

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

März/April 2010 - 31. Jahrg.

Übersicht

Adipositas und Infektionsrisiko

Die Zahl übergewichtiger Patienten mit einem body mass index (BMI) von >25 bzw. adipöser Patienten (BMI >30) nimmt in Deutschland und anderen vergleichbaren Ländern zu. Die Bedeutung eines erhöhten Körpergewichts als Risikofaktor für Diabetes mellitus, Hypertonie oder andere Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems ist gut untersucht und allgemein bekannt. Der Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Infektionen findet vergleichsweise deutlich weniger Beachtung. In mehreren Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass eine Adipositas für diverse Arten von Infektionen disponiert. Dies gilt vor allem für Infektionen nach kardio-chirurgischen, orthopädischen oder gynäkologischen Eingriffen. Sie stellt darüber hinaus einen generellen Risikofaktor bei Patienten mit intensiv-medizinischer Behandlung dar.¹

Pathophysiologisch gibt es Hinweise auf eine generelle Störung der inflammatorischen Reaktionen bei adipösen Patienten. Im Fettgewebe werden unterschiedliche Entzündungsmediatoren gebildet. Proinflammatorische Zytokine, wie TNF- α und Interleukin-6, stammen überwiegend aus den Matrixzellen des Fettgewebes und sind bei adipösen Patienten entsprechend erhöht. Andererseits ist auch die Produktion von Leptin und Adiponectin in den Adipozyten beeinträchtigt, was ebenfalls Entzündungsprozesse fördern kann. Leptin beeinflusst Lymphozyten und Monozyten in vielfacher Hinsicht. Es reguliert die Proliferation der T-Lymphozyten und verhindert deren Apoptose, es aktiviert Monozyten und damit die Phagozytoseaktivität (s. Abbildung S. 12). Die Induktion der Leptinproduktion hat eine Schutzfunktion im Rahmen der Immunantwort. Menschen mit einem genetisch bedingten Mangel an Leptin sterben häufiger an Infektionen. Insgesamt sind die Veränderungen komplex und im Detail noch nicht völlig verstanden. Auch hinsichtlich der klinischen Bedeutung

Inhalt

2/2010

Übersicht

– Adipositas – Infektionsrisiko/Antibiotikadosierung Seite 11-15

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (38)

– Clostridium tetani Seite 13

Neubewertung

– Fosfomycin-Trometamol Seite 15-16
– Fosfomycin-Resistenz bei E. coli Seite 16

Harnwegsinfektionen

– Unkomplizierte Harnwegsinfektionen bei Frauen Seite 16-17

Knochen- und Gelenkinfektionen

– Kontinuierliche Clindamycin-Infusionen Seite 17

Helicobacter-Therapie

– Auswirkungen bei Clarithromycin-Resistenz Seite 17-18

Respiratorische Infektionen

– Exazerbation der chronischen Bronchitis – nur Steroide? Seite 18
– Ertapenem bei schwerer Pneumonie Seite 18-19

Tbc und HIV

– Optimaler Beginn der antiretroviralen Therapie Seite 19

Borreliose

– Wie lange behandeln? Seite 19-20

Pharmamarkt

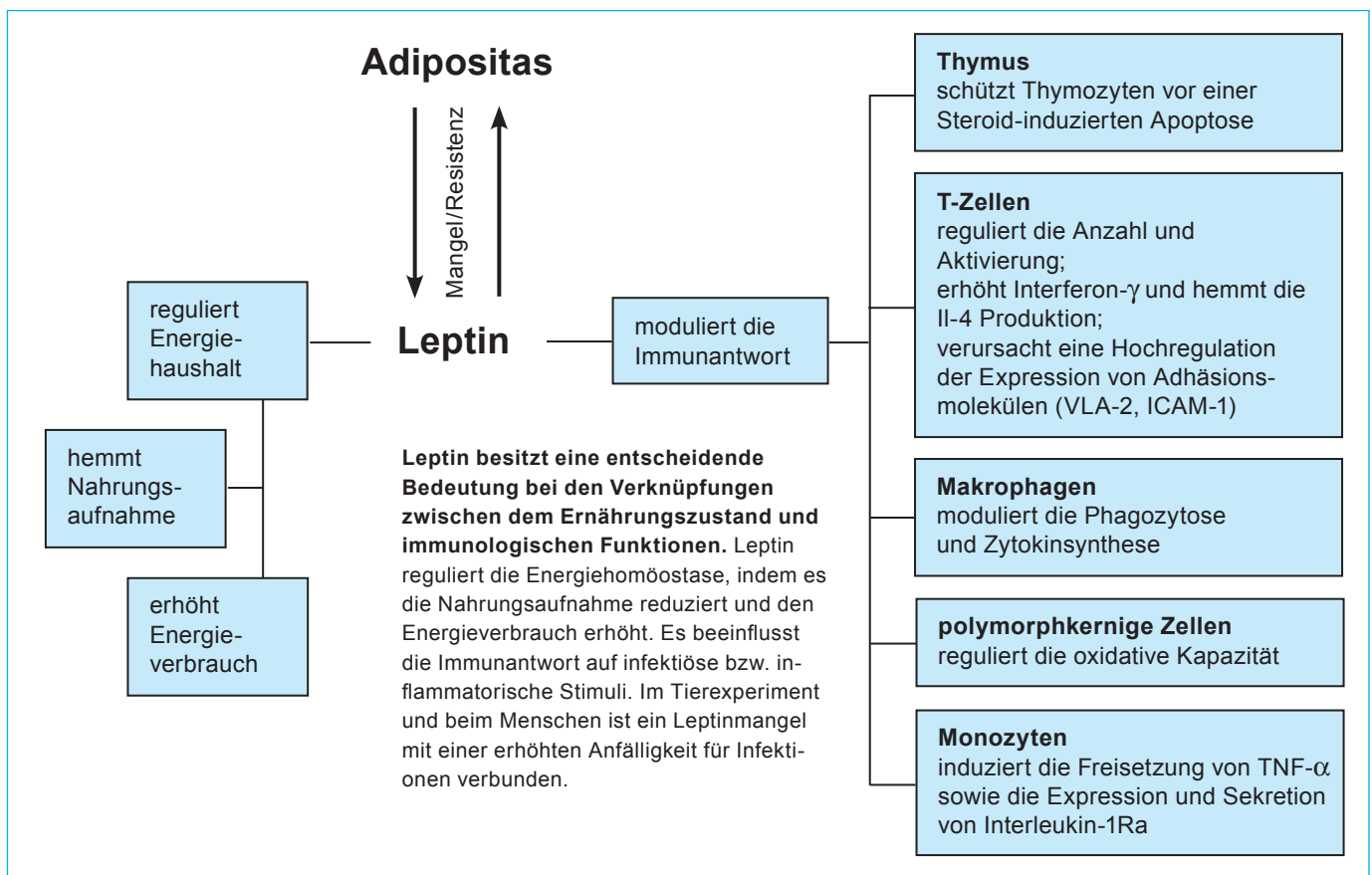
– Influenza-Vakzine 2010/2011 Seite 20
– Prevenar 13 in USA zugelassen Seite 20
– Kombination Saquinavir mit Ritonavir problematisch Seite 20

gibt es noch unterschiedliche Ansichten. So zeigten einige Studien bei Patienten mit Sepsis, dass ein erhöhter Spiegel von Leptin mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war, während diese Zusammenhänge in anderen Studien nicht bestätigt werden konnten.^{1,2}

Infektionen der Atemwege

Die meisten wissenschaftlichen Publikationen zur Frage des erhöhten Risikos einer Infektion bei adipösen Patienten liegen für

Infektionen der Atemwege vor. In einer Übersichtsarbeit wurden insgesamt 11 Publikationen beurteilt, davon fokussierten sechs Arbeiten auf Infektionen des Respirationstraktes.³ Das vermehrte Fettgewebe kann sowohl den Widerstand in den Atemwegen als auch die Atemmuskulatur beeinflussen und damit die Atemmechanik verschlechtern. Der Gasaustausch kann beeinträchtigt sein. Das Risiko für eine Aspiration ist bei übergewichtigen Patienten mit Schlafapnoe erhöht.



Im Vergleich mit normalgewichtigen Patienten erkranken Übergewichtige vor allem postoperativ häufiger an einer Aspirationspneumonie. Im Einzelnen sind es wahrscheinlich verschiedene Faktoren, die zu diesem erhöhten Risiko beitragen. Dazu zählen Veränderungen des Volumens und des pH-Wertes der Magenflüssigkeit beim nüchternen Patienten sowie ein erhöhter intraabdomineller Druck und ein vermehrt auftretender gastroösophagealer Reflux. Mit zunehmendem BMI ist offenbar auch das Risiko für eine ambulant erworbene Pneumonie erhöht. Frauen mit einer raschen Körpergewichtszunahme von 18 kg oder mehr zeigten ein zweifach erhöhtes Risiko, an einer ambulant erworbenen Pneumonie zu erkranken, als Frauen, deren Gewicht konstant blieb.⁴

Hautinfektionen

Bei adipösen Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für Hautinfektionen. Candidiasis, Furunkulose und andere Hauterkrankungen sind häufiger als bei Patienten mit normalem Körpergewicht. Pilzinfektionen, wie Tinea pedis oder Onychomykosen werden häufiger diagnostiziert und können für eine bakterielle Infektion disponieren. Beobachtungen beim Menschen und die Ergebnisse von Tierexperimenten zeigen, dass die Wundheilung unter anderem durch Leptin reguliert wird. Erfahrungen bei Diabetes-Patienten deuten darauf hin, dass eine enge Korrelation zwischen extremer Adipo-

sitas und Fußinfektionen besteht. Ein hoher BMI korrelierte mit venös-bedingten Ulcera und schlechter Heilung der Geschwüre.

