

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie September/Oktober 2009 - 30. Jahrg.

## Übersicht

### Infektionen von Gelenkprothesen

Mit der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung in den westlichen Industrieländern nimmt auch die Anzahl der prothetischen Hüft- und Knieoperationen deutlich zu; in den USA wurden z.B. im Jahre 2006 fast 800.000 derartige Operationen durchgeführt. Komplikationen dieser Operationen können aseptische Lockerung der Prothese, Infektionen, Dislokationen sowie Fraktur der Prothese oder des Knochens sein. Infektionen stellen eine ernsthafte Komplikation dar und treten bei etwa 0,8 bis 1,9% der Knieprothesen und bei etwa 0,3 bis 1,7% der Hüftprothesen auf. Als Patienten-bezogene Risikofaktoren bezüglich einer Infektion gelten eine vorangegangene Prothesenrevision oder eine frühere Infektion im Bereich der gleichen Hüftprothese. Weitere Risikofaktoren sind Nikotingebrauch, Übergewicht, rheumatoide Arthritis, Diabetes mellitus sowie eine tumoröse oder auch immunsuppressive Grunderkrankung. Chirurgische Risikofaktoren umfassen die simultane bilaterale Prothesenoperation, eine verlängerte Operationszeit über 2,5 Stunden, sowie eine notwendige Bluttransfusion. Postoperative Risikofaktoren sind komplizierte Wundheilungen wie oberflächliche superfizielle Infektionen, Blutergüsse, Wundnekrosen und Nahtdehiszenzen, weiterhin Vorhofflimmern, Herzinfarkt, Harnwegsinfektionen, ein verlängerter Krankenhausaufenthalt und eine S. aureus-Sepsis.

Die führenden Erreger sind zu 65% grampositive Kokken (Koagulase-negative Staphylokokken, S. aureus, Streptococcus Spezies, Enterococcus Spezies), in etwa 6% aerobe gramnegative Erreger wie Pseudomonas aeruginosa und/oder Enterobacteriaceae und in etwa 4% anaerobe Erreger wie Propionibacterium Spezies und Peptostreptococcus Spezies; in etwa 20% besteht eine polymikrobielle Ätiologie. In 7% sind und bleiben die Kulturen negativ zumeist bei Patienten mit vorangegangener antibiotischer Therapie.<sup>1</sup>

## Inhalt

# 5/2009

### Übersicht

– Gelenkprothesen-Infektionen Seite 41-44

### Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (35)

– Corynebacterium diphtheriae Seite 43

### Sepsis

– Kortikoide im septischen Schock? Seite 44

– Candida-Sepsis Seite 44-45

– Candida-Score Seite 45

### Vancomycin-Resistenz

– Optimale Therapie resistenter Enterokokken Seite 45-46

### Rationale Antibiotika-Therapie

– Frühe orale Sequentialtherapie in der Klinik Seite 46-47

– Procalcitonin bei Atemwegsinfektionen Seite 47

– Linezolid-Dosierung bei multiresistenter Tb Seite 47

– Ceftazidim-Dosierung: Dauerinfusion besser? Seite 47-48

### Influenza

– Antivirale Therapie in der Klinik sinnvoll? Seite 48

– Erste Oseltamivir-resistente H1N1-Stämme! Seite 48

### Harnwegsinfektionen

– Urethritis Seite 48-49

– Asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft Seite 49

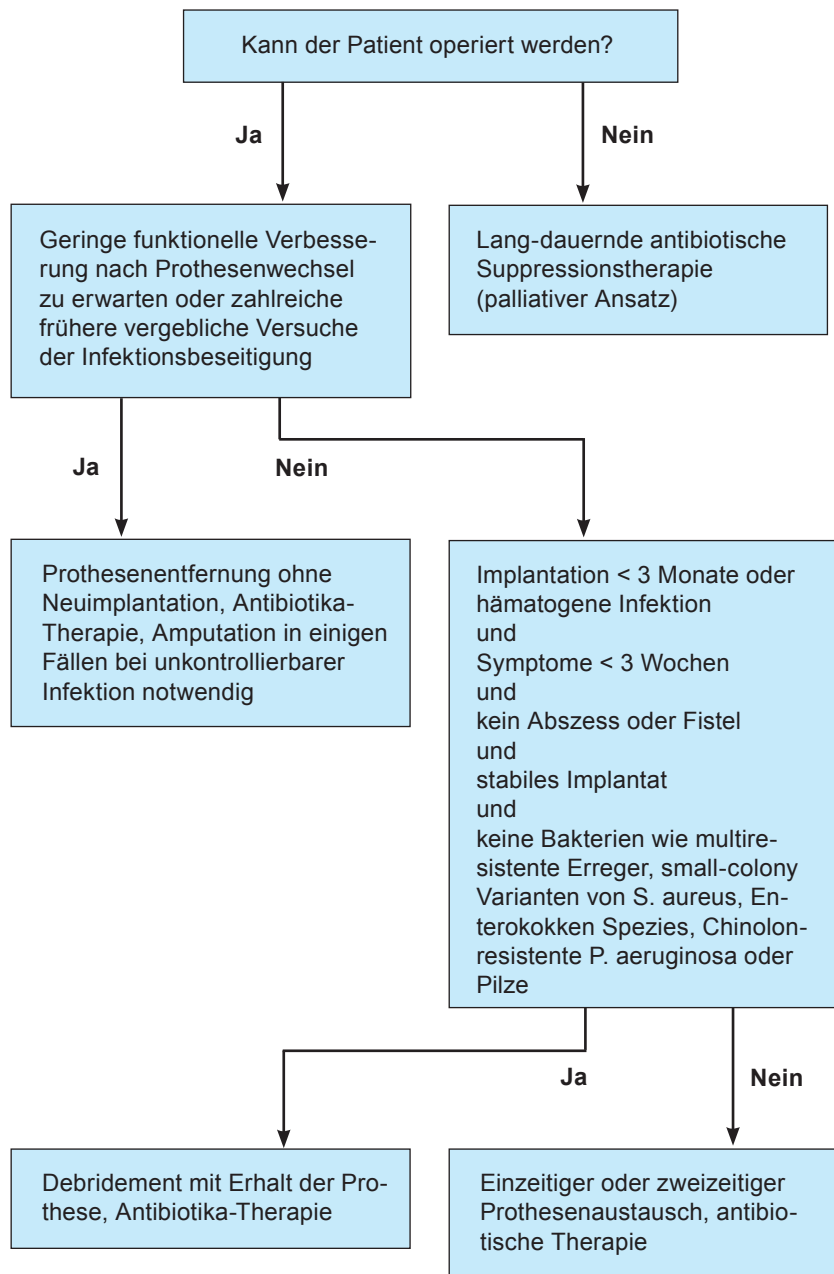
### Vakzination

– Wirksamkeitsanalyse der konjugierten Pneumokokkenvakzine Seite 49-50

### Pathogenese und Symptomatik

Pathogenetisch entsteht die Infektion durch eine Erregerinokulation zum Zeitpunkt der Implantation. Zur Bahnung dieser Infektion sind nur geringe Mengen an Erreger notwendig, die am prothetischen Implantat adherieren und einen Biofilm produzieren. In diesem Biofilm zwischen prothetischem Material und dem Knochengewebe sind die Erreger nicht, oder nur sehr schlecht erreichbar durch Antibiotika und auch

durch die immunologischen Abwehrsysteme des Wirtes. Sehr virulente Erreger, wie z.B. S. aureus oder gramnegative Bakterien, verursachen zumeist eine akute Infektion in den ersten drei Monaten nach dem operativen Eingriff. Auf der anderen Seite manifestieren sich Infektionen mit wenig virulenten Erregern wie Koagulase-negativen Staphylokokken oder P. acnes häufig als chronische Infektionen mit Verläufen über viele Monate und teilweise Jahre.

**Vorgehen bei infizierter Hüftprothese**

Die klinische Symptomatik beginnt zumeist mit Schmerzen im Operationsbereich. Bei einer akuten Infektion treten rasch Symptome auf mit Schwellung des Gewebes, Rötung und Überwärmung im Bereich der Prothese sowie auch zumeist Fieber. Chronische Infektionen manifestieren sich eher mit mäßiger Symptomatik, was häufig nur mit lokaler Schmerzentwicklung und mittelfristig auch mit Lockerung der Prothese verbunden ist.

