langzeittherapie mit Makroliden?		Seite 38
<b>Harnwegsinfektionen</b>		
– Cranberry-Extrakt in der Prophylaxe?		Seite 38-39
<b>Toxizität</b>		
– Colistin und Niere		Seite 39
<b>Antibiotika-Politik</b>		Seite 39-40
<b>Leserbrief</b>		Seite 40

scheidung verbunden: das damals zuständige Bundesgesundheitsamt (BGA) hatte am 5. Oktober 1984 das „Ruhe der Zulassung“ für ZIENAM (Imipenem / Cilastatin) angeordnet. Die damalige Begründung beruhte vorwiegend auf vermeintlich hohen Todesfallzahlen unter der Behandlung mit dem Antibiotikum, welche sich jedoch seit den ersten klinischen Prüfungen im Prinzip unverändert zwischen 4,3 und 5,0 % der zumeist schwerkranken Patienten bewegten. Mit einigen Änderungen im Beipackzettel wurde das Arzneimittel dann zum 1. April

1985 wieder voll zugelassen. In dieser Zeitschrift wurde die Entscheidung damals folgendermaßen kommentiert: „Insgesamt kann die sechs Monate dauernde „Rubeaktion“ des BGA nicht als adäquat eingestuft werden; es bleibt abzuwarten, inwieweit sich dieser Vorgang auf die Akzeptanz dieses Antibiotikums auswirken wird“ (ZCT 1985; 6: 20-21). Trotz damaliger behördlicher Bedenken haben die Carbapeneme heute einen unbestrittenen Platz in der Behandlung von lebensbedrohlichen bakteriellen Infektionen bei schwerkranken Patienten. Im

**Tabelle 1:** Therapeutisch relevante Carbapeneme

Carbapenem	Handelsname	Jahr der Einführung in der ZCT*	Kurzbeschreibung
Thienamycin	---	1976**	---
Imipenem***	ZIENAM	1984	1985; 6: 20 - 21
Meropenem	MERONEM	1995	1995; 16: 37- 38
Ertapenem	INVANZ	2002	2002; 23: 27 - 28
Doripenem	DORIBAX	2008	2008; 29: 44 - 46

\*alle Artikel stehen im Internet auf der Website der ZCT ([www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)) unter der Rubrik „Neueinführungen / Kurzbeschreibungen“ frei zur Verfügung

\*\* Thienamycin kann aufgrund der hohen Instabilität therapeutisch nicht verwendet werden, angegeben ist das Jahr der Erstbeschreibung

\*\*\* Imipenem ist nur in Kombination mit Cilastatin anwendbar. Der Stoff hemmt die Dehydropeptidasen in der Niere und erhöht so die Stabilität

**Tabelle 2:** In vitro-Aktivität der Carbapeneme gegen klinisch relevante Erreger. Angegeben sind die minimalen Hemmkonzentrationen (mg/l), bei denen mindestens 90% der untersuchten Stämme im Wachstum gehemmt werden (MHK<sub>90</sub>-Werte)

Erreger	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
<b>Grampositive Bakterien</b>				
Staph. aureus (MSSA)	≤0,5	0,12	0,25	0,06
Staph. aureus (MRSA)	32	32	>32	16
Staph. epidermidis	0,016	0,12	0,25	0,06
Streptococcus pyogenes	≤0,008	≤0,008	≤0,008	≤0,008
S. pneumoniae (PS)	≤0,008	≤0,008	0,015	≤0,008
S. pneumoniae (PR)	1	1	2	1
Enterococcus faecalis	4	16	16	8
E. faecium	>8	>16	>16	>16
Listeria monocytogenes	0,12	0,12	0,5	NA
<b>Gramnegative Bakterien</b>				
Acinetobacter spp.	0,25	1	>8	1
Citrobacter freundii	1	0,03	≤0,015	0,03
Enterobacter cloacae	2	0,06	0,06	0,06
Escherichia coli	≤0,5	0,03	≤0,06	0,03
E. coli (ESBL)	≤0,5	0,06	0,25	0,06
H. influenzae	4	0,25	0,12	0,5
Klebsiella pneumoniae	1	0,03	≤0,06	0,06
K. pneumoniae (ESBL)	1	0,12	0,5	0,12
Moraxella catarrhalis	0,12	≤0,008	0,008	0,03
Proteus mirabilis	2	0,06	≤0,06	0,25
Proteus vulgaris	4	0,12	0,25	0,5
Ps. aeruginosa	>8	16	>8	8
Stenotrophomonas maltophilia	>8	>16	>8	>16
<b>Anaerobe Bakterien</b>				
Bacteroides fragilis	0,5	0,5	0,5	1
Clostridium difficile	4	4	4	2
Clostridium perfringens	0,12	≤0,06	0,06	NA
Peptostreptococcus spp.	0,06	0,12	0,12	NA

## Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (34)

### Brucella Spezies

**Taxonomie, Morphologie und Kultur:** Brucellen sind gramnegative, unbewegliche kokkoide Stäbchenbakterien; das Wachstum erfolgt aerob und mikroaerophil auf komplexen Nährmedien. Sie können bei normalen Temperaturen in der Umwelt oder in Milch bzw. Milchprodukten Tage bis Wochen überleben. Als menschenpathogen gelten die Spezies *B. melitensis* (Maltafieber), *B. abortus* (Morbus Bang), sowie in seltenen Fällen *B. suis* und *B. canis*.

**Epidemiologie:** Brucellen kommen weltweit hauptsächlich bei Rindern, Schweinen, Ziegen, Schafen und Hunden vor; in Deutschland sind die Erreger durch konsequente Kontrollen der Tierbestände selten, die Bundesrepublik gilt als amtlich frei von *B. melitensis* und *B. abortus*. Häufig sind sie dagegen in Ost- und Südeuropa (bes. Türkei); gelegentlich erfolgt die Einschleppung der Erreger durch unkontrollierte Tiere.<sup>1</sup> Bei den 2007 in Deutschland gemeldeten Fällen wurden drei (16 %) der Betroffenen in Deutschland infiziert, zehn (53 %) in der Türkei, der Rest in unterschiedlichen Ländern. Im Jahr 2008 wurden nach IfSG 24 Fälle gemeldet. Infektionen entstehen überwiegend durch Tierkontakt (Geburt) oder tierische Produkte, aber auch über Inhalation von infizierten Partikeln (Zoonose). Daher sind Schäfer, Schafscherer, Tierhalter, Metzger und Veterinärmediziner besonders gefährdet. Durch den Genuss von Nahrungsmitteln, wie Rohmilchprodukte (z.B. Schafs- und Ziegenkäse) sowie Leber oder Milz, ist eine Infektion ebenfalls möglich. Seltener sind Übertragungen durch Geschlechtsverkehr und Stillen sowie Knochenmarktransplantation und Blutkonserven.

Eine berufliche Exposition besteht in mikrobiologischen Laboratorien. Familiäre Ausbrüche (direkte oder indirekte Übertragung) sind möglich.<sup>1</sup>

**Pathogenese, Krankheitsbild:** Die Erreger werden in Makrophagen aufgenommen und in die regionalen Lymphknoten transportiert, von dort erfolgt dann die Ausbreitung in den gesamten Organismus. Viele Infektionen verlaufen asymptomatisch; die Krankheitserscheinungen bei Manifestation (*B. abortus*, *B. melitensis*) sind nach einer Inkubationszeit von 5 bis 60 Tagen anfänglich in vielen Fällen uncharakteristisch und für beide Erreger identisch.<sup>2</sup> Gelegentlich findet sich eine Lymphadenopathie oder eine palpable Leber und/oder Milz, im späteren Krankheitsverlauf kann Fieber mit einer gewissen Periodizität (Febris undulans) auftreten sowie Sepsis, Nachtschweiß, Gelenkschmerzen und asymmetrische Gelenkschwellungen (Arthritis), daneben Hepatosplenomegalie (selten auch mit Milzinfarkt), venöse und arterielle Thrombosen, Epididymitis und Orchitis sowie „kalte“ Abszesse besonders vertebral (Osteomyelitis) und paravertebral (DD Yersiniose bzw. Tuberkulose). Im Knochenmark sind Granulome nachweisbar; Anämie, Leukopenie, Thrombopenie wahrscheinlich als Folge einer Hämophagozytose (bes. bei Infektionen durch *B. melitensis*). Wichtig ist auch, an die Möglichkeit einer Endokarditis durch Brucellen zu denken (meist Aortenklappe); viele der Patienten haben vorbestehende Klappenschäden. Der Verlauf ist subakut mit Herzversagen und häufig tödlichem Ausgang. Ein sofortiger Klappen-

ersatz ist notwendig. In seltenen Fällen erfolgt die Manifestation auch als Myokarditis. Es existieren chronische Verlaufsformen der Brucellose (> 1 Jahr), die sich auch in Form einer Neurobrucellose (bes. durch *B. melitensis*, gelegentlich *B. abortus* und selten *B. suis*)<sup>3</sup> mit Beteiligung des ZNS (Meningoenzephalitis, Meningomyelitis, Visusverlust) und der peripheren Nerven manifestieren können. Die Letalität ist insgesamt mit 2 % niedrig, bei Patienten mit Endokarditis aber hoch! In außergewöhnlichen epidemiologischen Situationen muss auch an den Einsatz von Brucellen als Biowaffe in Form eines Aerosols gedacht werden.