Wundinfektionen nach chirurgischen Eingriffen

Patienten mit hohem BMI sind relativ anfällig für infektiöse Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen. Der hohe Anteil an Fettgewebe erhöht das Ausmaß der lokalen Gewebeerstörung und trägt zu einer längeren Dauer des Eingriffs bei. Da die Sauerstoffversorgung des subkutanen Fettgewebes erniedrigt ist, kann dies bei fettleibigen Patienten zu einer erhöhten Infektionsanfälligkeit führen. Eine Adipositas ist unter anderem auch assoziiert mit nasaler Kolonisierung mit Staphylococcus aureus, was wiederum als Risikofaktor für postoperative Wundinfektionen bekannt ist.

Übergewichtige Patienten sind überdurchschnittlich häufig von kardiovaskulären Erkrankungen betroffen und müssen sich kardiochirurgischen Eingriffen unterziehen. Es besteht ein erhöhtes Risiko für eine Mediastinitis oder sternale Wundinfektionen. Nach Bypass-Operationen hatten Patienten mit einem BMI von 26 bis 27 kg/m² das geringste Risiko für postoperative Infektionen, während es bei Patienten mit einem BMI von 28 kg/m² oder mehr signifikant erhöht war.⁵

Intensivmedizinisch behandelte Patienten

Im Vergleich zu Normalgewichtigen haben Patienten mit deutlich erhöhtem Körpergewicht auch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, wenn sie intensivmedizinisch behandelt werden. Die „odds ratio“ lag in einer Studie, in der beatmete Patienten mit normalem und erhöhtem Körpergewicht verglichen wurden, bei 2,1. Sepsis, Beatmungs-assoziierte Pneumonien und Venenkatheter-assoziierte Infektionen waren deutlich erhöht bei Übergewichtigen. Kritisch muss angemerkt werden, dass nicht geklärt ist, inwiefern ein Diabetes für die beobachtete Risikoerhöhung verantwortlich ist. Die höhere Rate an Katheterinfektionen könnte dadurch zu erklären sein, dass es bei Adipösen schwieriger ist, einen zentralvenösen Zugang zu legen bzw. ihn komplikationslos zu halten. Eine Studie bei schwerkranken Traumapatienten zeigte, dass mit der Adipositas eine längere Verweildauer von Harnkathetern verbunden ist und damit auch ein erhöhtes Risiko für Harnwegsinfektionen besteht.³

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die klinischen Erfahrungen zeigen, dass ein erhöhtes Körpergewicht für zahlreiche Infektionen einen bedeutsamen Risikofaktor darstellt. Dies lässt sich einerseits durch mechanische bzw. lokale Veränderungen erklären, etwa bei Infektionen der Atemwege oder bei postoperativen Wundinfektionen. Andererseits spielen

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (38)

Clostridium tetani

Taxonomie, Morphologie und Kultur: *C. tetani* gehört zur Gattung Clostridium und ist ein anaerober beweglicher grampositiver Sporenbildner. Die umweltresistenten Sporen sind endständig (Trommelschlegel). Der Erreger wächst auf den üblichen anaeroben Medien in Form eines Rasens, wobei die Kultur nicht immer erfolgreich gelingt.

Epidemiologie: *C. tetani* ist weltweit verbreitet; die Bakterien kommen gewöhnlich im Erdboden vor, sind jedoch in geringer Zahl auch Besiedler des tierischen Darms (bes. Pferde). Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht möglich. In Ländern der Dritten Welt fallen dem Tetanus etwa eine Million Menschen jährlich zum Opfer (fehlendes Geld für eine Prophylaxe!). Die Inzidenzraten in Afrika und Asien liegen bei 10-50 Erkrankungen/100.000 Einwohner. Wegen einer fehlenden Meldepflicht liegen keine exakten Zahlen über Erkrankungen in Deutschland vor.

Pathogenese, Krankheitsbild: Der Eintritt der Erreger erfolgt meist über eine tiefe Verletzung der Haut oder im Zusammenhang mit einer intramuskulären Injektion, sie bilden Exotoxine (Tetanospasmin, Tetanolysin) unter anaeroben Bedingungen; Toxin-negative Stämme kommen vor. Die Wunden müssen nicht offen sein, es genügen auch kaum sichtbare Bagatellverletzungen.¹ Die Inkubationszeit beträgt sieben bis zehn Tage (Bereich 1-60 Tage)! Die Erreger produzieren Tetanospasmin, das durch retrograden axonalen Transport mit einer Geschwindigkeit von etwa 5mm/h ins ZNS gelangt. Das zweite Toxin, Tetanolysin hat eine hämolytische und auch kardiotoxische Wirkung. Folgen sind ein erhöhter Muskeltonus, Krämpfe der Gesichtsmuskulatur (Risus sardonius) mit Kieferklemme (Trismus), Dysphagie, Laryngospasmus; in der Folge kommt es zu Dauerkrämpfen der übrigen Muskulatur durch präsynaptische Hemmung der inhibitorischen Synapsen. Es entwickelt sich eine spastische Paralyse mit Opisthotonus. Das Bewusstsein der Patienten ist ungetrübt, sie sind meist afebril. Respiratorische Komplikationen, wie z.B. Sekretstau, Verlegung der Atemwege, Pneumonien und Atelektasen führen zur Ateminsuffizienz. Bei intensivmedizinischer Therapie liegt die Letalität zwischen 10 % und 20 % bis hin zu über 50 %. Unter folgenden Bedingungen ist die Letalität erhöht: Inkubationszeit <8d, generalisiertes Auftreten, Fieber >39°C, Tachykardie >120/min, Alter >60 Jahre.¹

Ein lokal begrenzter Tetanus ist selten und beschränkt sich auf die Muskeln in der Umgebung der Eintrittspforte. Die Prognose ist bei dieser Form der Erkrankung relativ gut, allerdings nur, wenn der Kopf nicht betroffen ist (Letalität 15-30 %).² In Entwicklungsländern, aber auch beispielsweise in der Türkei,³ stellt der neonatale Tetanus eine besondere Erkrankungsform dar; die Infektion erfolgt über die Nabelwunde. Sie tritt in den ersten zwei Lebens-

wochen als generalisierte Form mit Rigidität, Trinkschwäche und Krämpfen auf; die Letalität liegt ohne Beatmung bei 90 %, mit Beatmung bei ca. 10 %. Einteilung des Schweregrades I-IV nach der Ablett-Klassifikation.⁴

Diagnostik: Führend ist die klinische Diagnose; eine Erkrankung ist unwahrscheinlich, wenn eine vollständige Grundimmunisierung vorliegt und die Auffrischimpfungen durchgeführt wurden. Bei klinischem Verdacht auf Tetanus ist das Labor unbedingt telefonisch zu verständigen. Der Toxinnachweis im Neutralisationstest unter Verwendung von Wundmaterial oder Serum des Patienten ist im Referenzlabor (Prof. Rodloff, Leipzig) möglich.

Prävention, Therapie, Meldepflicht: Zur Prävention einer Erkrankung ist die aktive bzw. die aktiv/passive Immunisierung nach den Empfehlungen der STIKO (www.rki.de) die Methode der Wahl (TETANOL PUR bzw. TETAGAM P u.a.). Ein Nachweis von Antikörpern zur Überprüfung des Impfstatus sollte insbesondere vor Reisen in tropische Länder erfolgen, ferner bei ausgeprägten Impfreaktionen nach Toxoidverabreichung, bei mehrmaligen Vorimpfungen zu nicht mehr bekannten Zeitpunkten, bei immungeschwächten Patienten sowie bei älteren Menschen besonders mit Veränderungen der Weichgewebe beispielsweise in Form eines Ulcus cruris. Bei Verdacht auf Tetanus ist eine frühzeitige Gabe von Tetanus-Immunglobulin (bis zu 6000 IE i.m.; TETAGAM P u.a.) entscheidend, gleichzeitig muss mit einer aktiven Immunisierung begonnen werden sowie mit der Gabe von Antibiotika. Besser als Penicillin G (PENICILLIN-GRÜNENTHAL u.a.) soll Metronidazol (METRONIDAZOL FRESENIUS u.a.) wegen der langsameren Progredienz der Symptome sein; die Therapiedauer sollte sieben bis zehn Tage betragen. Resistenzen gegen beide Substanzen sind nicht bekannt.⁵ Wichtig sind eine chirurgische Sanierung des Infektionsherdes sowie eine Intensivtherapie in einem ruhigen abgedunkelten Raum. Eine Meldepflicht ist im Infektionsschutzgesetz nicht vorgesehen.