**Diagnostik**

Die Diagnose einer akuten Infektion einer Gelenkprothese ist relativ einfach, da die klinischen Symptome wegweisend sind. Schwieriger ist die Diagnose einer chronischen Infektion, wobei gleichzeitig auch

die Sicherung der mikrobiellen Ätiologie bedeutsam ist. Unter den laborchemischen Parametern hat sich die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP) in der Diagnostik der Protheseninfektion sehr bewährt. Zwar steigt das CRP genauso wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit nach einer unkomplizierten Prothesenoperation an, das CRP normalisiert sich jedoch wiederum innerhalb von zwei Monaten postoperativ. Eine Erhöhung des CRP auf 13,5 mg/l und höher hat in der Diagnose der Infektion einer Knieprothese eine Sensitivität von 73 bis 91 % und eine Spezifität von 81 bis 86 %. Bei einer Hüftprothese ist schon eine Erhöhung von 5 mg/l verdächtig auf eine Infektion und weist eine Sensitivität von 95 % und eine Spezifität von 62 % auf. Ein normaler CRP-Wert schließt demnach weitgehend

eine Infektion aus; allerdings gibt es auch falsch negative Ergebnisse, insbesondere bei Patienten, die eine vorangehende antimikrobielle Therapie hatten oder deren Infektion durch einen niedrig virulenten Erreger wie *P. acnes* ausgelöst ist. Eine Erhöhung der peripheren Leukozytenzahl sowie der Procalcitoninkonzentrationen verfügen nur über eine niedrige Sensitivität in der Diagnostik einer Protheseninfektion. Die radiologische Diagnostik ist durch Artefakte bei einem Computertomogramm und auch beim MRT relativ schwierig. Nur bei bestimmten Prothesenmaterialien wie Titan oder Tantal kann ein MRT durchgeführt werden. Szintigraphische Studien mit markierten Leukozyten oder neuerdings auch eine PET-Analyse sind in der radiologischen Diagnostik von Protheseninfektionen deutlich aussagekräftiger.

Bei unverändert unsicherer Diagnose sollte eine präoperative Aspiration der synovialen Gelenkflüssigkeit erfolgen. Bei einer Granulozytenzahl von mehr als  $1,7 \times 10^3$  Leukozyten/ml in dieser Synovialflüssigkeit oder mehr als 65 % Neutrophilen im Differenzialausstrich muss von einer Protheseninfektion des Kniegelenkes ausgegangen werden. Bei Hüftprothesen werden etwas andere Grenzwerte mit  $4,2 \times 10^3$  Leukozyten/ml oder mehr als 80 % Neutrophile im Differenzialausstrich angegeben. Die Synovialflüssigkeit sollte unbedingt auch in Blutkulturflaschen eingebracht werden, da dieses Vorgehen mit einer hohen Sensitivität und Spezifität für eine positive bakteriologische Kultur einhergeht.

Bei Patienten, bei denen eine präoperative eindeutige diagnostische Sicherung der Protheseninfektion nicht möglich ist, muss intraoperativ Gewebe zur histopathologischen Untersuchung gewonnen werden, wie auch Gewebe für die mikrobiologische Analyse. Um optimale mikrobiologische Ergebnisse zu erzielen, sollte die antimikrobielle Therapie zwei Wochen vor dem chirurgischen Eingriff beendet werden und es sollten mindestens fünf oder sechs Gewebepartikel zur bakteriologischen Kultur getrennt gewonnen und eingesandt werden. Um Mikroorganismen aus Biofilmen auf der Prothesenoberfläche nachzuweisen, sind besondere Verfahren notwendig. Die Prothese sollte in einem sterilen Behälter zum mikrobiologischen Labor transportiert werden; nach der Zugabe einer sterilen Ringerlösung sollte die Prothese im Behälter geschüttelt und sonifiziert werden. Die hieraus gewonnene Flüssigkeit wird gezielt kultiviert. Eine derartige Technik ist insbesondere empfehlenswert bei Patienten mit vorangegangener antibiotischer Therapie und negativen mikrobiologischen Ergebnissen mit den üblichen diagnostischen Verfahren.

## Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (35)

### Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium ulcerans

**Taxonomie, Morphologie und Kultur:** Corynebakterien sind grampositive, unbewegliche Stäbchenbakterien. Unterschieden werden bei *C. diphtheriae* die Biotypen gravis, mitis, belfanti und intermedius. Im mikroskopischen Präparat lässt sich gelegentlich eine charakteristische V-förmige Lagerung beobachten.

**Epidemiologie:** Corynebakterien kommen weltweit vor, in Europa gab es Ausbrüche in den frühen 90er Jahren in Russland und anderen Staaten der früheren Sowjetunion, gegenwärtig ist in Europa Litauen betroffen;<sup>1</sup> außerhalb Europas werden Häufungen besonders in Indien beobachtet.<sup>2</sup> In Deutschland wurden zwei Fälle im Jahr 2007 gemeldet, im Jahr 2008 wurde kein Fall registriert. Einziges Erregerreservoir ist der Mensch. Am häufigsten ist die aerogene Übertragung der Erreger (Tröpfcheninfektion), bei der Hautdiphtherie ist auch die Schmierinfektion relevant. Geimpfte Personen können den Keim übertragen, ohne selbst zu erkranken! Die Dauer der Ansteckungsfähigkeit ist vom Vorhandensein der Erreger abhängig und beträgt ohne antibiotische Therapie etwa zwei bis vier Wochen, bei Therapie zwei bis vier Tage. In neuerer Zeit werden auch *C. ulcerans*-Stämme bei Patienten mit Diphtherie nachgewiesen, die ein dem Diphtherietoxin nahe verwandtes Toxin produzieren.<sup>3</sup> Epidemiologische Untersuchungen deuten darauf hin, dass es sich bei diesen Infektionen um eine Zoonose handeln könnte.

**Pathogenese, Krankheitsbild:** Die Übertragung des Gens für die Bildung von Diphtherietoxin erfolgt durch Bakteriophagen (tox+ Phagen), daher existieren *C. diphtheriae*- bzw. *C. ulcerans*-Stämme mit und ohne Toxinbildung. Unter der Einwirkung des Diphtherietoxins ist eine Verringerung der Nervenleitgeschwindigkeit zu beobachten (Polyneuritis), es treten Gaumensegellähmung, Lähmung der Schluckmuskulatur sowie eine Akkomodationsstörung auf. Das EKG verändert sich im Sinne von ST-Senkungen, T-Negativierungen und AV- bzw. Linksschenkelblock. Das Krankheitsbild der Rachendiphtherie (Inkubationszeit 2-5 Tage) ist durch eine fest haftende Pseudomembran, welche die Tonsillen überschreitet, gekennzeichnet; eine Ausbreitung auf Gaumen und Uvula bis zum Kehlkopf ist möglich. Bei Ablösung der Membranen kann es zu Blutungen kommen. Die Patienten leiden unter Halsschmerzen, Schluckbeschwerden und die zugehörigen Halslymphknoten sind geschwollen („Caesaren-Hals“). Als besonders charakteristisch wird ein deutlich wahrnehmbarer süßlicher Geruch beschrieben. Andere mögliche klinische Manifestationen sind Augendiphtherie, Nasendiphtherie (mit blutig-schleimigem Ausfluss) sowie Haut- bzw. Wunddiphtherie. Die letzte Form kann gelegentlich auch von Tropenreisenden (Rucksacktouristen) eingeschleppt werden.<sup>4</sup> Prognostisch bedeutsam ist die Entstehung einer Myokarditis. Der Tod der Patienten erfolgt durch eine plötzliche Ver-

legung der Atemwege oder durch Herzversagen. Die Letalität liegt meist zwischen 5 und 10 %, bis zu 25 % ist jedoch möglich. Weitere wichtige, aber seltene Manifestationen von Infektionen durch *C. diphtheriae* (meist nicht-toxische Stämme) sind: Endokarditis,<sup>5</sup> Sepsis, Arthritis, Osteomyelitis und Hirnabszesse.

**Diagnostik:** Bei klinischem Verdacht auf eine Diphtherie ist das mikrobiologische Labor umgehend zu informieren, um bei dem kulturellen Ansatz entsprechende Medien einsetzen zu können. Zur Untersuchung geeignet sind Rachenabstriche mit Entnahme unter den Pseudomembranen sowie Nasen- oder Wundabstriche, ggf. Gewebe. Ein wiederholter Nachweis von Corynebakterien in Blutkulturen sollte nicht als Kontamination abgetan werden! Der Toxinnachweis (ELEK-Test, PCR) ist gegenwärtig nur in wenigen Laboratorien verfügbar.

**Therapie, Prävention, Meldepflicht:** Die Therapie besteht schon bei Erkrankungsverdacht in der Gabe von Diphtherie-Antitoxin vom Pferd (Bezug über internationale Apotheke) sowie der Gabe von Penicillin G (PENICILLIN-GRÜNENTHAL u.a.) oder von Erythromycin (ERYCINUM u.a.) bei Patienten mit Penicillinallergie für zehn Tage. Bei Endokarditis ist zusätzlich ein Klappenersatz erforderlich. Die Prävention erfolgt durch Immunisierung mit Toxoid-Impfstoff, nach Angaben der STIKO mit Auffrischimpfungen im Abstand von zehn Jahren. Auch bei überstandener Diphtherie ist eine aktive Immunisierung notwendig! Die Erkrankten sind für 10 bis 14 Tage zu isolieren; die Isolierung kann nach dreimaligen negativen bakteriologischen Untersuchungen im Abstand von zwei Tagen aufgehoben werden. Bei engen Kontaktpersonen wird eine Chemoprophylaxe (Penicillin G oder Erythromycin) unabhängig vom Impfstatus empfohlen. Meldepflicht besteht nach §6 IfSG (Verdacht, Erkrankung und Tod), §7 (Labor) und §34 (Gemeinschaftseinrichtungen).