Bei Tieren ist die Infektion eine der wichtigsten Abortursachen; auch beim Menschen kann die Infektion zu Fehlgeburten führen.

**Diagnostik:** Berufs-, Reise- und Nahrungsmittelanamnese! Der kulturelle Nachweis erfolgt mit verlängerter Bebrütungszeit in Blut, Abszessmaterial (z.B. Knochen), Knochenmark, Gewebe, Urin (bes. *B. melitensis*) und Liquor. Beim Antikörpernachweis (gepaarte Seren im Abstand von zwei bis vier Wochen) wird die ELISA-Methode bevorzugt und mittels Komplementbindungsreaktion bestätigt, wobei Kreuzreaktionen mit zahlreichen Erregern zu beachten sind. Von einigen Laboratorien wird auch ein PCR-Nachweis angeboten.<sup>4</sup>

**Therapie, Prävention, Meldepflicht:** Die primäre Therapie besteht in der Gabe von Doxycyclin (DOXYCYCLIN-RATIOPHARM u.a.) mit oder ohne Rifampicin (EREMFAT u.a.) für sechs Wochen plus Gentamicin (REFOBACIN u.a.) für zwei Wochen.<sup>5</sup> Bei Endokarditis wird zusätzlich ein früher Klappenersatz empfohlen.

Vorsicht ist bei Verzehr von Molkereiprodukten aus unpasteurierter Milch geboten. Eine berufliche Exposition (auch in Laboratorien) ist zu beachten! Frauen mit Brucellose sollten nicht stillen, da eine Übertragung auf den Säugling möglich ist (intrazelluläre Lagerung der Erreger); als infektiös anzusehen sind bei erkrankten Personen Blut, Urin, Sperma, Fruchtwasser, Nachgeburten und Lochialsekret. Eine Isolation der Erkrankten bei Beachtung der Standardhygiene ist nicht notwendig. Personen, die an einer Brucellose erkrankt sind oder waren, sind von einer Blutspende ausgeschlossen. Meldepflicht besteht bei direktem und indirektem Erregernachweis.

1. HEIZMANN, W. et al.  
J Hyg (Lond). 1985; 95: 639 - 653
2. DOKUZOGUZ, B. et al.  
J Infect 2005; 50: 41 - 45
3. WALLACH, J.C. et al.  
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 760 - 762
4. CASTANO, M.J., SOLERA J.  
J Clin Microbiol 2009; 47: 2084 - 2089
5. SKALSKY, K. et al.  
BMJ 2008; 336: 701 - 704

Jahre 2008 hatten die Carbapeneme einen Anteil von 24 % an dem deutschen Markt für intravenöse Antibiotika, was insgesamt 83 Mio. € entsprach.

### Chemische Struktur

Die Grundstruktur der Carbapeneme unterscheidet sich von den Penicillinen in einigen Punkten. Das Schwefelatom in Po-

sition 1 ist durch Kohlenstoff ersetzt und zwischen C2 und C3 befindet sich eine charakteristische Doppelbindung. Die ausgeprägte, typische  $\beta$ -Laktamastabilität der Carbapeneme hängt mit dem *trans*- $\alpha$ -Hydroxyethyl-Substituenten in Position 6 zusammen. Hier unterscheiden sich die Carbapeneme von anderen  $\beta$ -Laktamantibiotika, deren Seitenkette eine *cis*-Konfiguration aufweist. Eine ausreichende Stabilität im

menschlichen Organismus wird bei Imipenem nur durch gleichzeitige Gabe von Cilastatin erreicht. Bei den drei neueren Carbapenemen wird die Stabilität gegen Dehydropeptidasen durch die 1- $\beta$ -Methylgruppe gewährleistet.

Der Substituent in Position 2 hat wesentlichen Einfluss auf die antimikrobielle Aktivität und ist mitbestimmend für die

**Tabelle 3:** Pharmakokinetik der Carbapeneme nach einmaliger intravenöser Gabe

	Imipenem		Meropenem		Ertapenem		Doripenem
					gesamt	frei	
Dosis [g]	0,5	1	0,5	1	1	1	0,5
C <sub>max</sub> [mg/l]	30-35	60-70	26	50-60	154,9	22,0	20,2
AUC [mg·h/l]	42,2	186	27,2- 32,4	66,9- 77,5	572,1	68,6	44,1
T <sub>1/2</sub> [h]	1		1		3,8		0,93
Vd [l/kg]	0,23-0,31		0,23-0,35		8,2	1,5	NA
Proteinbindung [%]	20		2		92-95*		8,9
Unveränderte Elimination [%]	60-70 (mit Cilastatin)		70		44		75
Dosisintervall [h]	6-8 h		6-8 h		24 h		6-8 h

Angegeben ist jeweils der Mittelwert oder der Bereich.

\* konzentrationsabhängig

pharmakokinetischen Eigenschaften. Mit Ausnahme von Imipenem besitzen die verfügbaren Carbapeneme einen modifizierten Pyrrolidin-Substituenten, mit dem offenbar die bessere Aktivität im gramnegativen Bereich zusammenhängt. Beim Ertapenem wurde dieser Ring zusätzlich mit einem Benzoessäurerest versehen, der das Molekulargewicht erhöht, das Molekül lipophiler macht und bei physiologischen pH-Werten negativ geladen ist. Die hohe Proteinbindung und die lange Halbwertszeit des Ertapenems werden durch diese Strukturmerkmale verursacht. Die Modifikationen in der Struktur von Doripenem erhöhen die Aktivität gegen die Gruppe der Nonfermenter bei den gramnegativen Bakterien, wie zum Beispiel *Pseudomonas aeruginosa*.

### Antibakterielle Eigenschaften, Resistenz

Die antibakterielle Wirkung der Carbapeneme kommt durch die Bindung an verschiedene Penicillinbindepoteine zustande, woraus eine Hemmung der Peptidoglykansynthese bzw. des Zellwandaufbaus der Bakterien resultiert. Carbapeneme entfalten ihre bakterizide Wirkung durch Bindung an die PBPs 1a, 1b und 2. Damit unterscheiden sie sich von den Aminopenicillinen und Cephalosporinen, die bevorzugt an PBP3 binden. Das Spektrum dieser Antibiotika ist breit. Ein Vergleich der antibakteriellen Aktivität der einzelnen Carbapeneme ist nur mit Einschränkung möglich, da die verfügbaren Substanzen nicht gegen alle Erreger direkt vergleichend untersucht wurden. Eine Zusammenstellung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK<sub>90</sub>), die aus verschiedenen Studien stammen, wird in der Tabelle 2 wiedergegeben und gestattet eine Orientierung.