1. SALTOGLU, N. et al.
Clin Microbiol Infect 2004; 10: 229 - 233
2. JAGODA, A. et al.
Am J Emerg Med 1988; 6: 128 - 130
3. MARAL, I. et al.
Public Health 2001; 115: 359 - 364
4. ABLETT, J.J.
Br J Anaesth 1956; 28: 258 - 273
5. CAMPBELL, J.I. et al.
Am J Trop Med Hyg 2009; 80: 827 - 831

aber auch Störungen der Inflammationsprozesse durch Leptin und andere Mediatoren, die vom Fettgewebe gebildet werden, eine wichtige Rolle. Diese Aspekte werden auf verschiedenen Ebenen untersucht und sind bis heute im Einzelnen noch nicht genau bekannt. Auch zur Klärung der Frage, ob die bekannten Assoziationen direkt durch das erhöhte Körpergewicht bedingt sind, oder zumindest in einigen Fällen auch indirekt durch eine Diabetes-Erkrankung als Folge der Adipositas, müssen weitere prospektive Studien durchgeführt werden.

1. FALAGAS, M.E. et al.
Obes Rev 2009; 10: 280 - 289
2. VACHHARAJANI, V., VITAL, S.
J Intens Care Med 2006; 21: 287 - 295
3. FALAGAS, M.E., KOMPOTI, M.
Lancet Inf Dis 2006; 6: 438 - 446
4. BAIK, I. et al.
Arch Intern Med 2000; 160: 3082 - 3088
5. POTAPOV, E. et al.
Eur Heart J 2003; 24: 1933 - 1941

Dosierung von Antibiotika bei übergewichtigen Patienten - übliche Empfehlungen noch zeitgemäß?

Die Prävalenz übergewichtiger Patienten nimmt zu: in einigen europäischen Ländern und in den USA sind mehr als 20 oder sogar 30 % der Erwachsenen betroffen. In vielen Bereichen der Medizin ist in den vergangenen Jahren zunehmend ein individualisiertes Konzept der Therapie entwickelt worden. Es gilt heute als

selbstverständlich, dass zum Beispiel in der Onkologie, Anästhesie oder Pädiatrie das Körpergewicht bei der Dosierung von Medikamenten berücksichtigt wird. In den Dosierungsempfehlungen der meisten Antibiotika fehlt allerdings die Gewichtsadaptation und selbst wenn eine Dosierung nach Körpergewicht angegeben ist, wird dies im medizinischen Alltag häufig nicht befolgt. Darüber hinaus muss hinterfragt werden, wie im individuellen Fall vorgegangen werden soll. Selbst bei gleichem BMI (body mass index) können erhebliche Unterschiede im Verhältnis des Körperfettanteils zum fettfreien Anteil bestehen. Berechnet man den fettfreien Anteil (lean body mass) bei einem 90 kg schweren Mann mit einer Körpergröße von 1,90 m so ergibt sich ein doppelt so großer Wert wie bei einer 56 kg schweren Frau mit einer Größe von 1,50 m. Die Berechnung des BMI ergibt für beide Patienten aber den Wert 24,9 kg/m². Bei einer ausschließlichen Berücksichtigung des BMI würden beide die gleiche Dosierung eines Antibiotikums erhalten.¹

Einfluss der Adipositas auf die Pharmakokinetik

Im Rahmen der klinischen Prüfung von neuen Antibiotika werden üblicherweise spezielle Studien zur Pharmakokinetik bei älteren Patienten oder Patienten mit Nieren- bzw. Leberinsuffizienz durchgeführt, aber nicht bei Patienten, deren Körpergewicht überdurchschnittlich ist. Fundierte Hinweise auf eine rationale Dosiswahl bei dieser Patientengruppe sind daher kaum verfügbar. Ohne Zweifel sind aber einige kinetische Variablen abhängig vom Körpergewicht bzw. vom Fettverteilungsmuster. Während die Bioverfügbarkeit offenbar kaum verändert wird, werden vor allem Verteilung, Proteinbindung, sowie Metabolismus und Elimination von Arzneistoffen durch verschiedene Adipositas-assoziierte Faktoren beeinflusst.

Die Gewebeverteilung der Substanzen wird primär durch die hydrophilen oder lipophilen Eigenschaften bestimmt. Antibiotika mit ausgeprägter Hydrophilie, wie zum Beispiel die β -Laktamantibiotika, können bei übergewichtigen Patienten ein deutlich erhöhtes Verteilungsvolumen haben, obwohl sie nicht fettlöslich sind. Dies lässt sich dadurch erklären, dass erstens das Fettgewebe zu einem Drittel aus Wasser besteht und zweitens bei diesen Patienten in der Regel auch ein erhöhter Anteil an Muskulatur vorhanden ist. Auch das Plasmavolumen ist bei adipösen Patienten erhöht, was als Ursache für relativ niedrige Plasmakonzentrationen anzusehen ist. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Antiinfektiva mit ausgeprägter Lipophilie lassen sich kaum voraussagen, weil sie neben der Ver-

teilung aufgrund ihrer physiko-chemischen Eigenschaften zusätzlich von vielen Faktoren, wie Proteinbindung, sowie von der Blutversorgung und metabolischen Aktivität des Fettgewebes abhängen. Bei einem adipösen Patienten kann das Ausmaß der Proteinbindung verändert sein. Substanzen mit basischen Eigenschaften binden an α -Glycoprotein, das erhöht sein kann. Darüber hinaus können Lipoproteine die Bindung von Arzneistoffen an das Albumin beeinflussen.

Auch die Elimination von Antiinfektiva wird durch das Körpergewicht beeinflusst. Größe und Funktion der wichtigsten Ausscheidungsorgane Leber und Niere korrelieren mit dem fettfreien Anteil des Körpers. Sowohl Phase-I- als auch Phase-II-Reaktionen können in der Leber verstärkt sein. Da die glomeruläre Filtration bei Übergewichtigen erhöht ist, wird oft auch eine erhöhte renale Clearance beobachtet.

Für viele Antibiotika sind die Einflüsse der Körpergröße und Zusammensetzung auf die Pharmakokinetik komplex und bisher wurde keine generell gültige Vorgehensweise entwickelt, welcher Index zur Berechnung der optimalen Dosierung herangezogen werden soll. In Frage kommen zum Beispiel das Gesamtkörpergewicht oder das Gewicht ohne Körperfett, aber auch die Körperoberfläche oder der body mass index (BMI). Bei extremen BMI-Werten müssen zusätzliche Anpassungen vorgenommen werden.

Dosierung von Antibiotika mit geringer therapeutischer Breite

Insbesondere unter dem Aspekt der Resistenzprävention sollte bei jeder Antibiotikatherapie darauf geachtet werden, ausreichend hohe Dosierungen zu verabreichen. Unzureichende Dosierungen könnten aber auch eine Erklärung dafür sein, dass bei übergewichtigen Patienten häufiger als bei normalgewichtigen ein Versagen der peripheren Prophylaxe beobachtet wird.³ Für die meisten der üblichen Antibiotika, wie β -Laktame, Makrolide, Fluorchinolone und andere werden zwar einheitliche Dosierungen empfohlen, eine höhere Dosierung ist aber sinnvoll, wenn bei übergewichtigen Patienten antimikrobiell ausreichend wirksame Konzentrationen erzielt werden sollen.

Bei Substanzen mit geringerer therapeutischer Breite, wie zum Beispiel Gentamicin (REFOBACIN u.a.) und anderen Aminoglykosiden, erfolgt eine Berechnung der Dosierung unter Berücksichtigung des Gesamtkörpergewichtes. Bei übergewichtigen Patienten sollte das „adjustierte Körpergewicht“ herangezogen werden. Da bei einer Dosierung nach Gesamtgewicht die Plasma-

konzentrationen tendenziell zu hoch liegen und bei Dosierung nach idealem Körpergewicht eher zu niedrig sind, wird empfohlen die Dosierung nach idealem Körpergewicht zu berechnen und sie dann um etwa 40 % des überschüssigen Körpergewichts zu erhöhen.² Für Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) wird zunächst eine Dosierung nach Gesamtgewicht empfohlen, anschließend sollte die Dosierung unter Berücksichtigung der Plasmakonzentrationen erfolgen, da keine ausreichenden Erfahrungen für andere Empfehlungen vorliegen. Für neuere Antibiotika, wie Daptomycin (CUBICIN), sind die Erfahrungen bisher noch nicht ausreichend, um Empfehlungen aussprechen zu können. Eine bessere Datenlage ist dringend wünschenswert, da mit höheren Dosierungen und Plasmakonzentrationen dieser Substanz das Risiko für CPK-Erhöhungen und myotoxische Reaktionen zunimmt. Die empfohlenen Dosierungen liegen bei 4 bzw. 6 mg/kg Körpergewicht. In einer Studie bei insgesamt 61 Patienten wurde die Sicherheit höherer Dosierungen analysiert. Dosierungen von 8 mg/kg Körpergewicht wurden für 14 bis 82 Tage gegeben (Median: 25 Tage). Insgesamt war die Verträglichkeit gut und unterschied sich nicht wesentlich im Vergleich zu Studien mit niedrigeren Dosierungen. Dreizehn Patienten erhielten versehentlich höhere Dosierungen, weil das Körpergewicht falsch berechnet wurde, oder die Kreatinin-Clearance nicht korrekt berücksichtigt wurde. Bei drei der 61 Patienten musste Daptomycin wegen deutlicher CPK-Erhöhungen (>1000 U/L) und muskuloskeletaler Beschwerden nach 24 bis 28 Tagen abgesetzt werden, zwei dieser drei Patienten waren erheblich übergewichtig (BMI > 40). Eine Gruppe von 13 Patienten mit weniger stark ausgeprägter Adipositas (BMI 30 bis 39,9) zeigte keine unerwünschten Wirkungen.³