1. DALLMANN, T. et al.  
Euro Surveill 2008; 13 (Issues 4-6): 1-2  
[www.eurosurveillance.org](http://www.eurosurveillance.org) (Article-ID: 18865)
2. SHARMA, N.C. et al.  
Indian J Med Res 2007; 126: 545 - 552
3. SING, A. et al.  
Clin Infect Dis 2005; 40: 325 - 326
4. HÖFLER, W. et al.  
Dtsch Ärzteblatt 1989; 86: A-313 - 317
5. MISHRA, B. et al.  
Asian Cardiovasc Thoracic Ann 2005; 13: 119 - 126

### Therapie

Das Ziel einer erfolgreichen Behandlung ist die Beseitigung der Infektion, Vermeidung eines Rezidivs und die Sicherstellung einer schmerzfreien gut funktionierenden Gelenkprothese. Die antibiotische Therapie alleine ohne chirurgische Intervention ist in den meisten Situationen nicht erfolgreich. Ein sorgfältiges chirurgisches Debridement ist absolut notwendig. Ein rationales Vorgehen ist in der Abbildung auf Seite 42 dar-

gestellt. Chronische Protheseninfektionen können mit einem einzeitigen oder auch zweizeitigen Vorgehen versorgt werden. Bei dem einzeitigen Vorgehen wird die infizierte Prothese entfernt und eine neue Prothese sofort reimplantiert. Bei dem zweizeitigen Vorgehen wird die infizierte Prothese entfernt und nach sechs Wochen bis drei Monaten eine neue Prothese eingesetzt, nachdem in der Zwischenzeit eine systemische antibiotische Therapie vorgenommen wurde. Bei dem einzeitigen Vorgehen wird durch die

Benutzung von Polymethylmethacrylat-impregnierten Prothesen mit Zusatz von einem oder mehreren Antibiotika ein günstigeres Ergebnis erreicht. Beim zweizeitigen Vorgehen wird zur Stabilisierung des Gelenkes ein Spacer eingesetzt, der zumeist auch mit einem oder mehreren Antibiotika impregniert ist. In einer randomisierten Studie mit infizierten Hüftprothesen war der Einsatz eines Vancomycin-impregnierten Spacers im Vergleich zu einer Gruppe von Patienten ohne Spacer mit einer signifikant



niedrigeren Infektionsrezidivrate (11 % versus 33 %) verbunden.<sup>2</sup>

Bei Patienten mit einer Protheseninfektion innerhalb von drei Monaten nach der Implantation und mit Symptombdauer von nicht mehr als drei Wochen sowie funktionierender Prothese kann der Versuch unternommen werden, nach sorgfältigem Debridement die Prothese zu erhalten. Bei derartigen Patienten wird empfohlen, bei einer allfälligen Staphylokokkeninfektion mit Sensitivität der Erreger gegenüber Rifampicin (RIFA u.a.) unbedingt eine Kombinationstherapie mit Einschluss von Rifampicin vorzunehmen. In einer randomisierten zahlenmäßig begrenzten Studie konnte bei 12 Patienten mit einer Infektion ihrer Knie- oder Hüftprothesen in einer kombinierten Therapie über drei bis sechs Monate mit Rifampicin und Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) bei sämtlichen Patienten die Prothese erhalten werden; dieses stand im Gegensatz zu einer erfolgreichen Therapie bei nur sieben von 12 Patienten in der Vergleichsgruppe, die Ciprofloxacin alleine über drei bis sechs Monate erhalten hatten.<sup>3</sup> Exakte Daten aus randomisierten Studien bezüglich der optimalen Dauer einer antibiotischen Therapie nach erfolgtem Debridement existieren nicht. In der Regel wird eine dreimonatige antibiotische Behandlung bei Hüftgelenksprothesen und eine sechsmonatige bei Kniegelenksprothesen empfohlen. Bei Patienten mit einem zweizeitigen Vorgehen wird eine postoperative antibiotische Therapie noch für vier bis sechs Wochen angeraten. Bei dem zweizeitigen Vorgehen wird generell auch zu einer mit Antibiotika imprägnierten Prothese geraten. Prinzipiell ist eine orale antibiotische Therapie möglich, soweit die verwendeten Substanzen eine gute Bioverfügbarkeit haben, wie z.B. Fluorchinolone oder Tetrazykline.

Sind mehrfache therapeutische Ansätze ergebnislos gewesen, um die Gelenkinfektion zu beherrschen und/oder nur eine inakzeptable Gelenkprothesenfunktion postoperativ zu erwarten, dann wird empfohlen, eine Pseudoarthrose für das Hüftgelenk oder eine Arthrodesis für das Kniegelenk herzustellen. Ist der Patient für einen chirurgischen Eingriff nicht mehr geeignet (sehr hohes Alter, Grunderkrankungen usw.), kann eine antibiotische Suppressionstherapie versucht werden; diese Behandlung beseitigt nicht die Infektion und muss dementsprechend über lange Zeiträume, praktisch lebenslang, vorgenommen werden.<sup>4</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG: Infektionen an Prothesen von Hüft- und Kniegelenken stellen eine ernsthafte Komplikation derartiger Operationen dar. Unterschieden werden muss die akute Infektion innerhalb der ersten drei Monate post-**

**operativ von der chronischen Infektion in späteren Zeiträumen. Die Letztere ist diagnostisch häufig schwierig zu beweisen und kann endgültig oft erst mit einem erneuten chirurgischen Eingriff gesichert werden. Bei einer akuten Infektion kann mittels gezielter antibiotischer Therapie und chirurgischem Debridement häufig die Prothese erhalten werden; bei chronischen Infektionen kann ein einzeitiges oder zweizeitiges Vorgehen mit möglichst Neuimplantation einer Antibiotika-imprägnierten Prothese erfolgen. Die antibiotische Therapie orientiert sich an dem nachgewiesenen Erreger, wobei überwiegend Staphylokokken gefunden werden. Diese sollten immer mit Einschluss von Rifampicin (RIFA u.a.) als Kombinationspartner über Zeiträume von drei bis sechs Monaten behandelt werden.**

1. DEL POZO, J.L. et al.  
N Engl J Med 2009; 361: 787 - 794
2. CABRITA, H. et al.  
Clinics 2007; 62: 99 - 108
3. ZIMMERLI, W. et al.  
JAMA 1998; 279: 1537 - 1541
4. BYREN, L. et al.  
J Antimicrob Chemother 2009; 63: 1264 - 1271

## Sepsis

### Kortikosteroide in der Behandlung des septischen Schocks?

Die Zahl der Patienten mit septischem Schock nimmt zu. Die Erkrankung weist trotz Verbesserung der intensivmedizinischen Betreuung und Behandlung eine Letalität zwischen 36 % bis 61 % auf. Frühe und optimale antibiotische Therapie, Kontrolle des Ausgangsherdes, Organunterstützung und rekombinantes aktiviertes Protein C (DROTRECOGIN) bei APACHE II-Score über 25 sind die empfohlenen Maßnahmen. Der Stellenwert einer zusätzlichen Kortikosteroidtherapie wird unverändert kontrovers diskutiert. In einer Analyse der zwischen Januar 1993 und Dezember 2008 zum Einsatz von Kortikosteroiden bei Patienten mit septischem Schock publizierten Daten versuchten kanadische Autoren erneut die Position der Kortikosteroide bei dieser Indikation zu definieren. Acht sorgfältig ausgewählte Studien, davon sechs mit randomisiertem Design, umfassten insgesamt 1.876 Patienten, die für diese Analyse herangezogen wurden. Diese acht Studien wurden aus der Gesamtzahl von 837 Publikationen ausgewählt. Das am häufigsten eingesetzte Kortikosteroid war Hydrokortison (diverse Handelsnamen) zumeist in

einer Dosis von 200 bis 300 mg täglich in unterschiedlichen Applikationen, welches in sieben Studien benutzt wurde. Die Therapiedauer schwankte zwischen fünf bis elf Tagen. Die Steroidtherapie wurde reduziert in vier Studien und akut abgesetzt in drei. Die Letalität bis zum Tag 28 lag bei 42 % in der Kortikosteroidgruppe und bei 38 % in der Kontrollgruppe. In vier Studien wurden die Patienten unterschieden in Kortikotropin-stimulierbare und Kortikotropin-nicht-stimulierbare Patienten, was jedoch bezüglich der Letalität keine Unterschiede ergab. Ein positives Ergebnis unter der Kortikosteroidtherapie ergab sich bezüglich der Reversibilität des Schocks am siebten Tag der Behandlung. In der Kortikosteroidgruppe wiesen 64,9 % der Patienten eine Reversibilität auf gegenüber 47,5 % der nicht mit Steroiden behandelten Patienten. Die Häufigkeit von Superinfektionen unter den Patienten in der Kortikosteroidgruppe war mit 25,3 % versus 22,7 % in der Kontrollgruppe nicht unterschiedlich.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Metaanalyse von acht Studien zur Bedeutung von Kortikosteroiden in der Therapie des septischen Schocks zeigte keine Verminderung der Letalität bis zum Tag 28. Allerdings wurde unter der Steroidtherapie ein signifikant höherer Anteil von Patienten beschrieben, die zum Tag sieben eine Rückbildung der Schocksymptomatik aufwiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Zahl der Superinfektionen unterschied sich ebenfalls nicht zwischen der Kortikosteroidgruppe und den Kontrollpatienten.**

