

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Juli/August 2010 - 31. Jahrg.

Übersicht

Hepatotoxizität von Antibiotika (DILI)

Arzneimittel-verursachte Leberschäden (drug induced liver injury, DILI) sind der häufigste Grund für einen Abbruch der klinischen Prüfung oder eine Marktrücknahme von neuen Arzneimitteln. Trotz umfangreicher toxikologischer Untersuchungen lässt sich eine idiosynkratische Leberreaktion mit den heute verfügbaren Methoden nicht zuverlässig voraussagen. Die genaue Häufigkeit von hepatotoxischen Arzneimittel-Reaktionen in der Bevölkerung ist nicht bekannt, die Schätzungen lagen in verschiedenen Untersuchungen etwa bei 1:10.000 Personen. Bei stationär behandelten Patienten liegt die Häufigkeit mit ca. 1% deutlich höher. Untersuchungen in den USA haben gezeigt, dass die idiosynkratische Reaktion für etwa jeden achten Fall eines akuten Leberversagens verantwortlich ist; für drei von vier Patienten endet eine derartige Arzneimittelschädigung tödlich bzw. es muss eine Lebertransplantation erfolgen. Eine Betrachtung der ursächlichen Arzneimittel zeigt, dass antibakteriell wirksame Substanzen und nicht-steroidale Antiphlogistika zu den häufigsten Verursachern gehören. Bei den stationär behandelten Patienten spielen auch andere Arzneimittel, wie zum Beispiel Heparine und antineoplastische Wirkstoffe eine bedeutsame Rolle.^{1,2}

Pathologie

Unter Berücksichtigung der Pathogenese können zwei Arten von hepatotoxischen Reaktionen unterschieden werden: die intrinsische und die idiosynkratische. Ein typisches Beispiel für die erste Form ist Paracetamol - die hepatischen Reaktionen sind dosisabhängig und relativ gut voraussagbar. Die idiosynkratische Form ist nicht dosisabhängig und nicht vorhersagbar. Die idiosynkratische Form kann in eine „metabolische“ und eine „immunallergische“ unterteilt werden. In der Regel sind Kofaktoren notwendig, damit es zu einer Leberschädigung kommt. Dazu gehören zum Beispiel ein

Inhalt

4/2010

Übersicht

– Hepatotoxizität von Antibiotika Seite 31-34

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (40)

– Nichttuberkulöse Mykobakterien (MOTT) Seite 33

C. difficile-Infektionen

– Einfluß von Protonenpumpen – Inhibitoren Seite 35

Intensivmedizin

– Antibiotika bei bakteriämischen Patienten Seite 35-36

– Therapie bei gramnegativer Sepsis Seite 36

– Frühe versus späte Tracheotomie Seite 36

Pneumonie

– Kortikoide zusätzlich zu Antibiotika? Seite 36-37

Resistenz

– Erstmals Makrolidresistenz bei Mycoplasma pneumoniae Seite 37

– Einfluss der Generika auf die Ciprofloxacin-Resistenz Seite 37

Enterokokken-Infektionen

– Daptomycin bei Vancomycin-Resistenz Seite 37-38

Interaktionen

– Ceftriaxon und Calcium Seite 38

– Brivudin und Capecitabin Seite 38-39

Daptomycin

– CPK-Anstieg bei erhöhten Talspiegeln Seite 39

– Intraperitoneale Gabe Seite 39-40

Grundlagen der Therapie

– Klinische Studien hilfreich? Seite 40

Polymorphismus Fremdstoff-metabolisierender Enzyme oder eine Assoziation mit einem bestimmten HLA (human leukocyte antigen) - Typ (Tabelle 1).

Die Arzneistoffe können nicht nur die Hepatozyten schädigen, sondern es können auch die Cholangiozyten betroffen sein, was zu einer Cholestase mit oder ohne entzündliche Reaktion führen kann. Ein Anstieg der Transaminasen und γ -GT-Werte muss nicht zwangsläufig mit einem Leberschaden assoziiert sein; solche Enzymveränderungen können auch Ausdruck der Adaptation an das Arzneimittel sein.

soziiert sein; solche Enzymveränderungen können auch Ausdruck der Adaptation an das Arzneimittel sein.