FOLGERUNG DER AUTOREN: Vor dem Hintergrund der abnehmenden Empfindlichkeit vieler Erreger gegen die verfügbaren antibakteriellen Wirkstoffe, erscheint eine optimale Dosierung der Antibiotika notwendiger als je zuvor. Unter Berücksichtigung der individuellen Größe und Zusammensetzung des Körpers des Patienten sollten „maßgeschneiderte“ Dosierungsregime zur Anwendung kommen. Dies optimierte Vorgehen erhöht die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie. Als eine wesentliche Voraussetzung für eine Verbesserung der Situation wird die Durchführung entsprechender Studien bei übergewichtigen Patienten während der klinischen Prüfung neuer Antibiotika gefordert. Bei komplexeren Dosierungsempfehlungen sollten dann entsprechende Computer-gestützte Systeme genutzt werden, um die individualisierten Dosierungen im medizinischen Alltag zu realisieren. Als ein möglicher

Nachteil dieser Bemühungen muss darauf hingewiesen werden, dass fehlerhafte Dosierungsberechnungen häufiger werden könnten. Ein Risiko, dass unbedingt vermieden werden muss.

1. FALAGAS, M.E., KARAGEORGOPOULOS, D.E.
Lancet Inf Dis 2010; 375: 248 - 251
2. PAI, M.P., BEARDEN, D.T.
Pharmacother 2007; 27: 1081 - 1091
3. FALAGAS, M.E., KOMPOTI, M.
Lancet Inf Dis 2006; 6: 438 - 446
4. FIGUEROA, D.A. et al.
Clin Infect Dis 2009; 49: 177 - 815

Nierenversagen nach intravenösem Aciclovir bei einem übergewichtigen Patienten

Das Virustatikum Aciclovir (ZOVIRAX u.a.) ist bei physiologischen pH-Werten schlecht löslich in wässrigen Flüssigkeiten. In der kommerziell erhältlichen Infusionslösung ist es in alkalischem Milieu gelöst. Bei zu hoher Dosierung oder zu rascher Infusion kann es zur Auskristallisation des Wirkstoffes in den Nierentubuli kommen, wodurch eine reversible Nephropathie verursacht werden kann. Dies wurde bei einem 60-jährigen, übergewichtigen Patienten mit 109 kg Körpergewicht beobachtet, der verwirrt und desorientiert in die Notaufnahme einer Klinik in Florida, USA, aufgenommen wurde. Zu den Grunderkrankungen des Patienten gehörten unter anderem eine COPD, eine Schlafapnoe und rezidivierende Herpesläsionen am Kinn. Aufgrund der Anamnese und der klinischen Symptomatik wurde entweder eine Herpesenzephalitis oder eine Leptospiren-Meningitis für möglich gehalten. Der Patient erhielt intravenös Doxycyclin (diverse Handelsnamen), Moxifloxacin (AVALOX u.a.) und Aciclovir (ZOVIRAX). Das Virustatikum wurde alle acht Stunden in Einzeldosen von 1,0 g über 60 Minuten infundiert. Am dritten Tag der stationären Behandlung kam es zu einem deutlichen Anstieg der Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen im Serum. Die intravenöse Behandlung wurde abgesetzt und es begannen Maßnahmen zur Hydratation des Patienten und zur Alkalisierung des Urins. Der neurologische Status des Mannes besserte sich und er konnte nach einigen Tagen entlassen werden. Die Enzephalitis war nach Ansicht der behandelnden Ärzte wahrscheinlich viral bedingt und die Nierenfunktionsstörung durch die hohen Dosierungen des Virustatikums verursacht.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Aciclovir (ZOVIRAX) kann zu Nephropathien durch Kristallurie führen. Auf eine

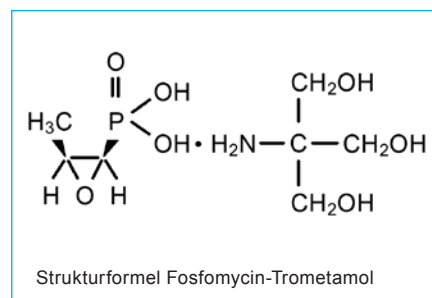
ausreichend lange Infusionsdauer und entsprechende Hydratation des Patienten ist daher zu achten.

HERNANDEZ, J.O. et al.
Am J Health Syst Pharm 2009; 66: 1288-1291

Neubewertung

Fosfomycin-Trometamol: Reservepräparat oder Mittel der Wahl bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen?

Unter dem Namen Phosphonomycin wurde das Antibiotikum Fosfomycin bereits 1969 erstmals beschrieben. Es steht seit Anfang der 1980er Jahre zur intravenösen Therapie in Form des Natriumsalzes zur Verfügung (INFECTOFOS, früherer Handelsname: FOSFOCIN). Etwas später wurde Fosfomycin-Trometamol (MONURIL 3000 Granulat) als besser resorbierbares Salz entwickelt (vgl. www.zct-berlin.de; Rubrik „Neueinführungen / Kurzbeschreibungen“).



Trotz des langen Gebrauchs ist die Prävalenz Fosfomycin-resistenter Bakterienstämme auch heute noch niedrig. Da die rasche Entwicklung der Resistenz gramnegativer Bakterien gegen Chinolone und andere häufig angewandte Substanzen zurzeit ein erhebliches Problem darstellt, wird Fosfomycin heute zunehmend als Therapeutikum sowohl zur intravenösen als auch zur oralen Behandlung empfohlen. Als Granulat mit 3,0g Fosfomycin ist es zur Einmalbehandlung der akuten unkomplizierten Harnwegsinfektion bei Frauen zugelassen.^{1,2}

Antibakterielle Eigenschaften

Fosfomycin ist ein Strukturanalogon des Phosphoenolpyruvats. Es hemmt das Enzym Phosphoenolpyruvat-Transferase, das die Bildung von N-Acetylmuraminsäure aus N-Acetylglukosamin und Phosphoenolpyruvat katalysiert, und damit die bakterielle Zellwandsynthese. Andere Antibiotika, die ebenfalls auf die Zellwandsynthese wirken, wie zum Beispiel β -Laktamantibiotika oder Glykopeptide, haben andere Angriffspunkte. So lässt sich erklären, warum keine Kreuzresistenzen zu diesen häufig benutzten Antibiotikagruppen bestehen.

Fosfomycin wirkt überwiegend bakterizid gegen eine Reihe gramnegativer und grampositiver Bakterien. Die Grenzwerte werden mit ≤ 64 mg/l (sensibel) und ≥ 256 mg/l (resistent) angegeben. Zum Spektrum gehören zum Beispiel E. coli, Serratia, Klebsiella, Citrobacter und Enterobacter, sowie S. aureus. Angesichts der zunehmenden Verbreitung von Erregern, die ESBL- β -Laktamasen (ESBL = extended spectrum β -lactamasen) produzieren, findet die Aktivität von Fosfomycin gegen diese Bakterienstämme zurzeit große Beachtung.³ In einer aktuellen mikrobiologischen Untersuchung wurden in London, Großbritannien, ESBL-produzierende Erreger aus Urinproben hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegen Fosfomycin untersucht. Alle Isolate zeigten Resistenz gegen die als Mittel der ersten Wahl empfohlenen Antibiotika bei Harnwegsinfektionen [z. B. Co-amoxiclav (AUGMENTAN u.a.) oder Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.)]. Gegen Nitrofurantoin (diverse Handelsnamen) waren 79 % der Stämme empfindlich, 95 % der Isolate waren sensibel gegen Fosfomycin.⁴ In einer ähnlichen Untersuchung in Nottingham (UK) wurde ebenfalls gezeigt, dass hinsichtlich der Empfindlichkeit auf Fosfomycin kein Unterschied besteht zwischen ESBL-produzierenden Stämmen und solchen, die diese β -Laktamasen nicht bilden.⁵ Bakterien können zwar über verschiedene Mechanismen auch gegen Fosfomycin resistent werden (s. S. 16 dieser Ausgabe der ZCT), diese Stämme werden aber nur selten isoliert.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Molekulargewicht von Fosfomycin ist niedrig; das antibakteriell aktive Antibiotikum Fosfomycin macht in dem Salz Fosfomycin-Trometamol nur 53 % aus. Handelsüblich sind Beutel mit 8,0g Granulat, die 5,6g Fosfomycin-Trometamol, entsprechend 3,0g Fosfomycin enthalten.² Fosfomycin-Trometamol wird nach oraler Verabreichung besser als das entsprechende Natriumsalz aus dem Magendarmtrakt resorbiert. Nach zwei bis drei Stunden werden maximale Serumkonzentrationen des Wirkstoffes Fosfomycin von ca. 30 mg/l erreicht. Die Bioverfügbarkeit von Fosfomycin-Trometamol, ausgedrückt durch die Menge an Fosfomycin, die nach oraler Gabe im Urin wiedergefunden werden kann, liegt zwischen 32 und 54 %. Die Eliminationshalbwertszeit variiert zwischen drei und vier Stunden. Das Antibiotikum wird fast unverändert durch glomeruläre Filtration über den Urin ausgeschieden. Maximale Harnkonzentrationen von über 2000 mg/l werden zwei bis vier Stunden nach Verabreichung gemessen. Bei Einschränkung der Nierenfunktion ist die Ausscheidung des Medikamentes über die Nieren dem Grad der Funktionseinschränkung entsprechend verzögert.^{1,2}