SLIGL, W.I. et al.  
Clin Infect Dis 2009; 49: 93 - 101

### Epidemiologie und Therapie der Candida-Sepsis

In den letzten Jahren ist es zu einer deutlichen Zunahme der invasiven Candida-Infektionen gekommen. Dieses steht im Zusammenhang mit der verlängerten Verweildauer von kritisch kranken Patienten auf den Intensivstationen, mit der Zunahme invasiver komplexer Prozeduren, zentralvenöser Katheter, sowie auch intravenöser Hyperalimentation. Die vermehrt angewandte antimykotische Prophylaxe bei Risikopatienten und die Einführung neuer antimykotischer Substanzen hat zu einer Veränderung der Epidemiologie und Ätiologie von invasiven Candida-Infektionen geführt. Die Candida-Sepsis weist eine hohe primäre Letalität auf, die zwischen 5 % bis 71 % angegeben wird. Vom Juli 2004 bis März 2008 wurden in den USA von der „Prospective Antifungal Therapy Alliance

Organisation“ insgesamt 2019 Patienten mit einer gesicherten Candida-Sepsis erfasst. Erstmals konnte gezeigt werden, dass der Anteil der nicht *Candida albicans* - *Candida* Spezies - mit 54,4 % höher ausfiel als die Infektionen durch *C. albicans* (45,6 %). In der Reihenfolge wurden isoliert *C. glabrata* (26 %), *C. parapsilosis* (15,7 %), *C. tropicalis* (8,1 %) und *C. krusei* (2,5 %). Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 53,5 Jahre und 53,7 % waren männlich.

43 % der Patienten hatten eine antimykotische Prophylaxe oder empirische Therapie innerhalb der letzten 30 Tage vor der Manifestation der Candida-Sepsis erhalten. Die Letalität zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Beginn der Candida-Sepsis lag bei 35,2 %. Patienten mit einer *C. parapsilosis*-Sepsis hatten die niedrigste Letalität mit 23,7 %, wobei eine Kortikosteroid-Therapie (33,5 %) oder eine andere immunsuppressive Behandlung (7,99 %) als Risikofaktoren dominierten, eine Neutropenie bestand nur in 5,1 %. *C. krusei*-Sepsis war am häufigsten assoziiert mit einer vorangegangenen antimykotischen Therapie (70,6 %), weiterhin bestanden häufig hämatologische maligne Grunderkrankungen (52,9 %) oder eine Stammzelltransplantation (17,7 %), Neutropenie (45,1 %) und eine Kortikosteroidbehandlung (60,8 %). Patienten mit einer *C. krusei*-Sepsis wiesen die höchste Letalität in dieser Studie mit 52,9 % auf. Weitere häufige Grunderkrankungen oder Risikofaktoren bei den Patienten waren Diabetes mellitus (35 %), totale parenterale Ernährung (37 %), invasive Beatmung (36 %) sowie Dialysebehandlung (17 %). Die antimykotische Therapie erfolgte meist mit Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) bei 67,7 % der Patienten, gefolgt von Caspofungin (CANCIDAS) bei 38,1 %, sowie Micafungin (MYCAMINE) bei 10,8 % und Voriconazol (VFEND) bei 6,7 % der Patienten. Fluconazol wurde überwiegend für die Behandlung einer *C. albicans*-Sepsis (77,5 %) eingesetzt und Patienten mit einer *C. krusei*-Sepsis erhielten häufiger Voriconazol (19,6 %) oder Amphotericin B in einer Lipidpräparation (27,4 %). Echinocandine wurden überwiegend bei Patienten mit *C. glabrata* und *C. krusei*-Infektionen eingesetzt.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Diese Daten belegen, dass sich die Epidemiologie, die Prognose und die optimale Behandlung der Candida-Sepsis erheblich wandeln. Kontinuierliche Erfassung der Epidemiologie und zusätzliche klinische Studien sind notwendig, um individuelle Wirtsfaktoren und Unterschiede in der Virulenz der Candida-Spezies zu erkennen und optimal zu behandeln.

HORN, D.L. et al.  
Clin Infect Dis 2009; 48: 1695 - 1703

## Candida Score – hilfreich bei der Unterscheidung zwischen Kolonisation und Infektion?

Bei schwerkranken Intensivpatienten mit länger dauerndem Krankenhausaufenthalt tritt regelmäßig eine Candida-Kolonisation auf. Die klinische Differenzierung zwischen dieser Candida-Kolonisation und einer sich manifestierenden invasiven Candidiasis ist schwierig. Die Konsequenz hieraus ist häufig die empirische Gabe von Antimykotika, was die Entwicklung von resistenten Candida-Spezies und auch die Behandlungskosten erheblich erhöht. Einfach zu erhebende klinische Daten und Befunde, um Patienten mit einer invasiven Candida-Infektion zu klassifizieren, wären aus den genannten Gründen daher sehr hilfreich. In Spanien wurde im Rahmen einer umfangreichen epidemiologischen Studie zur Bedeutung von Candida-Infektionen auf der Intensivstation der sogenannte Candida-Score entwickelt, der durch folgende Faktoren charakterisiert ist:

- Totale parenterale Ernährung (ein Punkt),
- Chirurgischer invasiver Eingriff (ein Punkt),
- Multifokale Candida-Kolonisation (ein Punkt),
- Schwere Sepsis (zwei Punkte).

In einer prospektiven Studie zwischen April 2006 und Juni 2007 unter Einschluss von 36 internistisch-chirurgischen Intensivstationen, vorwiegend in Spanien, wurde die prognostische Bedeutung dieses Candida-Scores untersucht. Insgesamt 1.107 nicht-neutropenische erwachsene Patienten unter intensivmedizinischer Betreuung wurden prospektiv in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Lebensalter dieser Patienten betrug 60 Jahre, 67 % waren Männer; der mittlere APACHE II Score betrug 18,4 und die mediane Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation betrug 17 Tage. Die Letalität auf der Intensivstation betrug 21,7 %, die Krankenhausletalität lag bei 30,5 %. 28 % der Patienten litten an einer Sepsis, 11 % an einer schweren Sepsis und 16 % wurden im septischen Schock aufgenommen. Alle Patienten hatten als Risikofaktoren Harnblasenkatheter und zentralvenöse Katheter, 90 % wurden beatmet, 89 % erhielten Breitspektrumantibiotika, 29 % Glukokortikoide und 41 % wurden total parenteral ernährt. 75,3 % der Patienten wiesen im Verlauf eine Candida-Kolonisation auf und 5,2 % eine invasive Candida-Infektion, nur 19,4 % der Patienten waren weder mit Candida kolonisiert noch infiziert. Die Mehrzahl der invasiven Candida-Infektionen wurde in der zweiten und

dritten Woche des intensivmedizinischen Aufenthaltes registriert. Bezüglich des Candida-Scores wiesen 565 Patienten einen Score von < 3 auf und 327 Patienten hatten einen Score von ≥ 3. 13 der 565 Patienten mit einem niedrigen Candida-Score entwickelten eine invasive Candida-Infektion (Inzidenzrate 2,3 %) und 45 von 327 Patienten mit einem Candida-Score ≥ 3 entwickelten eine invasive Candidiasis (Inzidenzrate 13,8 %). Mit ansteigendem Candida-Score erhöhte sich auch die Inzidenzrate, so war bei einem Candida-Score von 4 die Inzidenzrate 16,8 % und bei einem Candida-Score von 5 betrug diese 23,6 %. Bei 240 Patienten wurden zusätzlich Bestimmungen der Serumkonzentrationen von Beta-D-Glucan vorgenommen; 18 dieser Patienten entwickelten eine invasive Infektion. Die Sensitivität dieser Glucanbestimmung bei einem Grenzwert von 75 pg/ml wurde mit 77,8 % und die Spezifität mit 52,7 % bestimmt. Bei einem Vergleich zwischen dem Candida-Score und der Beta-D-Glucan-Bestimmung erwies sich der Candida-Score als überlegen. Die Bestimmung von Candida-Antikörpern im Serum bei 323 Patienten war diagnostisch in keiner Weise sinnvoll.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Diese umfangreiche prospektive Studie bestätigte die Zuverlässigkeit eines Candida-Scores zur Unterscheidung zwischen einer Candida-Kolonisation und einer invasiven Candida-Infektion bei nicht-neutropenischen, kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation. Es muss allerdings bei der Interpretation dieser Befunde berücksichtigt werden, dass in dieser Studie keine Patienten eingeschlossen wurden mit einer antimykotischen Therapie innerhalb der ersten Woche des Intensivaufenthaltes und dass die mediane Dauer der Intensivbehandlung mit 17 Tagen recht lang war.