Mit Blick auf die therapeutische Verwendung ist besonders ihre Aktivität gegen Erreger von Interesse, die gegen andere  $\beta$ -Laktamantibiotika resistent sind. Der Grund für die Unterschiede liegt in der ausgeprägten Stabilität der Carbapeneme gegen fast alle  $\beta$ -Laktamasen, einschließlich der AmpC-Enzyme und der  $\beta$ -Laktamasen mit erweitertem Spektrum (= extended spectrum  $\beta$ -lactamases, ESBL). Da sie weder an das PBP2a bei Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) noch das PBP5 bei *E. faecium* binden, sind sie gegen diese Erreger resistent. Daneben gibt es auch bei den Carbapenemen eine durch  $\beta$ -Laktamasen verursachte Resistenz. Die entsprechenden Enzyme werden häufig als Carbapenemase bezeichnet, allerdings inaktivieren sie in ähnlicher Weise meist auch die Penicilline und Cephalosporine. Es handelt sich um die Metallo- $\beta$ -Laktamasen der Klasse B, sowie  $\beta$ -Laktamasen der Klassen A und D. IMP-1, eine Metallo- $\beta$ -Laktamase, wurde 1991 in Japan als erste Carbapenemase in einem Isolat von *S. marcescens* nachgewiesen, therapeutisch bedeutsam ist das Vorkommen dieses Enzyms in *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* und anderen Arten. Es ist bekannt, dass zum Beispiel die Resistenz von *P. aeruginosa* gegen Imipenem neben der Aktivität von  $\beta$ -Laktamasen auch durch den Verlust von Porin-Proteinen (OprD) und Effluxpumpen mitbedingt ist. Insgesamt sind also diverse Mechanismen beschrieben worden, die für die Entwicklung der Resistenz gegen Carbapeneme verantwortlich sind.<sup>3</sup>

Der wichtigste pharmakodynamische Parameter, der mit dem Therapieergebnis korreliert, ist die Zeitdauer, während der die Plasmaspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentrationen liegen (T > MHK). Um eine bakterizide Wirkung zu erzielen,

sollten die Spiegel für etwa 40 % des Dosierungsintervalls oberhalb der Hemmkonzentration liegen. Im Unterschied zu anderen  $\beta$ -Laktamantibiotika ist bei den Carbapenemen ein postantibiotischer Effekt (PAE) nachgewiesen worden. Eine Zeitdauer von 4 bis 5 Stunden ist für den postantibiotischen Effekt von Meropenem gegen *E. coli* und *P. aeruginosa* ermittelt worden.

### Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Daten der Carbapeneme nach einmaliger intravenöser Verabreichung werden in der Tabelle 3 dargestellt. Die höchsten Konzentrationen im Plasma nach Gabe von 500 oder 1000 mg werden mit Ertapenem erreicht. Bei Berücksichtigung der freien, nicht an Plasmaproteine gebundenen Fraktion liegen die Konzentrationen allerdings in einem Bereich, der dem der anderen Carbapeneme entspricht. Carbapeneme verteilen sich, wie alle  $\beta$ -Laktamantibiotika, nur extrazellulär. Die Verteilungsvolumina liegen mit ca. 16 Litern etwa im Bereich des Extrazellulärvolumens. Ertapenem wird deutlich langsamer eliminiert als die anderen Antibiotika dieser Gruppe. Die Halbwertszeit wurde mit 3,8 Stunden berechnet, während sie sonst im Bereich von einer Stunde liegt. Auch bei Cilastatin, das als Dehydropeptidase-Inhibitor zusammen mit Imipenem verabreicht werden muss, beträgt die Halbwertszeit eine Stunde. Da alle Carbapeneme in hohem Maße unverändert renal eliminiert werden, ist eine individuelle Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz notwendig. Bei Patienten mit fortgeschrittener Einschränkung der Nierenfunktion (Cl<sub>CR</sub> < 10 ml/min) muss mit einer Verlängerung der Halbwertszeiten auf vier Stunden (Imipenem), sieben Stunden (Meropenem) und 14 Stunden (Ertapenem) gerechnet werden. Unter diesen Bedingungen ist die Elimination von Cilastatin (Halbwertszeit: 15 Std.) stärker reduziert als die von Imipenem. Ausreichende Erfahrungen mit Doripenem liegen bei derartigen Patienten mit ausgeprägter Niereninsuffizienz nicht vor. Eine Halbwertszeit von 4,6 Stunden wurde bei Patienten mit einer Cl<sub>CR</sub> von  $\leq$  30 ml/min ermittelt.

Unter den verfügbaren Carbapenemen besitzt Doripenem die höchste Stabilität. Diese Eigenschaft ermöglicht längere Infusionszeiten. Da die Zeitdauer, während der die antimikrobiell wirksamen Konzentrationen im Organismus des Patienten überschritten werden, entscheidend für den Therapieerfolg ist, stellt die Möglichkeit zu längeren Infusionszeiten eine interessante Option dar. In einer direkt vergleichenden Studie wurden nach Infusion von 500 mg über 30, 60 oder 240 Minuten Spitzenkonzentrationen von 32,6 mg/l, 23 mg/l oder 8,7 mg/l gemessen. Verabreicht man die doppelte Dosis von 1,0 g über 240 Minuten, liegen die Spitzenspiegel bei 18,8 mg/l.<sup>4</sup>

## Therapeutische Anwendung, Verträglichkeit

Carbapeneme werden vor allem zur kalkulierten Therapie von schwerwiegenden Infektionen durch grampositive oder gramnegative aerobe oder anaerobe Erreger angewandt. Dazu zählen zum Beispiel Infektionen des Bauchraumes, der Nieren und ableitenden Harnwege, der Haut und Weichgewebe, der Knochen und Gelenke, der Geschlechtsorgane, der Atemwege sowie die Sepsis. Dementsprechend kommen sie primär im Krankenhausbereich zum Einsatz. Besondere Bedeutung haben sie bei der Therapie von Infektionen durch ESBL-bildende Bakterien.

Carbapeneme sind insgesamt gut verträgliche Antibiotika. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählen lokale Unverträglichkeitsreaktionen an der Infusionsstelle, gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, sowie Hautreaktionen (Juckreiz, Exanthem). Diese unerwünschten Wirkungen waren meist nicht schwerwiegend; die Abbruchraten während der klinischen Prüfung lagen unter 2 %.

Bei Behandlung mit Imipenem / Cilastatin kann es zu Krampfanfällen kommen – vor allem, wenn die empfohlene Dosierung überschritten wird. Risikofaktoren, die das Auftreten von Krampfanfällen begünstigen, sind bestehende ZNS-Erkrankungen (Epilepsie, Apoplex etc.), sowie die Therapie mit hohen Dosen (viermal täglich 1,0 g) und eine eingeschränkte Nierenfunktion. Das Krampfpotenzial der neueren Carbapeneme ist geringer, wie sich tierexperimentell nachweisen lässt. Meropenem ist daher auch zur Therapie der Meningitis zugelassen.

Carbapeneme können die Plasmakonzentration des Antiepileptikums Valproinsäure (ERGENYL u.a.) reduzieren. Valproinsäure wird überwiegend glukuronidiert, der Metabolit wird anschließend zum Teil wieder hydrolytisch gespalten. Wahrscheinlich hemmen die Carbapeneme die Hydrolyse des Glukuronids und dadurch liegt weniger freie Valproinsäure im Plasma vor. Die Serumspiegel von Valproinsäure müssen daher kontrolliert und die Dosierung eventuell angepasst werden, wenn ein Carbapenem gleichzeitig verabreicht wird.

**ZUSAMMENFASSUNG: Die Carbapeneme Imipenem / Cilastatin (ZIENAM), Meropenem (MERONEM), Ertapenem (INVANZ) und Doripenem (DORIBAX) sind wichtige Antibiotika zur kalkulierten und gezielten Therapie schwerkranker Patienten. Sie weisen ein breites antibakterielles Spektrum auf, das sowohl grampositive als auch gramnegative aerobe und anaerobe Bakterien**

**umfasst. Die Unterschiede zwischen den vier Carbapenemen sind gering, Meropenem und Doripenem besitzen in vitro eine etwas höhere Aktivität gegen *P. aeruginosa*. Alle heute verfügbaren Carbapeneme sind nur zur intravenösen Infusion geeignet. Aufgrund der hohen physiko-chemischen Stabilität kann Doripenem über einen Zeitraum von bis zu vier Stunden infundiert werden, was unter Berücksichtigung der pharmakodynamischen Eigenschaften der  $\beta$ -Laktamantibiotika vorteilhaft erscheint. Das Verteilungsvolumen entspricht etwa dem Extrazellulärraum, die Elimination erfolgt überwiegend renal. Ertapenem wird mit einer Halbwertszeit von etwa vier Stunden ausgeschieden, die anderen Carbapeneme haben eine Eliminationshalbwertszeit von etwa einer Stunde. In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit bei diversen Infektionen nachgewiesen, dazu zählen zum Beispiel Infektionen des Bauchraumes, der Nieren und ableitenden Harnwege, der Haut und Weichgewebe, der Knochen und Gelenke, der Geschlechtsorgane, der Atemwege sowie die Sepsis. Die Verträglichkeit ist insgesamt gut, gastrointestinale Reaktionen und Hautreaktionen sind die häufigsten Nebenwirkungen. Bei gleichzeitiger Gabe von Valproinsäure (ERGENYL) können offenbar alle Carbapeneme einen Krampfanfall verursachen, weil sie die Blutspiegel des Antiepileptikums reduzieren.**