Therapeutische Verwendung

Fosfomycin-Trometamol wurde in drei großen Doppelblindstudien hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Verträglichkeit mit anderen Antibiotika bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen verglichen.¹ In jeder Gruppe wurden die Therapieergebnisse bei mehr als 200 Patientinnen beurteilt. Nach fünf bis 11 Tagen lagen die Heilungsraten mit der einmaligen Verabreichung von Fosfomycin bei 76 % (zum Vergleich: 7 Tage Ciprofloxacin, 2 x tgl. 250 mg; 82 %), bzw. bei 73 % (zum Vergleich: 10 Tage Cotrimoxazol, 2 x 960 mg; 75 %) bzw. 69 % (zum Vergleich: 7 Tage Nitrofurantoin, 2 x tgl. 100 mg; 70 %). Zahlreiche weitere klinische Studien belegen die gute klinische Wirksamkeit der oralen Einmaltherapie mit Fosfomycin-Trometamol.

Verträglichkeit

Die orale Einmalgabe von Fosfomycin-Trometamol ist insgesamt gut verträglich. Unerwünschte Wirkungen bestehen hauptsächlich in Form von Diarrhöen und anderen selbstlimitierenden gastrointestinalen Störungen. In einem direkten Vergleich zur Einmaltherapie mit 3,0 g Amoxicillin (diverse Handelsnamen) bei insgesamt 158 Frauen lag die Rate an unerwünschten Wirkungen bei 8,7 % nach Behandlung mit Fosfomycin-Trometamol (6/80 Diarrhö, 1/80 Erbrechen), und 11,5 % bei Behandlung mit Amoxicillin (4/78 Diarrhö, 2/78 Übelkeit / Erbrechen, zwei Magenschmerzen und ein Erythem).⁶ Auch in einer Analyse der Daten von insgesamt 2119 Patientinnen aus 15 klinischen Studien erwies sich eine Diarrhö als die häufigste unerwünschte Wirkung. Die Häufigkeit aller gastrointestinalen Nebenwirkungen wurde in dieser Auswertung mit 5,4 % berechnet.⁷ Fälle von *C. difficile*-Diarrhö sind sehr selten, was durch den geringen Einfluss des Fosfomyocins auf die anaerobe Darmflora erklärt wird. Auch andere schwerwiegende unerwünschte Wirkungen kommen kaum vor. Hautreaktionen, wie Juckreiz oder Erythem, werden selten beobachtet.

ZUSAMMENFASSUNG: Die Bedeutung von Fosfomycin-Trometamol (MONURIL 3000 Granulat) zur Einmalbehandlung von unkomplizierten Harnwegsinfektionen hat in den vergangenen Jahren zugenommen, weil *E. coli* und andere Erreger gegenüber den bisher häufig angewandten Substanzen zunehmend resistent geworden sind. Auch in Ländern, in denen Fosfomycin schon länger zur oralen Therapie von Harnwegsinfektionen angewandt wird, ist die Resistenzlage heute noch sehr günstig. Bemerkenswert ist die Aktivität des Antibiotikums auch gegen ESBL-bildende Stämme (ESBL = extended spectrum β -

lactamases). In Form des Trometamols wird Fosfomycin nach oraler Gabe ausreichend resorbiert, die Elimination erfolgt überwiegend unverändert renal. Die Wirksamkeit ist in zahlreichen klinischen Studien im Vergleich zu Standardpräparaten belegt. Die Einmaltherapie mit 3,0g Fosfomycin ist gut verträglich. Diarrhö und andere gastrointestinale Störungen sind die häufigsten unerwünschten Wirkungen, schwerwiegende Nebenwirkungen sind sehr selten. Angesichts des Mangels an neuen Antibiotika, die zur Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfektionen geeignet sind, kann erwartet werden, dass Fosfomycin-Trometamol in den nächsten Jahren vermehrt angewandt wird.

1. PATEL, S.S. et al. Drugs 1997; 53: 637 - 656
2. Fachinfo MONURIL 3000 Granulat, Pierre Fabre Pharma, Freiburg, Juni 2008
3. FALAGAS, M.E. et al. Lancet Infect Dis 2010; 10: 43 - 50
4. HUTLEY, E.J. et al. J Infection 2010; 60: 308 - 309
5. CHISLETT, R. J. et al. J Antimicrob Chemother 2010; (im Druck)
6. NEU, H. Chemotherapy 1990; 36(Suppl 1): 19 - 23
7. NABER, K.G.; JOHNSON, F.N. Rev Contemp Pharmacother 1995; 6: 63 - 70

Mechanismen der Fosfomycin-Resistenz bei *E. coli*

Angesichts der zunehmenden Häufigkeit von *E. coli* -Stämmen mit Resistenz gegen Cotrimoxazol (diverse Handelsnamen) und Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), wird in einigen Ländern vermehrt Fosfomycin-Trometamol (MONURIL) als Therapeutikum der Wahl bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen empfohlen. Trotz häufiger Anwendung des Präparates in Italien und Spanien in den vergangenen Jahren, ist die Resistenzsituation bisher auch dort noch unverändert günstig. Resistente Stämme sind weltweit selten, kommen aber durchaus auch in klinisch gewonnenem Untersuchungsmaterial vor.

Japanische Mikrobiologen untersuchten die Mechanismen der Fosfomycin-Resistenz im Detail.¹ Fosfomycin hemmt das Enzym UDP-N-Acetylglucosamin-Enolpyruvyl-Transferase (MurA), und damit den ersten Schritt der Peptidoglykansynthese. Das Molekül bildet eine kovalente Bindung mit dem Cystein in Position 115 im aktiven Zentrum des Enzyms und blockiert dadurch

die bakterielle Zellwandsynthese. Das Antibiotikum wird durch aktiven Transport in die Bakterienzelle aufgenommen. Dabei spielen zwei Transportproteine (GlpT und UhpT) eine Rolle. Diverse Mechanismen der Resistenzentstehung sind bekannt. So können die resistenten Erreger veränderte Transportproteine aufweisen, das Zielenzym kann verändert sein oder das Bakterium kann Fosfomycin-verändernde Enzyme (FosA) bilden. Bei zwei der sechs in Japan untersuchten Stämme fanden die Autoren eine Mutation, die zu einem Aminosäureaustausch im MurA-Protein führte (Asp369Asn oder Leu370Ile), bei den anderen Stämmen lag eine Mutation im *glpT*-Gen vor. Bei zwei Stämmen fehlte das *uhpT*-Gen völlig. Die minimalen Hemmkonzentrationen von Fosfomycin lagen bei diesen klinischen Isolaten bei 256 mg/l oder höher.

FOLGERUNG DER AUTOREN: *E. coli*-Stämme mit Resistenz gegen Fosfomycin (MONURIL u.a.) sind selten. In Japan konnte gezeigt werden, dass der Resistenz entweder Veränderungen im Angriffspunkt des Antibiotikums oder in den Transportproteinen, über die Fosfomycin in die Zelle aufgenommen wird, zugrunde liegen.

1. TAKAHATA, S. et al. Intern J Antimicrob Agents 2010; 35: 333 - 337

Harnwegsinfektionen

Therapie der unkomplizierten Harnwegsinfektion bei Frauen

Die Zystitis bei der Frau gehört zu den häufigsten ambulant erworbenen Infektionen. Die Erkrankung gilt als unkompliziert, wenn keine strukturellen oder funktionalen Veränderungen des Urogenitaltraktes vorliegen. Unkomplizierte Harnwegsinfektionen werden in der Praxis empirisch behandelt, also ohne Nachweis und Resistenzbestimmung des Erregers. Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass *E. coli* mit Abstand der häufigste Erreger von unkomplizierten Harnwegsinfektionen ist. Da dieser und andere Erreger in den vergangenen Jahren zunehmend resistent gegen die am häufigsten verwendeten Antibiotika geworden sind, ist es sinnvoll, die Resistenzlage in Studien zu überprüfen.