1. LEON, C. et al.  
Crit Care Med 2009; 37: 1624 - 1633
2. LEE, N. et al.  
J Infect Dis 2009; 200: 492 - 500

## Vancomycin-Resistenz

### Daptomycin bei Bakteriämien durch Vancomycin-resistente Enterokokken?

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) sind eine bedeutsame Ursache für nosokomiale Bakteriämien und häufig mit einer erhöhten Letalität im Vergleich zu Vancomycin-sensiblen Stämmen verbun-



den. Darüber hinaus gibt es nur wenig Therapieoptionen; Quinupristin/Dalfopristin (in Deutschland nicht im Handel) und Linezolid (ZYVOXID) sind therapeutische Möglichkeiten, jedoch sind insbesondere bei längerer Therapie die Unverträglichkeitsreaktionen mit diesen Substanzen nicht unerheblich. Tigecyclin (TYGACIL) ist eine neuere Substanz mit VRE-Aktivität, jedoch sind die klinischen Daten bisher sehr limitiert (s. ZCT 2006; 27: 24 - 26) oder [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de); Neueinführungen). Daptomycin (CUBICIN) ist von der FDA und der EMEA zugelassen für komplizierte Haut- und Hautweichteilinfektionen in einer Dosierung von 4 mg/kg täglich und auch für die S. aureus-Sepsis in einer Dosis von 6 mg/kg täglich. Daptomycin verfügt über eine in vitro-Aktivität gegen VRE, wobei auch Stämme mit Resistenz gegenüber Quinupristin/Dalfopristin und Linezolid noch sensibel sind. In der vorliegenden Studie wird über Daten von insgesamt 34 Patienten in dem Zeitraum von September 2003 bis Juni 2007 aus Chicago berichtet, die über mindestens 72 Stunden mit Daptomycin wegen einer systemischen Infektion durch VRE behandelt wurden. 30 Patienten erhielten Daptomycin wegen einer VRE-induzierten Sepsis, vier dieser 30 Patienten hatten zusätzlich eine intraabdominale Infektion und zwei eine bakterielle Endokarditis. Elf von insgesamt 34 Patienten erhielten Daptomycin wegen des Misserfolges einer vorangegangenen anti-VRE-Behandlung. Von den letztlich auswertbaren 31 Patienten wiesen 18 (58 %) einen klinischen Erfolg auf, während 13 (42 %) nicht erfolgreich behandelt werden konnten. Sechs dieser 13 Patienten entwickelten eine Rezidiv-Infektion innerhalb eines Monats. Patienten mit therapeutischen Misserfolgen waren jünger mit einem medianen Lebensalter von 42 versus 57,5 Jahren und hatten häufiger Tumorgrunderkrankungen (62 versus 22 %). Die Verträglichkeit des Daptomyzins war generell günstig, nur ein Patient entwickelte eine vierfach erhöhte Kreatininphosphokinase ohne klinische Symptome.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Insgesamt waren die therapeutischen Ergebnisse mit Daptomycin (CUBICIN) bei Vancomycin-resistenten Enterokokken-Infektionen (vorwiegend Sepsis) zufriedenstellend, wobei bei diesen schwerkranken Patienten mit hoher Letalität (10 von 31 Patienten verstarben) kaum mit besseren Therapieergebnissen zu rechnen ist. Möglicherweise könnten höhere Dosierungen von 6-8 mg/kg täglich die Ergebnisse verbessern, zumal die Verträglichkeit in dieser Studie insgesamt zufriedenstellend war.**

GRIM, S.A. et al.

J Antimicrob Chemother 2009; 63: 414 - 416

## Linezolid oder Daptomycin bei Bakteriämien durch Vancomycin-resistente Enterokokken?

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) traten erstmals in den späten 1980er Jahren auf und inzwischen sind 60 % der E. faecium-Isolate in den USA resistent gegenüber Vancomycin (diverse Handelsnamen). Mehrere Metaanalysen konnten zeigen, dass Vancomycinresistenz prognostisch ein unabhängiger Faktor bezüglich eines letalen Verlaufes bei einer Sepsis durch Enterokokken darstellt. Neuere Antibiotika wie Linezolid (ZYVOXID) oder Daptomycin (CUBICIN) werden vermehrt bei diesen problematischen Infektionen eingesetzt, um zu besseren klinischen Ergebnissen zu gelangen. In einer retrospektiven Studie in zwei großen Universitätskliniken in New Orleans wurde bei 98 erwachsenen Patienten mit einer VRE-Sepsis zwischen September 2003 und Dezember 2007 dieser Frage nachgegangen. Das mittlere Lebensalter dieser Patienten, von denen 68 Linezolid erhalten hatten und 30 Daptomycin lag bei 60 bzw. 51 Jahren. Der mittlere APACHE II-Score lag bei 15 bzw. 12,5 und die Mehrzahl der Patienten wurden auf der internistischen Intensivstation behandelt. Sämtliche Enterokokkenisolate waren empfindlich gegenüber Daptomycin mit MHK-Werten zwischen 0,25 bis 2 mg/l, das gleiche galt für Linezolid mit MHK-Werten von  $\leq 2$  mg/l. Die Dosierung des Daptomyzins betrug 6 mg/kg i.v. täglich, Linezolid wurde in einer Dosis von 600 mg alle 12 Stunden entweder i.v. oder oral verabreicht. Knapp die Hälfte der Patienten in der Daptomycingruppe erhielten zusätzlich Aminoglykoside, 59 % der Patienten in der Linezolid-Gruppe wurden ebenfalls mit Aminoglykosiden behandelt. Die mediane Behandlungsdauer betrug bei beiden Antibiotika 14 Tage. Linezolid zeigte insgesamt etwas günstigere Ergebnisse mit einer Letalität von 20,6 % versus 26,7 % mit Daptomycin, auch die mediane Dauer der Bakteriämie war mit Linezolid mit zwei Tagen kürzer als mit Daptomycin (drei Tage); die Rezidivrate fiel mit 2,9 % versus 6,7 % günstiger unter Linezolid aus. Diese Unterschiede waren jedoch in keinem Fall statistisch signifikant. Die mikrobiologischen Erfolgsraten waren mit 90 % für Daptomycin und 88,2 % für Linezolid fast identisch. Hinsichtlich der Verträglichkeit, insbesondere der hämatologischen Parameter und der Nierenfunktion ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Substanzen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer retrospektiven Analyse bei 98 erwachsenen Patienten mit einer VRE-Sepsis stellte sich in einer vergleichenden Wirksamkeitsanalyse Linezolid (ZYVOXID) als geringfügig wirksamer als Dap-**

**tomycin (CUBICIN) heraus, wobei die Unterschiede bezüglich der Letalität, der Dauer der Bakteriämie und der Rezidivrate nicht signifikant waren. Gleichfalls zeigten auch die Verträglichkeitsdaten keine Unterschiede.**

MAVE, V. et al.

J Antimicrob Chemother 2009; 64: 175 - 180

## Rationale Antibiotika-Therapie

### Ist die frühe orale Sequentialtherapie mit Antibiotika in der Klinik möglich?

Die möglichst frühe Umstellung einer intravenösen Therapie auf eine orale Folgebehandlung mit Antibiotika hat zahlreiche Vorteile. Neben niedrigeren Kosten, weniger Arbeitsaufwand für das Ärzte- und Pflegepersonal wird auch von den meisten Patienten diese Umstellung begrüßt. Darüber hinaus kann häufig eine schnellere Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus mit oralen Antibiotika angestrebt werden. Bei den meisten Antibiotikabehandlungen kann auf den klinischen Normalstationen eine Umstellung zwischen Tag 2 und 4 erfolgen, jedoch wird dieses in vielen Fällen aus unterschiedlichen Gründen nicht vorgenommen. In der Universitätsklinik in Basel wurde auf zwei internistischen Stationen dieses Konzept unter Anwendung von strengen Protokollkriterien überprüft. In einer 12-monatigen Interventionsstudie von April 2006 bis April 2007 wurde zunächst eine viermonatige Kontrollphase mit der üblichen Therapie durchgeführt, danach erfolgte zu den gleichen jahreszeitlichen Zeiträumen von April bis Juli eine viermonatige Interventionsphase mit klaren Definitionen für die Umstellungen der Therapie von intravenös auf oral. Als Kriterium für eine Umstellung möglichst bis zum dritten Tag galten: eine intravenöse Antibiotikatherapie für mindestens 24 Stunden, eine Entfieberung über mindestens 24 Stunden, eine klinische Besserung sowie die Fähigkeit des Patienten, Flüssigkeiten und Tabletten oral aufzunehmen. In der Kontrollgruppe befanden sich 162 Patienten mit 176 Infektionsepisoden, in der Interventionsgruppe 215 Patienten mit 250 Episoden. Der hauptsächliche Endpunkt des Studienprotokolls war die Dauer der intravenösen Behandlung. Bei der Gesamtauswertung von 646 Episoden erfüllten 38 % (246 Patienten) alle Kriterien, um am dritten Tag auf eine orale antibiotische Therapie umgestellt zu werden; bei 151 dieser 246 Patienten (61,4 %) erfolgte tatsächlich eine orale Weiterbehandlung.