1. BRYSKIER, A.  
in: Antimicrobial Agents, Bryskier, A. (Hrsg.), ASM Press, Washington, 2005, S. 269 - 318
2. ZHANEL, G.G. et al.  
Drugs 2007; 67: 1027 - 1052
3. NORDMANN, P. und POIREL, L.  
Clin Microbiol Infect 2002;8: 321 - 331
4. CIRILLO, I. et al.  
Clin Pharmacokin 2009; 49: 798 - 806

## Meropenem-Dosierung bei septischen Patienten: Bolus- oder kontinuierliche Infusion?

Meropenem (MERONEM) ist ein Carbapenem-Antibiotikum, welches insbesondere bei problematischen gramnegativen Erregern in der Intensivmedizin erfolgreich eingesetzt wird. Als Betalaktamantibiotikum ist Meropenem in seiner Wirkung zeitabhängig, d.h. die beste Effektivität wird bei langdauernden antibiotisch wirksamen Konzentrationen oberhalb der minimalen Hemmkonzentrationen des verantwortlichen Erregers erreicht. Für zeitabhängig wirksame Antibiotika hat sich in den letzten Jahren die kontinuierliche Infusion als vor-

teilhafter gegenüber der üblichen Bolusgabe herausgestellt. Dieses Konzept wurde in Brisbane, Australien, bei zehn kritisch kranken septischen Patienten, die alle kontrolliert beatmet wurden, überprüft. In randomisierter Zuordnung erhielten fünf Patienten nach einer 1500 mg Meropenem-Erstdosis jeweils 1000 mg über drei Minuten alle acht Stunden; die Vergleichsgruppe erhielt nach einer Anfangsdosis von 500 mg über drei Minuten eine kontinuierliche Infusion mit 3000 mg Meropenem über 24 Stunden. Neben den regelmäßigen Plasmakonzentrationsmessungen wurde auch eine Mikrodialyse zur Bestimmung von Gewebekonzentrationen mittels eines entsprechenden Mikrodialysegerätes am rechten Oberarm der Patienten durchgeführt. Das mittlere Lebensalter der Patienten lag zwischen 55 und 57 Jahren und die Kreatinin-clearance lag im Normalbereich zwischen 93 und 106 ml pro Minute. Unter der Bolusinjektion ergaben sich naturgemäß höhere Plasmakonzentrationen von im Mittel 93 mg/l im Vergleich zu 48 mg/l bei der kontinuierlichen Infusion, jedoch konnte mit der kontinuierlichen Infusion eine mediane Talkonzentration von 7 mg/l aufrecht erhalten werden, während diese gegen Null bei der Bolusgabe ging. Auch im subkutanen Gewebe lagen unter der Bolusgabe die Talspiegel bei Null versus 4 mg/l unter der Infusionstherapie. Pharmakodynamisch wurden mit beiden Applikationsformen gegen die Mehrzahl der gramnegativen Erreger optimale Effektivitätswerte erreicht. Gegenüber weniger empfindlichen Keimen, wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter* Spezies, verhielten sich allerdings die pharmakodynamischen Parameter gerade bei MHK-Werten von 16 mg/l und höher günstiger unter den kontinuierlichen Infusionsbehandlungen, wobei allerdings bei sehr hohen MHK-Werten bis zu 6000 mg täglich notwendig waren. Wichtig ist dabei, dass Meropenem in einer 0,9%igen Kochsalzlösung bei 22° C über acht Stunden stabil ist, so dass mit einer Infusion alle acht Stunden kein Aktivitätsverlust auftritt.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Studie an kritisch kranken septischen Patienten mit normaler Nierenfunktion ist eine der ersten, die eine Optimierung der pharmakodynamischen Aktivität bei kontinuierlicher Infusion von Meropenem (MERONEM) mit 3000 mg üblicherweise über 24 Stunden zeigen konnte. Höhere anhaltende Plasmaspiegel und auch Gewebekonzentrationen sind bei problematischen gramnegativen Erregern mit höheren Hemmkonzentrationen sicherlich optimale Indikationen für eine Infusionstherapie mit dieser Substanz im Vergleich zur mehrfachen Bolusinjektion.**

ROBERTS, J.A. et al.  
J Antimicrob Chemother 2009; 64: 142 - 150

## Neueinführung

### Neuer Konjugatimpfstoff gegen Pneumokokken-Infektionen

Die akute Otitis media ist eine häufig vorkommende Erkrankung des Kindesalters mit unterschiedlicher Ätiologie. Etwa zwei Drittel der Erkrankungen werden durch *Streptococcus pneumoniae* und nicht-typisierbare Stämme von *Haemophilus influenzae* verursacht. Obwohl zahlreiche Antibiotika zur Verfügung stehen, die zur Therapie einer Mittelohrentzündung in Frage kommen, bereitet die Erkrankung im ärztlichen Alltag doch immer wieder Schwierigkeiten. Dies liegt (1.) an den Problemen einer exakten Diagnosestellung hinsichtlich viraler oder bakterieller Genese, (2.) an der zunehmenden Resistenzentwicklung der bakteriellen Erreger und (3.) an den häufig auftretenden Rezidiven bei entsprechender individueller Prädisposition des Patienten.

Seit einigen Monaten ist ein neuer Impfstoff verfügbar, der zehn Serotypen von *Streptococcus pneumoniae* enthält (SYNFLORIX®). Er ist zugelassen zur aktiven Immunisierung gegen Pneumokokken-verursachte Infektionen und akute Otitis media bei Kindern von sechs Wochen bis zum Abschluss des zweiten Lebensjahres.<sup>1</sup> Gegenüber der bereits zugelassenen 7-valenten Pneumokokken-Vakzine (PREVENAR®) erfasst der neue Impfstoff zusätzlich die Typen 1, 5 und 7F. Beide Vakzinen werden intramuskulär injiziert. Sie enthalten Pneumokokken-Polysaccharide, die an Trägerproteine gekoppelt sind (abgewandeltes Diphtherietoxin oder Membranprotein aus *Neisseria meningitidis*). Säuglinge bis zum sechsten Monat erhalten zur Grundimmunisierung jeweils drei Dosen, Kinder bis zwei Jahren nur zwei. Für Kinder, die bereits im Säuglingsalter mit Synflorix geimpft wurden, wird eine Auffrischung im Alter von 12 bis 15 Monaten empfohlen.

### Wirksamkeit

Die Schutzwirkung von Synflorix gegen invasive Pneumokokken-Erkrankungen wurde nicht untersucht. Die Bewertung der potenziellen Wirksamkeit gegen invasive Pneumokokkenerkrankungen beruht auf einem Vergleich der Immunantwort auf die sieben gemeinsamen Serotypen, die in Synflorix und einem anderen Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (Prevenar 7-valent) enthalten sind, und für den die Schutzwirkung bereits früher untersucht wurde. Die Immunantwort auf die zusätzlichen drei Serotypen in Synflorix wurde ebenfalls bestimmt.

In einer Vergleichsstudie mit Prevenar 7-valent wurde die Nicht-Unterlegenheit der

Immunantwort von Synflorix für alle Serotypen außer 6B und 23F gezeigt. 65,9 % bzw. 81,4 % der Säuglinge, die im Alter von 2, 3 und 4 Monaten geimpft wurden, erreichten einen Monat nach der dritten Dosis von Synflorix den Antikörper-Schwellenwert gegen die Serotypen 6B bzw. 23F (versus 79,0 % bzw. 94,1 % nach drei Dosen von Prevenar 7-valent). Die klinische Relevanz dieser Unterschiede ist nicht bekannt.