In einer prospektiven Studie (ARESC = Antimicrobial Resistance Epidemiology Survey on Cystitis) wurden in neun europäischen Ländern und in Brasilien insgesamt mehr als 4000 Frauen zwischen 18 und 65 Jahren mit unkomplizierter Zystitis

untersucht und nach klinischen und mikrobiologischen Kriterien evaluiert. Die Untersuchung wurde durch den italienischen Hersteller des Antibiotikums Fosfomycin-Trometamol (MONURIL) finanziell unterstützt.¹

In Deutschland nahmen acht Zentren teil; im Zeitraum zwischen September 2003 und Juni 2006 konnten 412 Frauen mit der Diagnose Zystitis in die Studie aufgenommen werden. Der Urin wurde mit Hilfe von Teststäbchen auf das Vorhandensein von Leukozyten, Erythrozyten, Nitrit, Protein und Ketonkörpern untersucht. Anschließend wurden die Urinproben an mikrobiologische Labore versandt. Eine unkomplizierte Harnwegsinfektion war definiert durch den Nachweis von $\geq 10^4$ cfu/ml im Mittelstrahl- oder Katheterurin (cfu = colony forming units). Die Erreger wurden identifiziert und ihre Empfindlichkeit auf neun verschiedene Antibiotika wurde bestimmt.

Escherichia coli war der am häufigsten nachgewiesene Erreger (76,7 %; n=243). Alle anderen Erreger, wie P. mirabilis, K. pneumoniae oder S. saprophyticus wurden nur bei weniger als 4,7 % der Frauen isoliert. Diese Ergebnisse entsprachen im Wesentlichen den Ergebnissen aus anderen Ländern. Die höchste Empfindlichkeitsrate für Escherichia coli fand sich bei Fosfomycin (97,9 %), gefolgt von Mecillinam (97,5 %; in Deutschland nicht im Handel), Nitrofurantoin (95,4 %; diverse Handelsnamen) und Ciprofloxacin (95,4 %; CIPROBAY u.a.). Die Empfindlichkeitsrate von Cotrimoxazol (diverse Handelsnamen) betrug 74 %, nur etwa 60 % der Stämme waren empfindlich auf Ampicillin (diverse Handelsnamen).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Fosfomycin (MONURIL), Mecillinam (in Deutschland nicht im Handel) und Nitrofurantoin (diverse Handelsnamen) haben nach wie vor eine gute Aktivität gegen E. coli und andere Erreger von unkomplizierten Harnwegsinfektionen und eignen sich daher für die empirische Therapie. Hohe Resistenzraten bestehen bei Aminopenicillinen und Cotrimoxazol (diverse Handelsnamen). Wegen der bereits hohen Resistenzraten bzw. der Gefahr weiterer Selektion von resistenten Stämmen sollten Trimethoprim (INFECTOTRIMET), Cotrimoxazol und Fluorchinolone generell nicht mehr als Mittel der ersten Wahl zur empirischen Therapie der unkomplizierten Zystitis bei der Frau empfohlen werden. Obwohl die mikrobiologische Untersuchung des Materials bereits vor einigen Jahren durchgeführt wurde, besitzen die Ergebnisse dieser Studie durchaus Bedeutung, da die Häufigkeit der Resistenz gegen Chinolone und andere in den Fol-

gejahren weiter zugenommen hat; leider sind die Empfehlungen der Urologen jedoch aktuell unverändert.³

1. SCHITO, G.C. et al.
Int J Antimicrob Agents 2009; 34: 407 - 413
2. WAGENLEHNER, F.M.E. et al.
Urologe 2010; 49: 253 - 261
3. European Association of Urology (EAU) 2010
www.uroweb.org

Knochen- und Gelenkinfektionen

Kontinuierliche Clindamycin-Infusionen bei Knochen- und Gelenkinfektionen

Knochen- und Gelenkinfektionen sind häufig schwierig zu behandeln und bedürfen zumeist einer langdauernden antibiotischen Therapie. Clindamycin (SOBELIN u.a.) hat sich bei dieser Indikation bewährt wegen seiner hohen Aktivität gegenüber Staphylokokken, Streptokokken und anaeroben Bakterien, darüber hinaus gewährleistet die Substanz hohe Knochen- und Gelenkkonzentrationen, sie behindert die Biofilmbildung sowie die bakterielle Adhärenz und verfügt über eine gute Verträglichkeit. In einem Zentrum für die Behandlung von Knochen- und Gelenkinfektionen in Paris wurde die Wirksamkeit einer Clindamycin-Therapie durch eine kontinuierliche Infusion über im Mittel 40 Tage deutlich verbessert. Die Autoren berichten über 70 Patienten, von denen die Mehrzahl an arthroplastischen Gelenkinfektionen litten (44), jeweils 11 Patienten wiesen eine chronische Osteomyelitis bzw. septische Arthritis auf. Die führenden Keime waren jeweils 25 S. aureus- und 25 Koagulase-negative Staphylokokken-Isolate. Das mittlere Alter der Patienten betrug 62 Jahre und die tägliche Dosis des Clindamycins betrug 2400 mg über eine Dauer der Therapie von 40 Tagen (Medianwerte). Clindamycin wurde zu Beginn in einer 600 mg Anfangsdosis über 60 Minuten infundiert, gefolgt von jeweils 30-40 mg/kg Körpergewicht täglich, wobei die Substanz in 50 ml 5%iger Dextrose gelöst wurde und über jeweils zweimal 12 Stunden täglich mittels einer Infusionspumpe appliziert wurde. 60 der 70 Patienten erhielten eine kontinuierliche intravenöse Clindamycin-Therapie für mindestens zwei Wochen; drei dieser Patienten starben an nicht infektionsbedingten Ursachen und vier weitere Patienten erhielten eine suppressive antibiotische Langzeit-Therapie. Von den 53 verbliebenen Patienten konnte der Verlauf über im Mittel 30 Monate beobachtet werden und 49 dieser Patienten (92 %)

wurden als geheilt beurteilt. 32 Patienten erhielten zunächst zusätzlich Gentamicin (REFOBACIN u.a.) gefolgt von Rifampicin (RIFA u.a.), 24 Patienten wurden primär in Kombination mit Rifampicin behandelt und 14 Patienten wurden andere Antibiotika verabreicht. Nur ein Patient erhielt keine Kombination. Interessanterweise konnten bei den Clindamycin-Serumkonzentrationskontrollen mit der eingesetzten Dosierung hohe Spiegel zwischen 5 und 6,2 mg/l erreicht werden, was deutlich oberhalb der durchschnittlichen MHK-Werte (= minimale Hemmkonzentrationen) von 0,1 mg/l lag. Die Clindamycin-Konzentrationen waren signifikant niedriger bei den Patienten, die gleichzeitig Rifampicin erhalten hatten im Vergleich zu denen ohne eine Kombination mit Rifampicin. Verantwortlich hierfür könnte die bekannte Induktion von Cytochrom P450 durch Rifampicin sein.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine intravenöse kontinuierliche Infusion von Clindamycin (SOBELIN u.a.), die dem pharmakodynamischen Wirkungsprofil von Clindamycin entspricht, kann offensichtlich die Therapieergebnisse bei Knochen- und Gelenkinfektionen durch grampositive Erreger deutlich verbessern. Es muss bei dieser Behandlung beachtet werden, dass in Kombination mit Rifampicin (RIFA u.a.) niedrigere Clindamycin-Konzentrationen auch bei intravenöser Gabe resultieren können.

ZELLER, V. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 88 - 92

Helicobacter-Therapie

Klinische Bedeutung der Helicobacter pylori-Resistenz gegen Clarithromycin

Die primäre Resistenz von Helicobacter pylori gegen Clarithromycin (BIAXIN, KLACID u.a.) nimmt weltweit zu. Diese Resistenz wird als führender Faktor für eine nicht erfolgreiche Eradikationstherapie bei Nachweis von H. pylori vermutet. In einer umfangreichen Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit 146 Patienten wurde in Italien versucht, die klinische Bedeutung der unterschiedlichen Nachweismethoden einer Resistenz gegenüber Clarithromycin und auch die klinischen Auswirkungen zu bestimmen. Die phänotypische Resistenz der nachgewiesenen H. pylori-Stämme wurde mittels Kultur und Etest gemessen, die genotypische Resistenz mittels Real-time-PCR. Bei allen Patienten wurden der

Harnstoff-Atemtest, eine histologische Analyse und ein Urease-Schnelltest zu Beginn der Studie und nach vier bis acht Wochen vorgenommen; alle Patienten erhielten eine Dreifachtherapie in üblicher Form über zehn Tage.

Sämtliche 146 Patienten wurden erstmals einer H. pylori-Eradikationstherapie unterzogen, der vorwiegende Grund für diese Therapie war bei 135 eine nicht ulzeröse Dyspepsie. Vor Beginn der Behandlung wurden kulturell und mittels E-Test 27 H. pylori-resistente Stämme gegenüber Clarithromycin nachgewiesen, während mittels der PCR 55 Clarithromycin-resistente Stämme gefunden wurden. Dementsprechend war die Prävalenz der phänotypischen Resistenz signifikant niedriger im Vergleich zur genotypischen Resistenz (18,4 % versus 37,6 %). Bei 125 (85,6 %) der Patienten konnte eine H. pylori-Eradikation erreicht werden. Bei 15 von 27 Patienten mit einer kulturell nachgewiesenen Resistenz war die Therapie erfolgreich (55,5 %) im Vergleich zu einer erfolgreichen Therapie bei 110 von 119 Patienten mit einem sensiblen Stamm (92,4 %). Bei den 55 genotypisch resistenten Stämmen wurde eine Eradikation bei 39 Stämmen erreicht sowie bei 86 von 91 Patienten mit primär empfindlichen Stämmen (70,9 % versus 94,5 %). Bezüglich der führenden Punktmutation erwiesen sich die A2143G-mutierten Stämme als die am schlechtesten zu eradizierenden Bakterien.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass zwischen der phänotypischen und der genotypischen Resistenzbestimmung beträchtliche Unterschiede bei Helicobacter pylori existieren. Helicobacter-Stämme mit phänotypischer Resistenz gegenüber Clarithromycin (KLACID, BIAXIN u.a.) sind schwieriger zu eradiizieren, insbesondere wenn eine spezifische Punktmutation (A2143G) vorliegt.