Die Zahl der Tage mit intravenöser Antibiotikabehandlung konnte um 19 % gesenkt werden, ohne dass es zu einem Anstieg von Komplikationen kam. Bei etwa einem Drittel der Patienten lag eine Infektion der unteren Atemwege vor, etwas weniger häufig waren Harnwegsinfektionen und intra-abdominelle Infektionen. Ein Drittel der Patienten litt an Tumorgrunderkrankungen und ein Viertel an einem Diabetes mellitus. Das mittlere Lebensalter der Patienten lag bei 66 Jahren. Die häufigsten Ursachen für eine Nichtumstellung von der intravenösen auf die orale Therapie waren persistierendes Fieber bei 41 % der 187 Patienten und bei weiteren 41 % die nicht vorhandene klinische Besserung.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine konsequente Befolgung einer Checkliste mit klar definierten Kriterien kann offensichtlich bei vielen Patienten auf internistischen Normalstationen zu einer Umstellung von einer intravenösen antibiotischen Therapie auf eine orale Gabe am dritten Tag beitragen. Die Autoren aus Basel sahen keine erhöhte Rezidivrate während des Krankenhausaufenthaltes oder eine höhere Wiedereinweisungsrate bei den Patienten, die frühzeitig auf eine orale Antibiotikatherapie umgestellt werden konnten.**

MERTZ, D. et al.  
J Antimicrob Chemother 2009; 64: 188 - 199

### Tiefe Atemwegsinfektionen: Procalcitonin hilfreich für Antibiotikaeinsatz

Tiefe Atemwegsinfektionen, wie die akute Exazerbation der chronisch obstruktiven Bronchitis und die akute Bronchitis, können sowohl durch virale wie auch bakterielle Erreger ausgelöst werden. Die Unterscheidung dieser beiden Ätiologien ist bedeutsam, da nur bei der bakteriellen Infektion Antibiotika gerechtfertigt sind. Der nicht indizierte Einsatz von Antibiotika verursacht höhere Kosten, verlängerte Krankenhausaufenthalte und kann vermehrt zu Resistenzentwicklungen beitragen. Procalcitonin ist ein Precursor-Peptid des Hormons Calcitonin und seine Bildung wird induziert durch bakterielle Endotoxine und Exotoxine sowie auch durch inflammatorische Zytokine. Ein Anstieg der Plasmacalcitonin-konzentration (PCT) erfolgt innerhalb von zwei bis vier Stunden nach Infektionsbeginn. In einer kontrollierten Studie in drei dänischen Krankenhäusern wurde der Stellenwert des Procalcitonins bei 223 stationär eingewiesenen Patienten mit tiefen Atemwegsinfektionen untersucht. Die Daten von 210 Patienten konnten letztlich aus-

gewertet werden, von denen 103 Patienten in der PCT-orientierten Behandlungsgruppe waren und 107 Patienten als Kontrollen mit den üblichen Therapieverfahren galten. Das mittlere Lebensalter der Patienten war 67 Jahre und die Mehrzahl der Patienten litt an Husten, Luftnot und vermehrter Sputum-Expektoration, weniger als die Hälfte aller Patienten (46 %) hatten Fieber über 38° C. Die PCT-Messung erfolgte am Aufnahmetag und bei Konzentrationen < 0,25 mcg/l sollte keine antibiotische Therapie erfolgen, bei einer Serum-PCT-Konzentration > 0,5 mcg/l wurde eine antibiotische Therapie nachdrücklich empfohlen, in der Zwischenstufe zwischen 0,25 bis 0,5 mcg/l wurde ebenfalls zu einer antibiotischen Behandlung geraten. Bei der Auswertung der Ergebnisse ergab sich, dass in der Kontrollgruppe mit 6,8 Tagen die Dauer der antibiotischen Therapie signifikant länger war als die 5,1 Tage im Mittel in der PCT-Gruppe. Dieses stellte eine Reduktion um 25 % dar. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes zeigte jedoch zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied mit 5,9 Tagen in der PCT-Gruppe und 6,7 Tagen in der Kontrollgruppe. In der Subgruppe der Patienten mit einer COPD (89 von 210 Patienten) war allerdings der Hospitalaufenthalt mit 4,8 Tagen in der PCT-Gruppe signifikant kürzer als die im Mittel 7,1 Tage in der Kontrollgruppe. Von Interesse ist, dass 41 % (42/103) der Patienten in der PCT-Gruppe mit einer PCT-Konzentration unter 0,25 mcg/l dennoch mit Antibiotika behandelt wurden. Ursächlich hierfür waren die klinischen Befunde des Patienten bei der Aufnahme und der späte Erhalt des Testergebnisses.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine einmalige Messung der Procalcitoninkonzentration am Aufnahmetag bei Patienten mit tiefen Atemwegsinfektionen kann zu einer 25%igen Verminderung des Antibiotikaeinsatzes führen. Eine Reduktion der Dauer des Krankenhausaufenthaltes konnte mit Ausnahme der COPD-Patienten allerdings nicht festgestellt werden.**

KRISTOFFERSEN, K.B. et al.  
Clin Microbiol Infect 2009; 15: 481 - 487

### Dosierung von Linezolid bei multiresistenter Tuberkulose

Linezolid (ZYVOXID) wirkt gegen Mycobacterium tuberculosis und kann bei Patienten angewandt werden, die an einer Infektion mit multiresistenten Tb-Stämmen erkrankt sind. Nicht eindeutig geklärt ist die Frage, welche Dosierung bei dieser Indikation optimal ist. Das Oxazolidinon ist für die Behandlung von Infektionen durch Staphy-

lokokken und andere grampositive Bakterien zugelassen. Bei dieser Indikation beträgt die übliche Dosierung zweimal täglich 600 mg. Da bei der Tuberkulose längere Zeit behandelt werden muss und auch mögliche hämato- und neurotoxische Wirkungen zu diskutieren sind, ist untersucht worden, ob die Hälfte dieser Standarddosis ausreichend ist. Nach mehreren Monaten Behandlung traten die Nebenwirkungen allerdings auch bei reduzierter Dosis auf und zwangen zum Absetzen des Arzneimittels.<sup>1</sup>

Bei Patienten in Brasilien wurde untersucht, wie sich die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Daten bei einmal täglicher und zweimal täglicher Verabreichung von 600 mg Linezolid unterscheiden.<sup>2</sup> Die minimale Hemmkonzentration der Erreger lag bei 0,5 bis 1,0 mg/l. Die Plasmakonzentrationen von Linezolid zeigten eine erhebliche Variabilität. Die Spitzenspiegel schwankten bei zweimal täglicher Gabe zwischen 12 und 25 mg/l. Bei der Therapie von Infektionen durch grampositive Bakterien wird ein Verhältnis von AUC-Wert zu MHK von mehr als 100 angestrebt. Analoge Daten bei Patienten mit Tuberkulose gibt es nicht. In dieser Studie wurden jedoch entsprechende Werte in beiden Gruppen erreicht. Bei der Berechnung der Zeitspanne, während der die Plasmakonzentrationen oberhalb der MHK-Werte lagen, war die zweimal tägliche Gabe erwartungsgemäß überlegen (100 % vs. 63 %).

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei der Anwendung von Linezolid (ZYVOXID) als Reservemittel bei Tuberkulose bestehen noch Unsicherheiten hinsichtlich der optimalen Dosierung. Die zweimal tägliche Verabreichung von 600 mg führt zu günstigeren pharmakologischen Werten.**

1. PARK, I. et al.  
J Antimicrob Chemother 2006; 58: 701 - 704
2. MCGEE, B. et al  
Antimicrob Agents Chemother 2009;  
53: 3981 - 3984

### Ceftazidim: intermittierende Gabe oder Dauerinfusion bei Mukoviszidose-Patienten?

Seit Jahren wird postuliert, dass die therapeutische Wirksamkeit von  $\beta$ -Laktamantibiotika optimiert werden kann, wenn sie als Dauerinfusion verabreicht werden, damit die Konzentrationen des Antibiotikums möglichst lange oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegen. Umfangreiche klinische Studien, in denen dieses Konzept überprüft wurde,



sind nach wie vor selten. Aus Frankreich kommt eine Untersuchung bei Mukoviszidose-Patienten mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Kolonisation, die an einer akuten Exazerbation erkrankt waren. Die insgesamt 69 jugendlichen Patienten erhielten zur Therapie Tobramycin (GERNEBCIN u.a.) als einmal tägliche Gabe plus Cefprozidim (FORTUM u.a.) in einer Tagesdosis von 200 mg/kg Körpergewicht entweder als Dauerinfusion oder als Kurzinfusion über 30 Minuten alle acht Stunden. Es handelte sich um ein „cross over design“: die Patienten wurden bei zwei aufeinander folgenden Exazerbationen für jeweils zwei bis drei Wochen mit den Kurzinfusionen oder mit der Dauerinfusion behandelt. Die Reihenfolge der beiden Therapieformen war randomisiert.