Der Anteil der geimpften Säuglinge, die den Antikörper-Schwellenwert gegen die drei zusätzlichen Serotypen in Synflorix (1,5 und 7F) erreichten, betrug 97,3 %, 99,0 % bzw. 99,5 % und war mindestens genauso gut wie die aggregierte Immunantwort von Prevenar 7-valent gegen die sieben gemeinsamen Serotypen (95,8 %).<sup>2</sup>

In einer weiteren großen Studie wurde geprüft, ob die Vakzine die akute Otitis media verhindern kann. Fast 5000 Säuglinge bekamen einen 11-valenten Vorläuferimpfstoff (der alle zehn Serotypen von Synflorix enthält) oder einen Hepatitis-A-Impfstoff. Laut Fachinformation wurde jede dritte Erkrankung vermieden.<sup>1,3</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Schmerzen, Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle, Schläfrigkeit, Appetitlosigkeit und Fieber waren die häufigsten unerwünschten Symptome, die im Zusammenhang mit der Vakzination beobachtet wurden. Bei gleichzeitiger Pertussisimpfung (DTPw) trat Fieber häufiger auf. Es ist sinnvoll, in diesen Fällen prophylaktisch ein Antipyretikum zu geben. Gleiches gilt für Kinder, die zu Krampfanfällen und Fieberkrämpfen neigen.

**ZUSAMMENFASSUNG: Ein neuer Impfstoff gegen Pneumokokken ist zur Prophylaxe der Otitis media zugelassen (SYNFLORIX). Im Vergleich zu dem bereits länger verfügbaren PREVENAR enthält der neue Impfstoff zusätzlich drei weitere Serotypen von Pneumokokken. Beide Impfstoffe zeigten eine ähnliche Wirksamkeit und Verträglichkeit. In den USA wurde unterdessen vom PREVENAR-Hersteller die Zulassung eines 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs beantragt, der bereits Ende 2009 in den Handel kommen könnte. Der neue Impfstoff enthält unter anderem den Serotyp 19A, der vermehrt schwere Infektionen verursachen soll.**

1. Fachinfo SYNFLORIX  
GlaxoSmithKline, Mai 2009
2. SYNFLORIX, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (PDF)  
[www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)
3. PRYMULA, R. et al.  
Lancet 2006; 367: 740 - 748

## Knochen-/ Gelenkinfektion

### Therapie der chronischen Staphylokokken-Osteomyelitis

Die Behandlung der chronischen Osteomyelitis durch Staphylokokken ist schwierig und kompliziert durch die üblicherweise erfolgende Biofilmbildung des Erregers. Die derzeitigen Empfehlungen beruhen auf einer Kombination aus einem chirurgischen Debridement und einer länger andauernden Antibiotikatherapie. Eine Vielzahl von Studien demonstrierten die erfolgreiche orale Behandlung mit Fluorchinolonen alleine oder in Kombination mit Rifampicin (RIFA u.a.). Allerdings ist die Zunahme von Fluorchinolon-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen ein Anlass, andere Kombinationen zu überdenken.

In einer randomisierten prospektiven Studie aus Barcelona wurden 50 Patienten mit einer gesicherten *S. aureus*-Osteomyelitis nach erfolgtem Debridement in eine prospektive Studie eingeschlossen. 22 Patienten erhielten Cloxacillin (in Deutschland nicht im Handel) intravenös über sechs Wochen in einer Dosierung von 2 g alle vier Stunden täglich gefolgt von einer oralen Cloxacillin-Behandlung mit 500 mg alle sechs Stunden für zwei weitere Wochen. Die Vergleichsgruppe bestand aus 28 Patienten und wurde mit einer oralen Kombination aus Rifampicin in einer Dosierung von 600 mg einmal täglich plus Cotrimoxazol (COTRIM u.a., 3 Tabletten á 80/400 mg) alle 12 Stunden über acht Wochen behandelt. Die Patienten wurden im Mittel über zehn Jahre nachbeobachtet; in dieser Zeit gab es fünf Rezidive, davon zwei (10 %) in der Cloxacillingruppe und drei (11 %) in der Vergleichsgruppe. Die Mehrzahl der Infektionen war in Femur und Tibia lokalisiert und das mittlere Lebensalter der beiden Gruppen lag zwischen 42 und 48 Jahren. Nach Ausschluss von jeweils zwei Patienten in jeder Gruppe, deren Krankheitsverlauf nicht weiter verfolgt werden konnte, ergab sich eine günstige Heilungsrate von 90 % unter Cloxacillin und 93 % unter der Kombination. Risikofaktoren für ein Rezidiv waren das Belassen eines Fremdkörpers im Knochen und die nicht komplette Durchführung des antibiotischen Protokolls. Die Verträglichkeit der antibiotischen Therapie war insgesamt günstig; in der Kombinationsgruppe entwickelten drei Patienten (10,7 %) ein Hautexanthem, jedoch wies keiner eine Leukopenie auf.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: In der Behandlung der Staphylokokken-bedingten chronischen Osteomyelitis**

**erwies sich die Kombination aus Rifampicin (RIFA u.a.) mit Cotrimoxazol (COTRIM u.a.) als wirkungsäquivalent zu der intravenösen Therapie von Cloxacillin (in Deutschland nicht im Handel) über jeweils acht Wochen. Eine kürzere antibiotische Therapiedauer und das Belassen prothetischen Materials waren Risikofaktoren für Rezidive, die allerdings in weniger als 10 % innerhalb einer zehnjährigen Beobachtungsphase auftraten.**

EUBA, G. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2009;  
53: 2672 - 2676

## Antibiotische Langzeittherapie bei infizierten Gelenkprothesen

Infektionen nach prothetischem Gelenkersatz sind eine bedeutsame und schwierige Komplikation bei derartigen Operationen. In den USA wird mit 2,5 % bakterieller Infektionen bei geschätzten 600.000 Prothesen jährlich gerechnet. Während üblicherweise derartige Infektionen zum Ersatz der primären Gelenkprothese führen, kann es durchaus Patienten geben, die infolge hohen Alters, schwerer Grunderkrankungen und anderer Risikofaktoren nicht erneut mit einer Gelenkprothese versorgt werden können. In einer retrospektiven Analyse in der Knocheninfektionsabteilung des orthopädischen Zentrums der Universitätsklinik in Oxford wurden bei 112 derartigen Gelenkinfektionen die Langzeitergebnisse bewertet. Grundsätzlich wurde in dieser Abteilung nach dem so genannten DAIR-Prinzip (Debridement, Antibiotics, Implant Retention) vorgegangen. Alle Patienten hatten ein ausführliches Debridement entweder offen operativ oder endoskopisch erhalten und die Funktion der Prothese wurde als in Ordnung beurteilt. Es handelte sich um 52 Hüftprothesen, 51 Knieprothesen und neun weitere Totalgelenkprothesen. Akzeptiert für diese Auswertung wurden nur Patienten mit repräsentativem positivem mikrobiologischem Befund oder/und einem histologischen Beweis einer Infektion. Die Hälfte der Patienten war 70 und mehr Jahre alt und 66 Patienten wiesen mindestens eine oder mehrere Grunderkrankungen auf. 69 % erlitten die Infektion innerhalb der ersten 90 Tage nach der Implantation.

*S. aureus* war mit 42 % der führende Erreger, MRSA wurde nur in 8 % nachgewiesen. In den ersten sechs Wochen wurden alle Patienten intravenös antibiotisch behandelt, vorwiegend mit einem Betalaktamantibiotikum oder einem Glykopeptid, basierend auf der Resistenztestung des nachgewiesenen Erregers. Die orale Fortsetzungstherapie bei Staphylokokkeninfektionen bestand

aus der Kombination von Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) in einer Dosierung von zweimal 500 mg täglich plus Rifampicin (RIFA u.a.) in einer Dosierung von zweimal täglich 300 mg. 59 % der Patienten erhielten diese Kombination. Alternativ wurden in 20 % Tetrazykline, in 13 % Betalaktame, in 6 % Fusidinsäure (in Deutschland nicht im Handel) und in 4 % Clindamycin (SOBELIN u.a.) eingesetzt. Die mittlere Beobachtungszeit bei diesen 112 Patienten betrug 2,3 Jahre. Die mittlere Dauer der Antibiotikatherapie lag bei 1,5 Jahren.