DE FRANCESCO, V. et al.
J Antimicrob Chemother 2010; 65: 327 - 332

Respiratorische Infektionen

Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis – nur Kortikosteroide?

In der Therapie der akuten Exazerbation der chronischen Bronchitis empfehlen die Leitlinien generell die Erhöhung der antiobstruktiven Therapie, insbesondere den Einsatz von Kortikosteroiden. Liegen wei-

tere Symptome vor, wie purulentes Sputum, erhöhte Sputummenge und vermehrte Luftnot, wird in der Regel auch eine antibiotische Therapie empfohlen. Wie weit Antibiotika bei schweren Exazerbationen, die mit hoch dosierten Kortikosteroiden behandelt werden, einen zusätzlichen Effekt haben, ist umstritten. In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde in Holland dieser Frage erneut nachgegangen. Insgesamt 223 Patienten mit 265 Exazerbationen wurden in die Studie eingeschlossen; sämtliche Patienten erhielten eine Kortikosteroidtherapie mit 60 mg Prednisolon zu Beginn mit anschließender Reduktion um 10 mg alle zwei Tage bis zu einer oralen Prednisolondosis von 30 mg am Tag sieben. Bei 137 Exazerbationen erhielten die Patienten eine Placebotablette, in der Vergleichsgruppe mit 128 Exazerbationen wurden täglich 200 mg Doxycyclin (diverse Handelsnamen) verabreicht.

110 von 137 (80 %) der Patienten in der Placebogruppe sowie 111 von 128 Patienten (87 %) beendeten die Studie komplett. Die häufigste Ursache für ein Ausscheiden aus der Studie war der mangelnde Therapieeffekt, der mit 17 % in der Placebogruppe deutlich höher war als in der Doxycyclin-Gruppe mit 6 %. Am primären Endpunkt der Studie zum Tag 30 wiesen 78 Patienten in der Doxycyclin-Gruppe (61 %) eine erfolgreiche Behandlung auf, im Vergleich zu 72 Patienten (53 %) in der Placebo-Gruppe, dieser Unterschied war mit einer Odds ratio von 1,3 nicht signifikant. Eine Doxycyclin-Behandlung zeigte allerdings eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo am Tag 10 bezüglich des klinischen Erfolges in der Intention-to-treat-Analyse sowie auch hinsichtlich des mikrobiologischen Erfolges, des Einsatzes anderer Antibiotika und auch des Symptomscores. Bei 158 Exazerbationen konnten bakterielle Erreger nachgewiesen werden, wobei Haemophilus influenzae (41 %), S. pneumoniae (24 %) und Moraxella catarrhalis (22 %) am häufigsten kultiviert wurden. Resistenzen gegenüber Tetrazyklinen waren selten: H. influenzae (1 %), Pneumokokken (7 %) und M. catarrhalis (7 %). Bei den Patienten mit einem positiven bakteriologischen Befund war die Doxycyclin-Therapie mit 67 % deutlich besser im Vergleich zur Placebo-Gruppe mit nur 34 %. Auch bei einer Subgruppenanalyse am Tag zehn bei Patienten mit einer Typ I Exazerbation (purulentes Sputum, erhöhtes Sputumvolumen und vermehrte Luftnot) sowie bei Patienten mit einem CRP-Wert von 50 mg/l und höher erwies sich die Doxycyclin-Therapie als überlegen gegenüber Placebo.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Daten dieser Studien deuten auf ein äquivalentes Ergebnis zwischen einer antibiotischen Therapie mit Doxycyclin (di-

verse Handelsnamen) versus Placebo zum Studientag 30 in der Behandlung der Exazerbation der chronischen Bronchitis hin. Allerdings erwies sich die Doxycyclin-Therapie am Tag 10 (drei Tage nach Beendigung der Antibiotikatherapie) als signifikant überlegen bezüglich des klinischen Erfolges, des Rückgangs der Symptome, der Notwendigkeit zusätzlicher Antibiotikagabe und auch der mikrobiologischen Ergebnisse.

DANIELS, J.M.A. et al.
Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 150 - 157

Ertapenem bei schwerer Pneumonie

In Spanien werden 20-35 % aller Pneumoniepatienten im Krankenhaus behandelt. Die Letalität bei stationär aufgenommenen Pneumoniepatienten beträgt bei mittelschwerem Erkrankungsgrad 12-14 % und erhöht sich bei bakteriämisch und septisch verlaufenden pneumonischen Infektionen auf 30-40 %. Insbesondere ältere Patienten und Patienten aus Pflegeheimen haben eine erhöhte Letalität wegen häufig zahlreicher Risikofaktoren wie antibiotischer Vorbehandlung, chronischen Grunderkrankungen und wiederholten Krankenhausaufenthalten. Während in vielen Ländern Ceftriaxon (ROCEPHIN) häufig in Kombination mit Makrolidantibiotika das Mittel der Wahl bei schweren Pneumonien darstellt, untersuchten Autoren in Spanien die Effektivität und Verträglichkeit von Ertapenem (INVANZ), welches durch sein erweitertes Spektrum mit Einschluss von anaeroben Erregern bei alten Patienten mit häufigen Aspirations-bedingten Infektionen der Atemwege überlegen erschien.

In der Zeit von Juli 2002 bis Juni 2006 wurden insgesamt 202 Patienten mit einer schweren Pneumonie (86,1 % PSI Klasse IV-V) bezüglich der Wirksamkeit von Ertapenem gegenüber einer Kontrollgruppe mit der üblichen Standardtherapie retrospektiv analysiert. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 80,5 Jahre und ein gutes Drittel der Patienten kam aus Alters- oder Pflegeheimen. Die Mehrzahl der Patienten litt an chronischen kardiovaskulären, neurologischen, respiratorischen oder metabolischen Grunderkrankungen. 83 % der Patienten in der Ertapenem-Gruppe erhielten eine Monotherapie mit dieser Substanz, hingegen nur 57 % in der Kontrollgruppe. Der mediane Krankenhausaufenthalt betrug sieben Tage in der Ertapenem-Gruppe versus zehn Tage in der Kontrollgruppe. Die klinische Erfolgsquote lag für Ertapenem bei 88,7 %, in der Kontrollgruppe betrug der entsprechende Wert 77,1 %. Hinsicht-

lich der Letalität fanden sich keine Unterschiede (8,5 %, Kontrollgruppe 7,6 %). Von Interesse war die Analyse der Subgruppe von Patienten, die direkt aus einem Alten- oder Pflegeheim mit einer Pneumonie in die Klinik eingewiesen wurden. Hier war die klinische Erfolgsrate unter Ertapenem mit 95,8 % gegenüber 63,8 % in der Standardtherapie signifikant besser.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse einer antibiotischen Behandlung von alten Patienten mit einer schweren Pneumonie ergab, dass Ertapenem (INVANZ) im Vergleich zur Standardtherapie äquivalent wirksam war. Bei Patienten aus Pflege- oder Altersheimen mit häufigen Aspirationen und gramnegativen Keimen als Ursache der Erkrankung war Ertapenem der üblichen Behandlung statistisch signifikant überlegen.

MURCIA, J.M. et al.
Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1046 - 1050

TBC und HIV

Tbc- und HIV-Koinfektionen – wann mit antiretroviraler Therapie beginnen?

Im Jahre 2007 lebten 33 Millionen Menschen weltweit mit einer HIV-Infektion und 9,2 Millionen Personen mit einer neu diagnostizierten Tuberkulose. In den Entwicklungsländern ist die Tuberkulose die führende opportunistische Infektion und die häufigste Ursache für einen letalen Verlauf bei Patienten mit einer gleichzeitigen HIV-Infektion. In Südafrika lebten im Jahre 2007 5,3 Millionen Menschen mit einer HIV-Infektion und 341.000 hatten eine Tuberkulose, von denen wiederum 73 % mit HIV koinfiziert waren. Der optimale Zeitpunkt, eine antiretrovirale Therapie bei Patienten mit Koinfektion durch HIV und Tuberkulose zu beginnen, ist umstritten. Sehr häufig wird der Beginn einer antiretroviralen Behandlung verzögert, weil Medikamenten-Interaktionen zwischen Rifampicin (RIFA u.a.) und einigen antiretroviralen Substanzen befürchtet werden; weiterhin werden ein inflammatorisches Rekonstitutions-syndrom, hohe Tablettenzahlen und sich überschneidende Unverträglichkeitsreaktionen als Gründe für eine Verzögerung der antiretroviralen Therapie genannt.