Die mittlere Plasmakonzentration von Cefprozidim während der kontinuierlichen Infusion betrug  $56 \pm 23$  mg/l, bei der dreimal täglichen Gabe wurden mittlere Spitzen- und Talspiegel zwischen 216 und 12 mg/l gemessen. Die Verteilung von empfindlichen und resistenten Stämmen von *P. aeruginosa* war in beiden Gruppen etwa gleich. Nur etwa die Hälfte der isolierten Erreger wurde als sensibel eingestuft (MHK 4 mg/l oder weniger). Die Dauer der Infusion hatte keinen Einfluss auf die Resistenzlage; auch die Verträglichkeit war in beiden Gruppen gleich. Bei den Patienten mit empfindlichen Stämmen zeigte sich mit beiden Infusionsregimen ein ähnliches Therapieergebnis, wenn der FEV<sub>1</sub>-Wert herangezogen wurde. Das forcierte expiratorische Einsekunden-volumen nahm um etwa 8 % zu. Interessanterweise ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei jenen Patienten, bei denen ein resistenter *Pseudomonas*-Stamm mit einer minimalen Hemmkonzentration von  $> 32$  mg/l isoliert worden war. Hier führte die dreimal tägliche Gabe nur zu einem Anstieg des FEV<sub>1</sub> um 1,7 %, während das Atemvolumen durch die Dauerinfusion um 6,2 % gesteigert wurde.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Zur Therapie von akuten, *Pseudomonas*-verursachten Exazerbationen bei Mukoviszidose-Patienten wurde Cefprozidim (FORTUM u.a.) entweder als Dauerinfusion oder in Form von drei Kurzinfusionen im Abstand von acht Stunden verabreicht. Beide Behandlungsregime führten bei Patienten mit sensiblen Stämmen zu etwa gleichen Resultaten, bei jenen Patienten, bei denen ein weniger empfindlicher *Pseudomonas*-Stamm isoliert worden war, konnte jedoch eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion gemessen werden.

HUBERT, D. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2009;  
53: 3650-3656

## Influenza

### Hospitalisierte Patienten mit Influenza – wie lange sind Neuraminidase-Hemmer wirksam?

Im ambulanten Bereich werden Neuraminidase-Hemmer wie Oseltamivir (TAMIFLU) oder Zanamivir (RELENZA) innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Symptomatik eingesetzt, da nur bis zu diesem Zeitpunkt eine antivirale Wirkung nachweisbar ist. Die üblicherweise zu beobachtende Virusausscheidung bei unbehandelten Patienten ist am höchsten in den ersten beiden Tagen und geht innerhalb von drei bis sechs Tagen komplett zurück. Durch die antivirale Therapie werden die Dauer der Symptome und die Virusausscheidung verkürzt sowie mögliche Komplikationen stark vermindert.<sup>1</sup>

Unklar war bisher, ob diese Abfolge der Symptomatik und der Virusausscheidung auch bei hospitalisierten Patienten mit ausgeprägtem Krankheitsbild in gleicher Weise abläuft. In einer prospektiven Einjahresstudie wurde in Hongkong bei 147 Patienten mit einer Influenza A (H3N2)-Infektion dieser Frage nachgegangen. Die viralen RNA-Konzentrationen wurden mittels Nasen- und Rachenabstrichen zum Zeitpunkt der Aufnahme und danach täglich über eine Woche bestimmt. Die Ergebnisse zeigten, dass die virale RNA-Konzentration zum Zeitpunkt der Aufnahme positiv korrelierte zu der Schwere der Symptomatik und diese war signifikant stärker ausgeprägt als bei ambulanten Kontrollpatienten, die ebenfalls eine Influenza A-Infektion hatten. Patienten mit schweren Grunderkrankungen hatten höhere RNA-Konzentrationen noch zu Zeitpunkten von mehr als zwei Tagen nach Beginn der typischen viralen Symptome. Die Konzentrationen der viralen RNA wiesen einen nicht linearen Abfall über den Beobachtungszeitraum auf, wobei nur 26 % der Patienten unter einer Oseltamivir-Therapie jedoch 57 % der unbehandelten Patienten noch RNA-Konzentrationen bis zu einer Woche nach Symptombeginn aufwiesen. Einer Oseltamivir-Therapie, die bis zum Tag vier nach Symptombeginn eingeleitet worden war, war assoziiert mit einem deutlich schnelleren Abfall der RNA-Konzentrationen. Als Risikofaktoren für eine verzögerte virale Clearance erwiesen sich ein hohes Alter über 65 Jahre, schwere Grunderkrankungen, eine systemische Glukokortikoidtherapie wegen Asthma oder COPD sowie auch eine Influenza B-Infektion. Eine schnellere virale RNA-Clearance bei frühzeitig mit Oseltamivir behandelten Patienten war ebenfalls positiv assoziiert mit einem signifikant kürzeren Krankenhausaufenthalt (7,0 versus 13,5 Tage).<sup>2</sup>

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Ausscheidung von viraler RNA bei einer Influenza-Infektion geht parallel zur Symptomatik und ist bei hospitalisierten Patienten deutlich erhöht und verzögert. Patienten mit schweren Grunderkrankungen haben offensichtlich eine Verminderung der viralen Clearance, so dass bei diesen Patienten eine antivirale Therapie, z.B. mit Neuraminidase-Hemmern noch bis zum vierten Tag nach Beginn der Symptomatik einen positiven klinischen Effekt verursacht.

1. ISON, M.G. et al.  
J Infect Dis 2009; 200: 485 - 488

2. LEE, N. et al.  
J Infect Dis 2009; 200: 492 - 500

### Mexiko-/Schweine-Influenza: erste Oseltamivir-Resistenz

In den USA wird inzwischen von 1 Million infizierten Patienten durch das neue H1N1 Influenza-Virus ausgegangen; offiziell werden bis Ende August 2009 436 Todesfälle durch diese Influenza-Epidemie angegeben. Während der Interscience Konferenz im September 2009 in San Francisco teilte das CDC mit, dass in der derzeitigen H1N1-Epidemie 21 Infektionen mit Oseltamivir-resistenten Influenza (H1N1)-Virusstämmen nachgewiesen wurden. Es ist unklar, wieso die Patienten einen resistenten Virusstamm unter der Therapie entwickelten. Es besteht allerdings der Verdacht, dass sie nicht die übliche Dosis von zweimal 75 mg Oseltamivir (TAMIFLU) täglich eingenommen hatten. Virusstämme mit einer derartigen Resistenz gegen Zanamivir (RELENZA) sind bisher nicht beobachtet worden.

CDC; 49. ICAAC, 11.-15.9.2009, San Francisco

## Harnwegsinfektionen

### Unspezifische Urethritis des Mannes durch *Mycoplasma genitalium* – Doxycyclin oder Azithromycin?

Die antibiotische Standardtherapie in den USA der unspezifischen nicht-gonorrhoeischen Urethritis des Mannes ist entweder 100 mg Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.) zweimal täglich für sieben Tage oder eine einmalige Dosis von 1 g Azithromycin (ZITHROMAX u.a.). Neben Chlamydia trachomatis ist *Mycoplasma genitalium* ein wichtiger Erreger, der bei dieser Infektion in 18 % bis 46 % der Patienten nachgewiesen



wird. Dieser Erreger ist in vitro häufig resistent gegenüber Tetracyclinen und hat auch in klinischen Studien zu Misserfolgen bei Infektionen durch *M. genitalium* beigetragen. In einer prospektiven randomisierten Studie in New Orleans erhielten 197 Patienten mit einer gesicherten nicht-gonorrhoeischen Urethritis 1 g Azithromycin als Einzeldosis und 201 Patienten nahmen zweimal 100 mg Doxycyclin täglich über sieben Tage ein. 34 % der Patienten in der Doxycyclin-Gruppe waren infiziert mit *Chlamydia trachomatis*, 21 % mit *M. genitalium*, die entsprechenden Zahlen für die Azithromycingruppe waren 26 % und 18 %. Eine Kontrolluntersuchung wurde 10 - 17 Tage nach Beginn der Therapie vorgenommen, bei der drei von 23 mit Azithromycin behandelte Patienten (13 %) noch *M. genitalium*-positiv waren, hingegen 17 von 31 (55 %) der mit Doxycyclin behandelten Patienten. 14 der 17 Patienten mit einem Misserfolg der Doxycyclin-Therapie hatten keine klinischen Symptome mehr und wiesen weniger als 5 Granulozyten in der mikroskopischen Kontrolle auf. Bei einer weiteren Kontrolluntersuchung 20 bis 28 Tage nach Beginn der Therapie wies die Mehrzahl der Patienten mit einer persistierenden *M. genitalium*-Infektion auch ein klinisches Rezidiv auf. Diese Patienten wurden in der Regel dann mit einer fünftägigen Azithromycin-Therapie erfolgreich behandelt.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine einmalige 1g-Dosis von Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) erwies sich als wirksamer als eine siebentägige Therapie mit 200 mg Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.) täglich in der Behandlung der unspezifischen Urethritis des Mannes durch *Mycoplasma genitalium*. Allerdings war die Zahl der Rezidive bei einer primären Infektion durch *M. genitalium* recht hoch und sollte Anlass sein, nach wirksameren Behandlungen zu suchen.**

MENA, L.A. et al.  
Clin Infect Dis 2009; 48: 1649 - 1654

### Asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft - ist die eintägige Therapie ausreichend?

Eine asymptomatische Bakteriurie bei Schwangeren gilt als Indikation für eine antibakterielle Therapie, weil sich während der Schwangerschaft bei 20 bis 30 % der Frauen eine symptomatische Harnwegsinfektion entwickelt, die nicht selten zu einer Pyelonephritis mit entsprechenden Komplikationen und Risiken für Mutter und Kind führen kann. Angesichts der zunehmenden Resistenzen der wichtigsten Erreger gegen Amoxicillin (diverse Handelsnamen) und

andere  $\beta$ -Laktamantibiotika, wird empfohlen, die Behandlung nach vorhergehender Resistenzbestimmung auszurichten. Da andere Antiinfektiva, wie die Chinolone oder Cotrimoxazol (diverse Handelsnamen) aus toxikologischen Gründen als problematisch während der Schwangerschaft angesehen werden, stellt die Auswahl des geeigneten Mittels heute ein wachsendes Problem dar. Darüber hinaus liegen keine guten Studien vor, aus denen eine eindeutige Empfehlung zur Frage der Behandlungsdauer abgeleitet werden könnte.<sup>1</sup>

In einer Multicenterstudie der WHO wurden in Thailand, Vietnam, den Philippinen und in Argentinien insgesamt mehr als 24.000 Schwangere hinsichtlich einer Bakteriurie untersucht.<sup>2</sup> Da von den in Frage kommenden Arzneimitteln die Resistenzsituation für Nitrofurantoin (diverse Handelsnamen) am günstigsten ist, wurden alle Frauen mit diesem Präparat behandelt. In der Doppelblindstudie wurde eine eintägige mit einer siebentägigen Therapiedauer hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit verglichen. Um unnötige Behandlungen zu vermeiden, wurde ein positives Ergebnis aus einem Schnelltest mit einer detaillierteren mikrobiologischen Untersuchung bestätigt, die Empfindlichkeit des Erregers wurde bestimmt. Bei 5,1 % der Frauen wurde eine Bakteriurie festgestellt, *E. coli* war der häufigste Keim.