20 therapeutische Misserfolge wurden beobachtet, davon 12 nach dem Absetzen der Antibiotika und acht unter einer laufenden Antibiotikatherapie. In den ersten drei Monaten nach Beginn der Therapie traten acht Misserfolge nach Absetzen der Antibiotika auf und nur zwei während der laufenden antibiotischen Behandlung. Immerhin waren nach einem Jahr Behandlung noch 89 % der Patienten rezidivfrei, nach zwei Jahren 81 % und nach drei Jahren 78 %. Als Risikofaktoren für einen therapeutischen Misserfolg wurden vorwiegend eine vorangegangene Revision der Prothese und die arthroskopische Debridement-Prozedur bewertet.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Protheseninfektionen können bei erhaltener Funktion mittels Debridement und langzeitiger Antibiotikatherapie durchaus beherrscht werden. Eine zu kurze Antibiotikatherapiedauer in den ersten drei Monaten erhöht die Rezidivrate. Die Verträglichkeit auch einer über mehrere Jahre vorgenommenen oralen gezielten Antibiotikatherapie war gut und hatte auch nach drei Jahren nur eine Versagerquote von 22 %.**

BYREN, I. et al.  
J Antimicrob Chemother 2009; 63: 1264 - 1271

## Pneumonie

### β-Laktam-Monotherapie oder Kombination mit Makroliden bei ambulant erworbener Pneumonie?

In der Mehrzahl der nationalen und internationalen Empfehlungen wird als Anfangstherapie insbesondere bei schwerer ambulant erworbener Pneumonie im Krankenhaus die Kombinationstherapie aus einem β-Laktamantibiotikum zusammen mit einem Makrolid empfohlen. Diese Empfehlungen basieren allerdings vorwiegend auf retrospektiven Daten und von einigen wenigen prospektiven Studien sind unterschiedliche Resultate publiziert worden. Das deutsche CAP-Netz hat in den

letzten Jahren seit dem Juli 2002 in zehn unterschiedlich lokalisierten klinischen Zentren in großem Umfang Daten prospektiv erhoben, die jetzt zur Analyse herangezogen wurden. Im Zeitraum 2002 bis zum Dezember 2006 wurden insgesamt 4.692 Patienten mit einer gesicherten ambulant erworbenen Pneumonie erfasst. Von diesen bekamen 1854 ein β-Laktamantibiotikum intravenös mit oder ohne Makrolidantibiotikum; letztlich erhielten 946 Patienten die Kombinationstherapie und 908 Patienten eine β-Laktam-Monotherapie. Das mittlere Lebensalter der Patienten lag zwischen 69 und 63 Jahren. Das männliche Geschlecht überwog in beiden Gruppen mit 56 bzw. 61 % und die Mehrzahl der Patienten litt an Grunderkrankungen wie Herzinsuffizienz, chronisch respiratorischen Erkrankungen, Diabetes mellitus sowie zerebrovaskulären Schädigungen.

Die überwiegend verschriebenen β-Laktamantibiotika waren Cephalosporine der zweiten oder dritten Generation oder Aminopenicilline in Kombination mit β-Laktamaseinhibitoren. Das am häufigsten angewandte Makrolid war Clarithromycin in 67,3 % (KLACID u.a.). Ein Erreger wurde bei 389 Patienten (21,8 %) nachgewiesen. *S. pneumoniae* war der häufigste ätiologische Keim. Die Gesamletalität betrug 79 von 1854 Patienten (4,3 %) innerhalb von 14 Tagen nach der Krankenhausaufnahme. Die 30-Tagesletalität lag bei 6,5 %. In der Univarianzanalyse wiesen die Patienten mit einer Kombinationstherapie bis zum Tag 14 mit 2 % eine signifikant niedrigere Letalität auf gegenüber der Monotherapie mit 6,6 %, was auch nach 30 Tagen mit 4,4 % versus 8,6 % nachweisbar war. Die Letalität stieg mit einem erhöhten CRB65-Risikofaktor in beiden Gruppen an.

Bei einer Analyse der Letalität bezogen auf die Schwere der Pneumonie ergab sich eine niedrigere Letalität mit der Kombinationstherapie nur bei Patienten mit einem CRB65-Score von  $\geq 2$ , jedoch nicht bei den weniger schweren Pneumonieerkrankungen mit den CRB65-Scores 0 und 1. Patienten mit einem CRB65-Score von  $\leq 1$  wiesen eine niedrige Letalität von 2,1 % auf ohne Einfluss der antibiotischen Therapie. Bei den therapeutischen Misserfolgen zeigte sich für die Kombinationstherapie nach 14 Tagen mit 7,9 % versus 14,4 % gegenüber der Monotherapie ein deutlicher Unterschied. Auch in einer Subgruppenanalyse der Patienten mit einem CRB65 von 2 und  $>2$  ergab sich eine Überlegenheit der Kombinationsbehandlung.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Studie mit einer beachtlich hohen Zahl von 1854 Pneumoniepatienten ergab, dass eine Kombinationstherapie aus**

einem  $\beta$ -Laktamantibiotikum mit einem Makrolid insgesamt zu einem geringeren therapeutischen Misserfolg sowohl nach 14 wie auch nach 30 Tagen führt. Bezüglich der Letalität war die Kombinationstherapie der Monotherapie nur bei Patienten mit höheren Schweregraden der Pneumonien im CRB65-Score von 2 und höher überlegen.

TESSMER, A. et al.  
J Antimicrob Chemother 2009; 63: 1025 - 1033

## Resistenz

### Penicillin-Resistenz von Pneumokokken unverändert niedrig

Das nationale Referenzzentrum für Streptokokken in Aachen sammelt kontinuierlich Isolate von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bei Kindern und Erwachsenen. Im Jahre 2008 wurden 235 Isolate von Kindern und 1835 Isolate von Erwachsenen analysiert. Die Einführung neuer Grenzwerte (Breakpoints) für Penicillin wurde wie folgt festgelegt: Sensibler Bereich der minimalen Hemmkonzentration < 1,0 mg/l, resistenter Bereich > 2,0 mg/l; bei Meningitis-Patienten: sensibler Bereich < 0,1 mg/l, resistenter Bereich > 1,0 mg/l. Im Jahr 2008 hat sich die Resistenzlage für dieses Antibiotikum geändert. Bei Meningitisfällen in Deutschland sind jetzt bei Kindern 2,2 % und bei Erwachsenen 7,5 % der Pneumokokken resistent. Bei den nicht-Meningitis-Fällen wurde keine Penicillin-Resistenz beobachtet. Bei den Makrolid-Antibiotika sind 2008 die Resistenzraten sowohl bei Kindern wie auch bei Erwachsenen auf 14,9 % bzw. 12,6 % zurückgegangen. Weitere Resistenzraten: Clindamycin (SOBELIN u.a.) 5,5 % (Kinder) bzw. 3,7 % (Erwachsene), Tetrazykline 8,5 % (Kinder) bzw. 5,8 % (Erwachsene) und Telithromycin (KETEK) jeweils 0 %. Die Resistenzraten gegenüber Fluorchinolonen waren auch im Jahr 2008 sehr niedrig. Bei Kindern erwiesen sich alle Isolate empfindlich gegenüber Levofloxacin (TAVANIC) und Moxifloxacin (AVALOX), bei Erwachsenen waren jeweils 0,1 % resistent.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Auch im Jahr 2008 blieben die Resistenzraten der Pneumokokken für die meisten Antibiotika niedrig. Bei den Makrolidantibiotika verbesserte sich die Lage erheblich, was möglicherweise mit der Einführung des konjugierten Pneumokokkenimpfstoffes (PREVENAR) zusammenhängen könnte.

VAN DER LINDEN, M., IMÖHL, M.  
Infection 2009; 37: (Supplement III);  
extend. abstract

## Chronische Bronchitis

### Langzeittherapie der chronischen Bronchitis mit Makroliden – weniger Exazerbationen?

Der Verlauf der chronischen Bronchitis ist gekennzeichnet durch wiederholte Exazerbationen, die häufig zu Krankenhauseinweisungen führen und verbunden sind mit erhöhter Letalität. Darüber hinaus haben Patienten mit häufiger Exazerbation einen schnelleren Abfall der Lungenfunktionsparameter und weisen damit eine ungünstigere Prognose auf. Antiinflammatorische Prinzipien wie die Gabe von Kortikosteroiden haben nur einen begrenzten Effekt auf die Inflammation in den tiefen Atemwegen, obwohl die Mehrzahl der COPD-Patienten mit inhalativen Steroiden behandelt wird. Makrolidantibiotika weisen sowohl eine antibakterielle als auch eine antiinflammatorische Wirkung auf, wobei die antiinflammatorischen Effekte schon bei sehr niedrigen Konzentrationen erkennbar werden. Das humane RS-Virus ist der häufigste virale Erreger und stimuliert die inflammatorische Reaktion bei der Exazerbation der COPD. Makrolide könnten diese inflammatorische Antwort in den tiefen Atemwegen unterdrücken und damit einen günstigen Effekt ausüben.