In einer offenen randomisierten kontrollierten Studie wurde in Durban, Südafrika, versucht, den optimalen Zeitpunkt einer antiretroviralen Therapie bei Tb-infizierten

Patienten zu analysieren. Von Juni 2005 bis zum Juli 2008 wurden insgesamt 642 erwachsene Patienten mit einer HIV- und Tuberkulosekoinfektion in die Studie aufgenommen.

429 Patienten erhielten eine sogenannte integrierte Therapie, welche vier Wochen nach Beginn der antituberkulotischen Behandlung bzw. innerhalb von vier Wochen nach Beendigung der zweimonatigen Intensivphasen-Therapie der Tuberkulose begonnen wurde. Die zweite Kontrollgruppe (Sequentialtherapie) begann mit der antiretroviralen Therapie innerhalb von vier Wochen nach Abschluss der üblichen sechsmonatigen antituberkulotischen Behandlung. Die antituberkulotische Therapie in der zweimonatigen Intensivphase bestand aus Rifampicin, Isoniazid (ISOZID u.a.), Ethambutol (MYAMBUTOL u.a.) sowie Pyrazinamid (PYRAFAT u.a.). An diese Phase schloss sich üblicherweise eine viermonatige Zweifachtherapie mit Isoniazid und Rifampicin an. Die antiretrovirale Therapie bestand aus Didanosin (VIDEX), Lamivudin (ZEFFIX u.a.) und Efavirenz (SUSTIVA). Die Dauer der antituberkulotischen Therapie zum Zeitpunkt der Auswertung der Studie im September 2008 war nicht unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. Sie betrug 210 Tage für die 271 Patienten in der integrierten Therapiegruppe und 207 Tage bei den 137 Patienten in der Sequentialbehandlungsgruppe.

Zum primären Endpunkt der Studie (Letalität) konnten deutliche Unterschiede festgestellt werden; in der integrierten Therapiegruppe verstarben 25 Patienten, was einer Todesrate von 5,4 per 100 Personenjahre entsprach; die entsprechenden Zahlen in der Sequentialgruppe betragen 27 Todesfälle und somit einer Todesrate von 12,1 per 100 Personenjahren. Dieser Unterschied entsprach einer Verminderung der Letalität um 56 % bei den Patienten mit einer frühen integrierten antiretroviralen Therapie. Auch bei einer Subanalyse der Ergebnisse bezogen auf unterschiedliche CD4-Zellzahlen erwies sich die gefundene Differenz konstant. Bezüglich der Verträglichkeit ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Studie aus Südafrika belegt eindeutig, dass bei einer Koinfektion mit HIV und Tuberkulose eine frühe integrierte antiretrovirale Therapie möglichst nach Abschluss der zweimonatigen Intensivphase der Tb-Therapie sinnvoll ist.

KARIM, S.S.A. et al.
New Engl J Med 2010; 362: 697 - 706

Borreliose

Akute Borreliose – welche Therapiedauer ist optimal?

Die akute Borreliose (Lyme-Disease) weist als führendes Symptom das charakteristische Erythema migrans auf (mehr als 80 %) oder eine systemische unspezifische fiebrige Erkrankung. Bei unbehandelten Patienten kann sich das chronische Stadium mit Arthritis und unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen entwickeln. Bei schneller Diagnose und daran unmittelbar anschließender antibiotischer Therapie sind objektivierbare Komplikationen oder ein Übergang in eine chronische Infektion sehr selten. Die wirksame Therapie besteht zumeist in der Gabe von Doxycyclin (diverse Handelsnamen), wobei die Dauer der antibiotischen Behandlung durchaus noch umstritten ist.

In einem hyperendemischen Gebiet für Borrelien-Infektionen (Wisconsin, USA) wurde versucht, in einer großen retrospektiven Studie mit 607 Patienten die optimale Dauer der Antibiotikatherapie zu bestimmen. Alle Patienten waren zwischen Januar 2000 und Dezember 2004 behandelt worden, wobei 93 % der Patienten Doxycyclin erhalten hatten. Definiert wurden drei Erkrankungsformen der akuten Borreliose: 1. eine gesicherte frühe Form bei Patienten mit einem Erythema migrans, 2. eine Form mit systemischen Symptomen (Fieber, Myalgien, Arthralgien, Kopfschmerzen) plus einem positiven Laborergebnis und 3. die sogenannte disseminierte Form mit multiplen Erythema migrans-Läsionen, Kardiitis, akuter aseptischer Meningitis oder Hirnnervenparese. Letztlich wiesen 458 Patienten eine frühe Borreliose auf und 149 hatten eine früh disseminierte Infektion. Bewertet wurden drei unterschiedliche Perioden der Antibiotika-Therapie (bis zu 10 Tage, 11-15 Tage oder mehr als 16 Tage). Die Kurzzeittherapie von im Mittel zehn Tagen betraf 17 % der Patienten, 33 % wurden 11-15 Tage behandelt und 47 % 16 Tage und länger. Therapeutische Misserfolge waren außerordentlich selten, nur bei sechs Patienten wurde anhand von streng definierten Kriterien ein Misserfolg beobachtet (1 %). Bei vier dieser sechs Patienten musste aber eher von einer Reinfektion ausgegangen werden, ein Patient erhielt ein nicht wirksames Cephalosporin-Antibiotikum und ein Patient entwickelte eine Hirnnervenparese frühzeitig nach Therapiebeginn. In der zweijährigen Nachbeobachtung nach Abschluss der Antibiotikagabe ergaben sich keine Unterschiede bezüglich der Dauer der Antibiotika-Behandlung, bei zehntägiger

Therapie betrug die Heilungsrate 99 %, bei 11-15 Tagen 98,9 % und bei mehr als 15 Tagen 99,2 %.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine mindestens zehntägige Therapie der akuten Borreliose ergibt gleichwertige Ergebnisse wie eine Behandlungsdauer von 14 Tagen oder mehr. Bei der Mehrzahl der seltenen scheinbaren Misserfolge dürfte es sich um Reinfektionen handeln.

KOWALSKI, T.J. et al.
Clin Infect Dis 2010; 50: 512 - 520

Pharmamarkt

Influenza-Vakzine 2010/2011

Mitte Februar 2010 hat die WHO die offizielle Empfehlung für die Zusammensetzung der Influenza-Vakzine 2010/2011 für die nördliche Hemisphäre bekannt gegeben. Zwei der bisherigen drei Influenza-Stämme werden ausgetauscht. Aufgrund der hohen Aktivität des „pandemischen-A/H1N1-Stammes“ wird dieser nun in den saisonalen Impfstoff aufgenommen. Es wird sich demnach um eine Kombinationsimpfung gegen die saisonale Influenza und gegen Schweine-Influenza handeln, wie es auch schon für die Südhalbkugel durchgeführt wurde. Die offizielle Zusammensetzung: A/California/7/2009 (H1N1)-like Virus; A/Perth/16/2009 (H3N2)-like Virus, B/Brisbane/60/2008-like Virus.

WHO Bulletin, Februar 2010

Prevenar 13 in USA zugelassen

Seit der Einführung von PREVENAR (7-valent) im Jahre 2000 in den USA ist es zu einem deutlichen signifikanten Abfall von invasiven Pneumokokkeninfektionen gekommen. Invasive Pneumokokkeninfektionen umfassen Sepsis, Meningitis, bakteriämisch verlaufende Pneumonie und Empyeme. Die neue konjugierte Pneumokokkenvakzine PREVENAR 13 enthält neben den sieben Serotypen in der bisherigen Vakzine (Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F) noch zusätzlich sechs weitere Serotypen (1, 3, 5, 6A, 7F und 19A). PREVENAR 13 wurde zugelassen für die aktive Immunisierung von Kindern im Lebensalter zwischen sechs Wochen und fünf Jahren. Der Impfplan sieht eine viermalige Impfung vor und zwar im Alter von 2, 4, 6 und 12 bis 15 Monaten. Insbesondere die Aufnahme des Serotyps 19A ist von Bedeutung, da dieser in den letzten Jahren einer der häufigsten Serotypen war, der zu invasiven Pneumo-

kokkeninfektionen geführt hat. Darüber hinaus wies dieser Serotyp eine besonders ungünstige Resistenzlage auf. In Europa dürfte in den nächsten Monaten ebenfalls mit einer Zulassung dieses Impfstoffes gerechnet werden.

Pressemitteilung Pfizer – Wyeth 24.02.2010

Kombination Saquinavir mit Ritonavir problematisch

Die FDA veröffentlichte Ende Februar 2010 einen Warnhinweis zur Kombination

von Saquinavir (INVIRASE) mit Ritonavir (NORVIR). Vorläufige Befunde weisen darauf hin, dass diese Kombination eine QT-Verlängerung verursachen kann und damit zu Herzrhythmusstörungen, im Extremfall zu Torsade de pointes führen kann. Insbesondere Patienten, die unter einer antiarrhythmischen Therapie stehen, sollten wegen dieser kardialen Unverträglichkeitsreaktion von ihrem behandelnden Arzt sorgfältig überwacht werden. Eine abschließende Beurteilung ist erst nach eingehender Prüfung der verfügbaren Daten von Seiten der FDA möglich.

FDA News Release, 23.02.2010

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. Jahresbezugspreise 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 Jahressende.

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

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