Zwei Gruppen von jeweils 386 und 392 Frauen wurden mit Nitrofurantoin in einer Dosis von zweimal 100 mg täglich entweder für einen Tag oder für sieben Tage behandelt. Die längere Behandlung führte zu einem statistisch signifikant besseren Behandlungsergebnis. Nach zwei Wochen wurden 75,7 % bzw. 86,2 % der Frauen nach mikrobiologischen Kriterien als „geheilt“ angesehen. Die Verträglichkeit des Medikaments war gut, es zeigten sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Übelkeit war die häufigste Nebenwirkung und trat bei 6,1 % (Therapiedauer 1 Tag) bzw. 8,6 % (Therapiedauer 7 Tage) der Frauen auf.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer Doppelblindstudie wurde die eintägige Gabe von Nitrofurantoin (diverse Handelsnamen) mit der siebentägigen Verabreichung hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Schwangeren mit Bakteriurie verglichen. Die längere Behandlung war signifikant wirksamer, wie die mikrobiologische Kontrolle zeigte. Bei 75,7 % (1 Tag) bzw. 86,2 % (7 Tage) der Frauen wurde der Erreger beseitigt. Die Verträglichkeit war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Übelkeit war die häufigste Nebenwirkung.**

1. NABER, K. et al.  
Guidelines on the management of urinary and

male genital tract infections. European Association of Urology, 2006 (im Internet verfügbar, s. [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de); "Leitlinien zur Therapie von Infektionskrankheiten").

2. LUMBIGANON, P. et al.  
Obstet Gynecol 2009; 113:339-345

**ANMERKUNG DER REDAKTION: Über mögliche Risiken einer Anwendung von Nitrofurantoin in der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Daten vor. Wegen der Gefahr einer hämolytischen Anämie beim Neugeborenen gilt es im letzten Drittel der Schwangerschaft als kontraindiziert.**

## Vakzination

### Wirksamkeitsanalyse der Pneumokokken-Impfung bei Kindern unter zwei Jahren

In einem kurzen Zeitraum von 65 Jahren seit Einführung der Sulfonamide ist die Ära der wirksamen Antibiotikatherapie durch zwei Faktoren ernsthaft gefährdet: Zum einen werden immer mehr resistente Erreger sowohl im gramnegativen als auch im grampositiven Bereich nachgewiesen und zum anderen ist die Anzahl der neu entwickelten Antibiotika in den letzten Jahren dramatisch zurück gegangen. Ein wirksamer Ansatz, dieser bedrohlichen Situation zumindest teilweise zu begegnen, ist die vermehrte Prävention von Infektionen durch Impfprogramme.

*Streptococcus pneumoniae* ist der häufigste bakterielle Erreger von Infektionen der oberen und unteren Atemwege wie der ambulant erworbenen Pneumonie oder der akuten Otitis media, aber auch andere Infektionen, wie der Sepsis und Meningitis; hiervon sind insbesondere Kleinkinder und Kinder bis zum zweiten Lebensjahr in den Entwicklungsländern aber auch in den westlichen Industrieländern betroffen. Die erhebliche Morbidität und Letalität, die mit Pneumokokken-Infektionen verbunden sind, hängen mit der hohen Virulenz dieser Erreger und auch mit der erheblichen Zunahme von multiresistenten Pneumokokken-Stämmen zusammen. Vor fast zehn Jahren wurde in den USA erstmals eine siebervalente konjugierte Pneumokokken-Vakzine (PREVENAR) eingeführt, die sieben Serotypen (4,6 B, 9 V, 14, 18 C, 19 F, 23 F) enthielt und damit die wesentlichen verantwortlichen Serotypen für invasive Pneumokokkeninfektionen umfasste. Diese Vakzine war in der Lage, sowohl invasive als auch Mukosa-assoziierte Infektionen zu verhindern sowie eine länger dauernde T-Zell-induzierte Immunität zu erzeugen.

Die Impfung mit dieser Vakzine beginnt im dritten bis vierten Lebensmonat und sollte bei optimaler Durchführung insgesamt viermal gegeben werden bis zum 18. Monat.<sup>1</sup> Da dieses Impfprogramm relativ aufwendig ist und naturgemäß auch nicht unerhebliche Kosten anfallen, wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Vakzine immer wieder hinterfragt.

In einer kürzlich publizierten Metaanalyse wurde der Stellenwert der konjugierten siebenvalenten Pneumokokken-Vakzine erneut überprüft.<sup>2</sup> Die Autoren identifizierten 370 Publikationen, die sich mit der Thematik befasst haben. Letztlich waren für die Endauswertung nur neun Studien brauchbar, die genügend Daten sowohl bezüglich invasiver Pneumokokken-Infektionen, Pneumonien und akuter Otitis media enthielten. Die Einzelstudien waren in den Jahren 2000 bis 2008 durchgeführt worden, verfügten sämtlich über ein randomisiertes Studiendesign und die Anzahl der Kinder lag zwischen 856 bis 39.836 in den einzelnen Studien. Mit Ausnahme einer Studie verfügten alle Publikationen über Daten zur „Intention to treat-Analyse“ (ITT) und zur „per Protokoll-Behandlung (PP)“. Die Ergebnisse der Studien waren insbesondere bezüglich der Verhinderung einer invasiven Pneumokokken-Infektion (Sepsis, Meningitis) sehr eindrucksvoll, da die siebenvalente Pneumokokken-Vakzine sowohl in der ITT- wie auch der PP-Analyse einen 89prozentigen Schutz ergab. Dieser hohe Schutz betraf die in dem Impfstoff enthaltenen Serotypen, die Protektionsrate gegenüber allen Pneumokokken-Serotypen war mit 74 % jedoch ebenfalls signifikant.

Die Wirksamkeit der siebenvalenten Vakzine gegen die akute und rezidivierende Otitis media war nicht so überzeugend wie bei den invasiven Pneumokokken-Infektionen. Die Wirksamkeit bezüglich der Prävention einer akuten Otitis media durch Serotypen der Vakzine wurde mit 55 % (ITT) und 57 % (PP) berechnet; dieser Prozentsatz fiel jedoch mit 29 % (PP-Analyse) deutlich niedriger aus bezüglich der Prävention einer Otitis mit allen Pneumokokken-Serotypen. Bei einer Berechnung der Wirksamkeit der Vakzine gegenüber sämtlichen Manifestationen einer akuten Otitis media konnte eine Präventionsrate von nur 6 % nachgewiesen werden. In der Prävention der rezidivierenden Otitis media lagen diese Prozentsätze mit 9 % (ITT) und 10 % (PP-Analyse) etwas höher. In der Vermeidung von Tubenröhrchen bei dieser Infektion wurde ein 20prozentiger Schutz mit beiden Analysetypen beschrieben.

Der protektive Effekt bezüglich einer Pneumonie ohne Berücksichtigung des Erregers wurde aus gepoolten Daten sowohl der siebenvalenten wie auch einer neunvalenten

Vakzine berechnet. Die Ergebnisse zeigten eine Wirksamkeit von 6 % (ITT) und 7 % (PP-Analyse); in der Prävention von radiologisch gesicherten Pneumonien lagen diese Daten mit 29 % (ITT) und 32 % (PP) deutlich höher.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Die siebenvalente konjugierte Pneumokokkenvakzine (PREVENAR) verhindert in einem hohen Prozentsatz (89 %) invasive Pneumokokkeninfektionen. Die Prävention von Pneumonien und Otitis media ist nicht sehr eindrucksvoll, jedoch er-**

**scheint auch eine geringe Effektivität dieser Vakzine bei diesen sehr häufigen Infektionen im Kindesalter von positiver medizinischer Bedeutung.**

1. Mitteilung der STIKO (ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut) Epidem Bull 2009; 30: 279 - 298
2. PAVIA, M. et al. Pediatrics 2009; 123: e1103 - e1110

## 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. Jahresbezugpreise 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!