In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie in London wurde bei 109 ambulanten COPD-Patienten dieser mögliche Effekt der Makrolide analysiert. Von den 109 Patienten waren 63 % Männer, 48 % derzeitige Raucher, sie wiesen ein mittleres Lebensalter von 67,2 Jahren auf und die Einsekundenkapazität lag zwischen 30-70 % der Norm, im Mittel bei 50 %. 32 % der Patienten berichteten über drei oder mehr Exazerbationen im letzten Jahr vor Aufnahme in die Studie. Die Patienten erhielten täglich zweimal 250 mg Erythromycin (ERYCINUM u.a.) über einen Zeitraum von 12 Monaten. Die primären Studienendpunkte waren die Anzahl der mäßigen bzw. schweren Exazerbationen. Die Definition einer einfachen Exazerbation bestand darin, dass die Patienten eine Verschlechterung ihrer respiratorischen Symptome für mindestens zwei Tage aufwiesen, die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika notwendig machte; eine schwere Exazerbation wurde definiert als eine derartige Verschlechterung der respiratorischen Symptome, dass eine Krankenhausbehandlung erforderlich wurde.

Von 53 Patienten in der Makrolidgruppe beendeten 44 die Studie dem Protokoll gemäß, im Placeboarm 46 von primär 56 Pati-

enten. Innerhalb des Studienzeitraums von 12 Monaten wurden 206 mittelschwere und schwere Exazerbationen nachgewiesen, 125 im Placeboarm und 81 in der Makrolidgruppe. 14 (11,2 %) der COPD-Patienten hatten eine schwere Exazerbation unter Placebo versus sechs (7,4 %) in der Makrolidgruppe. Eine mediane, signifikant unterschiedliche Exazerbationsfrequenz von zwei in dem Placeboarm und nur von einer in dem Makrolidarm konnte registriert werden. Darüber hinaus verliefen die Exazerbationen in der Makrolidgruppe mit neun Tagen im Mittel signifikant kürzer gegenüber 13 Tagen im Placeboarm. Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der inflammatorischen Parameter im Sputum, der bakteriellen Flora, des Serum-CRP oder des Interleukin 6 über den Studienzeitraum von einem Jahr.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Eine niedrig dosierte Behandlung mit Erythromycin (ERYCINUM u.a.) bei Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verminderung der Exazerbationen bei diesen Patienten. Diese Befunde sollten an einer größeren Patientenzahl bestätigt werden, da sicherlich der umfangreiche Einsatz von Makrolidantibiotika bei diesen Patienten mit Problemen, z.B. einer Förderung der Resistenzentwicklung, verbunden ist.

SEEMUNGAL, T.A.R. et al.  
Am J Respir Crit Care Med 2008;  
178: 1139 - 1147

## Harnwegsinfektionen

### Cranberry-Extrakt oder Trime-thoprim in der Prophylaxe von Harnwegsinfektionen?

Harnwegsinfektionen sind eine der häufigsten bakteriellen Infektionen bei älteren Menschen und rezidivierende Harnwegsinfektionen sind besonders häufig bei älteren Frauen. Die derzeitige Therapie von rezidivierenden Harnwegsinfektionen beinhaltet entweder wiederholte Akutbehandlungen mit Antibiotika oder eine antibiotische Prophylaxe über längere Zeit. Die Evidenz für die Nützlichkeit einer antibiotischen Prophylaxe ist außerordentlich hoch, da in 11 Placebo-kontrollierten Studien zehn einen signifikant positiven Effekt aufwiesen. Wegen der insgesamt zurückhaltenderen Tendenz, Antibiotika zu verschreiben, wurde in der vorliegenden Studie aus Schottland



untersucht, ob ein Cranberry-Extrakt zu gleich günstigen Effekten wie eine niedrig dosierte Gabe von Trimethoprim (INFECTOTRIMET) in der Prophylaxe von rezidivierenden Harnwegsinfektionen bei älteren Frauen führen kann.

137 Frauen im Alter über 45 Jahren mit mindestens zwei Harnwegsinfektionsrezidiven in den letzten 12 Monaten wurden in die Studie eingeschlossen. 69 erhielten Cranberry-Extrakt in Kapselform mit 500 mg einmal täglich am Abend; die Standardtherapiegruppe mit 68 Frauen wurde mit einer Kapsel Trimethoprim in einer Dosierung von 100 mg täglich behandelt. Die Studienzeit betrug sechs Monate. 39 der 137 Frauen (28 %) entwickelten eine akute Harnwegsinfektion mit der Notwendigkeit zur antibiotischen Therapie; 25 Frauen in der Cranberry-Gruppe und 14 in der Trimethoprim-Gruppe waren betroffen, der Unterschied war statistisch ganz knapp nicht signifikant. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines erneuten Harnwegsinfektes betrug 84,5 Tage in der Cranberry-Gruppe und 91 Tage in der Trimethoprim-Gruppe. 17 von 137 Patientinnen (12 %) beendeten die Studie vorzeitig wegen Unverträglichkeitsreaktionen. Sechs von 69 (9 %) in der Cranberry-Gruppe und 11 von 68 (16 %) in der Vergleichsgruppe, wobei in der Cranberry-Gruppe gastrointestinale Symptome führend waren.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Vergleichsstudie zwischen der Standardprophylaxe mit Trimethoprim (INFECTOTRIMET u.a.) 100 mg täglich gegenüber 500 mg eines Cranberry-Extraktes täglich bei älteren Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen zeigte zwar eine Tendenz zugunsten des Trimethoprim, jedoch verursachte Trimethoprim mehr Unverträglichkeitsreaktionen und damit auch eine höhere Abbruchrate. Die behandelnden Ärzte sollten mit ihren Patientinnen diskutieren, ob die Prophylaxe mit Cranberry-Extrakt nicht einem Antibiotikum mit den üblichen Risiken der Resistenzentwicklung und auch der Superinfektion mit *C. difficile* oder Pilzen vorzuziehen ist.**

Mc MARDO, M.E.T. et al.

J Antimicrob Chemother 2009; 63: 389 - 395

## Toxizität

### Nephrotoxizität bei intravenöser Colistin-Therapie

Die Zunahme von multiresistenten gramnegativen Erregern insbesondere bei intensivmedizinischen Patienten mit Beatmungs-

pneumonien hat als letzte therapeutische Möglichkeit zum vermehrten Einsatz von Colistin (in Deutschland nicht im Handel) geführt. Während ältere Mitteilungen über erhebliche nephrotoxische Reaktionen berichteten, sind in der neueren Literatur eher weniger Nierenschädigungen beobachtet worden. Das Walter-Reed-Army-Medical Center in Washington, USA, berichtet aktuell über eine Analyse der Colistin-Nephrotoxizität bei jungen Soldaten, die mit Infektionen aus dem Kriegseinsatz im Irak und Afghanistan in dieses Krankenhaus verlegt wurden. In der Zeit zwischen Januar 2003 bis Dezember 2007 wurden insgesamt 66 Soldaten mit einem mittleren Lebensalter von 27 Jahren in diesem Krankenhaus über mindestens drei Tage mit Colistin behandelt. Überwiegend handelte es sich um Infektionen durch *Acinetobacter baumannii*; in der Häufigkeit der Infektionen handelte es sich um Sepsis (39 %), Pneumonien (27 %), Osteomyelitis (25 %), Harnwegsinfektionen (5 %) und Infektionen des zentralen Nervensystems (6 %). Ein Patient verstarb während der Beobachtungszeit. Die mittlere Colistindosierung betrug  $4,3 \pm 1,2$  mg/kg täglich über eine mittlere Dauer von 15,8 Tagen.

Die Autoren werteten eine mögliche Nephrotoxizität auf der Basis der sogenannten RIFLE-Kriterien aus. Hierbei handelte es sich um „Risk“ - Anstieg der Kreatinin-Konzentration um den Faktor 1,5 oder einen Abfall des Glomerulumfiltrats um >25 %, „Injury“ bedeutete einen Anstieg der Kreatinin-Konzentration um den Faktor 2 oder Abnahme des Glomerulumfiltrates um > als 50 %, „Failure“ - Anstieg der Kreatininserumkonzentration um den Faktor 3, Abnahme des Glomerulumfiltrates um mehr als 75 % oder eine Kreatininkonzentration über 4 mg/dl, „Loss“ - persistierendes akutes Nierenversagen über mehr als vier Wochen, ESKD - Endstadium eines chronischen Nierenversagens über mehr als drei Monate. Die Resultate zeigten einen signifikanten Anstieg der Kreatininkonzentrationen im ersten Monat nach Einleitung der Colistintherapie; die Kreatininkonzentration im Serum stieg im Mittel um  $0,38 \pm 0,73$  mg/dl vom Ausgangswert bis zur letzten Colistindosis an und blieb signifikant erhöht bis zu einer Woche nach der letzten Colistinapplikation. 21 % der Patienten beendeten die Therapie vorzeitig wegen einer nephrotoxischen Unverträglichkeitsreaktion und 45 % der Patienten erfüllten eines der RIFLE-Kriterien für Nephrotoxizität. Keiner der Patienten entwickelte ein akutes Nierenversagen. Risikofaktoren für eine renale Schädigung waren eine Therapiedauer von mehr als 14 Tagen und damit im Zusammenhang eine erhöhte Colistin-Gesamtdosis. Zusätzliche Medikamente wie vorangegangene oder gleichzeitige Amino-

glykosid- oder Vancomycintherapie stellten keine zusätzlichen Risikofaktoren dar.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Die intravenöse Therapie mit Colistin bei Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger, vorwiegend *Acinetobacter baumannii* war bei 66 Patienten in 45 % mit nephrotoxischen Reaktionen verbunden. 21 % der Patienten mussten die Therapie wegen nephrotoxischer Reaktionen vorzeitig beenden; als Risikofaktoren waren bei diesen primär gesunden jungen Soldaten die Dauer der Therapie über 14 Tage und damit eine erhöhte Gesamtdosis des Colistins zu bewerten.**

HARTZELL, J.D. et al.

Clin Infect Dis 2009; 48: 1724 - 1728

## Antibiotika-Politik

### Antibiotikaverkauf ohne Verschreibung in Spanien

Viele deutsche Urlauber berichten wiederholt über die Möglichkeit, in Spanien Antibiotika ohne ärztliches Rezept zu erhalten. Dieses steht im Widerspruch zu zwei offiziellen Verordnungen der spanischen Regierung in den Jahren 2006 und 2007, in denen Antibiotika nur nach ärztlicher Verschreibung in den Apotheken erhältlich sein sollten. Zur Überprüfung dieser Situation wurde in der spanischen Provinz Katalonien zwischen Januar und Mai 2008 eine prospektive Untersuchung mit zwei Schauspielern vorgenommen. Eine randomisierte Auswahl von 197 der insgesamt 2959 existierenden Apotheken mit ausgewogener sozialer Verteilung wurde analysiert.

Drei unterschiedliche Infektionsszenarien wurden von den Schauspielern präsentiert. Einmal handelte es sich um Halsschmerzen mit Schluckbeschwerden, der zweite Fall simulierte eine akute Bronchitis und die dritte Erkrankung stellte einen unkomplizierten Harnwegsinfekt dar. Drei unterschiedliche Ebenen der Medikamentenanforderung wurden durch die Schauspieler vorgetragen. Zunächst wurde um eine Behandlung zur Verminderung der Symptome gebeten, der zweite Schritt war die Forderung nach einer stärkeren Medikation nach Erhalt des ersten Arzneimittels und die dritte Forderung war letztlich die Bitte um ein Antibiotikum. 55 von 69 Apotheken (79,7 %) verkauften ein Antibiotikum, wenn eine Harnwegsinfektion simuliert wurde. 24 von 69 Apotheken (34,8 %) waren zur Abgabe eines Antibiotikums bereit, wenn eine Halsinfektion vor-

getäuscht wurde, und in zehn von 59 Apotheken (16,9 %) wurde das Antibiotikum ausgeliefert, wenn es sich um eine vermeintliche akute Bronchitis handelte. In 34,3 % der Fälle erklärten die Apotheker, wie häufig die Antibiotika täglich genommen werden sollten. In 68,7 % wurde die Dauer der Behandlung mitgeteilt und Fragen bezüglich allergischer Dispositionen wurden nur von 16,9 % der Apotheker vor der Ausgabe des Antibiotikums gestellt. In den 108 Apotheken, die keine Antibiotika verkauften, wurde in 51 (47,2 %) darauf hingewiesen, dass die Abgabe von Antibiotika ohne eine ärztliche Verschreibung nicht möglich wäre. In 26 dieser 108 Apotheken (24,1 %) wurde darüber hinaus auf die möglichen Nebenwirkungen der Antibiotika einschließlich der Förderung einer Resistenzentwicklung hingewiesen. 63 Apotheken (58,3 %), die kein Antibiotikum verkauften, empfahlen den Patienten eine ärztliche Konsultation.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Trotz offiziellen regierungsamtlichen Verbotes, Antibiotika ohne ärztliche Verschreibung zu verkaufen, halten sich eine Vielzahl von spanischen Apotheken nicht an diese Verordnung. Die derzeitige Situation mit Zunahme der Resistenz auch außerhalb der Krankenhäuser und das Defizit an neuen Antibiotika sollten allerdings Anlass sein, diese Verkaufsverbote von Antibiotika besser durchzusetzen.**

LLOR, C. und COTS, J.M.  
Clin Infect Dis 2009; 48: 1345 - 1349

## Leserbrief

Mit großem Interesse habe ich die o.g. Ausgabe Ihrer schönen Zeitschrift gelesen. Auf Seite 24 der Ausgabe 3/2009 erwähnen Sie in der Zusammenfassung zur MRSA Situation in Deutschland das Antibiotikum Fosfomycin mit dem Markennamen „FOSFOCIN“. Dieser Hinweis ist für die Fachkreise verwirrend, da Fosfomycin in Deutschland seit dem Jahr 2000 unter dem Markennamen INFECTOFOFOS vertrieben wird; FOSFOCIN ist seit 2001 nicht mehr im Handel.

Gleichzeitig wird in der komprimierten Darstellung zur „Therapie von MRSA-Infektionen“ die Möglichkeit einer Kombinationstherapie von Vancomycin mit Rifampicin oder Fosfomycin, wie sie als Option in einigen Leitlinien aufgeführt wird (1,2), nicht erwähnt. Ursächlich ist wahrscheinlich der Bezug auf Arbeiten aus dem englischen Sprachraum, wo Fosfomycin i.v. nicht zugelassen ist. Die Wertigkeit der Kombinationstherapie gegen MRSA wird sicherlich kontrovers diskutiert (gute

in vitro-Argumente, mangelnde Therapiestudien). Eine Erwähnung dieser Therapieoption hätte die hierzulande vorhandenen Möglichkeiten vollständig wiedergegeben.

Aktuelle Arbeiten zeigen übrigens eine sehr gute in vitro- und klinische Aktivität des Wirkstoffes Fosfomycin bei ESBL-bildenden Enterobacteriaceae (3,4,5). Dieses gramnegative Wirkspektrum von Fosfomycin wäre für Ihre Leser sicherlich sehr interessant, da bei diesen Keimen mit den Carbapenemen und Tigecyclin ansonsten nur wenige Optionen zur Verfügung stehen. Gleichzeitig ist die Wirksamkeit von Fosfomycin im gramnegativen Bereich selbst bei Experten häufig nicht präsent.

gez. J. Winnemöller, *Infectopharm, Heppenheim, 19.06.2009*

1. REINHART, K. et al.  
Anaesthesist 2006; 55 Suppl 1: 43 - 56; S48
2. HÖFFKEN, G. et al.  
Chemotherapie Journal; 2005; 14(4): 97 - 155; Seite 141 (17.3.)
3. DE CUETO, et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(1): 368 - 370
4. KRESKEN, M. et al.  
59. Jahrestagung der DGHM, 30.9.-4.10.2007, Poster FTP06. 2007
5. PULLUKCU, H. et al.  
Int J Antimicrob Agents 2007; 29: 62 - 65

## Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie  
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

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

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

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

Kündigung des Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

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

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

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

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

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

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

Anschrift \_\_\_\_\_

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

Bitte senden Sie Ihre Bestellung an den Verlag ZCT, Eichenallee 36a, D-14050 Berlin, per Fax an 030-312 47 42 oder per E-Mail an [redaktion@zct-berlin.de](mailto:redaktion@zct-berlin.de)

(schriftl. Widerruf ist innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!