In Ankara (Türkei) wurde in einer Klinik bei 170 Personen von insgesamt mehr als 5.000 Patienten (3,1%) mit auffälligen Leberwerten ein Arzneimittel-verursachter Leberschaden diagnostiziert (Tabelle 2). Die Zeitdauer zwischen der Anwendung des Arzneimittels und der hepatischen Reaktion lag bei 15 Tagen (Medianwert). Bei 84

Tabelle 1: Molekulare Mechanismen hepatotoxischer Reaktionen

Mechanismus	Wirkung
Bindung des Arzneistoffes an intrazelluläre Proteine	Enzymfunktion beeinträchtigt Proteinsynthese reduziert Adenosintriphosphat-(ATP)-Abbau Störung des Zytoskeletts, Zellzerstörung
Mitochondrialer Schaden	Störung der Fettsäureoxidation (Folge: Steatosis)
Arzneistoff-Proteinkomplex	Neoantigene: Antikörper, T-Zell-Immunantwort
Apoptosis	Zelluntergang
Störung von Transportvorgängen	gestörte Gallensekretion
Schädigung der Cholangiozyten	Cholestase ("vanishing bile duct syndrome")
Aktivierung der Lebersternzellen	Fibrose

mod. nach Leitner et al., 2010

Tabelle 2: Antibiotika mit hepatotoxischer Wirkung

Arzneimittelgruppe	Anzahl	Art der Schädigung		
		Hepato-toxisch	Chole-statisch	gemischt
Penicilline (Amoxicillin-Clavulansäure)	31	16	7	8
Metronidazol / Ornidazol	19	13	0	6
Fluorchinolone	11	6	3	2
Cephalosporine	9	6	0	3
Makrolide (Clarithromycin)	8	3	3	2
Tetrazykline	3	3	0	0
Cotrimoxazol	3	2	0	1

*Daten aus Ankara, Türkei; 84 von 170 Patienten mit DILI (3,1%) im Zeitraum 2001 bis 2007
mod. nach Idilman et al., 2010

Patienten (49,4%) wurden Antibiotika als ursächlich angesehen. Amoxicillin plus Clavulansäure (= Coamoxiclav, AUGMENTAN u.a.) war bei 31 dieser 84 Patienten der Auslöser und damit das Antibiotikum, welches am häufigsten einen Leberschaden verursachte (36,9%). Auch in anderen Studien wurde Coamoxiclav als ein β -Laktamantibiotikum erkannt, dass offenbar häufiger als andere Penicilline oder Cephalosporine zu Leberschäden führt. Die Gabe von Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.) alleine war nach diesen Untersuchungen deutlich seltener mit hepatischen Veränderungen assoziiert. Dies gilt auch für andere β -Laktame: nur sehr seltene Einzelfälle sind nach diversen Cephalosporinen sowie anderen β -Laktamaseinhibitoren berichtet worden.

Genetische Polymorphismen als Ursache der idiosynkratischen Hepatotoxizität

In den vergangenen Jahren konnten zunehmend Hinweise auf die genetischen Besonderheiten bei jenen Patienten gewonnen werden, die mit einer idiosynkratischen Reaktion auf Arzneistoffe reagieren. Erstmals wurden bereits Ende der achtziger Jahre Assoziationen zwischen einer erhöhten hepatischen Empfindlichkeit von Patienten auf antimikrobielle Substanzen mit bestimmten HLA-Genen beschrieben. Allerdings beruhten diese Befunde mit Nitrofurantoin (diverse Handelsnamen) nur auf kleinen Pa-

tientengruppen und waren nicht statistisch signifikant.

Die umfangreichsten Erkenntnisse liegen heute zum Mechanismus der Flucloxacillin-verursachten Leberschäden vor (vgl. ZCT 2009; 30:8-9). Die Häufigkeit lag bei etwa 1 von 12.000 Patienten, die das Medikament erstmalig erhielten. Die detaillierten Daten zum Mechanismus deuten sowohl auf metabolische als auch immunologische Vorgänge.^{4,5} In vitro konnte gezeigt werden, dass der 5-Hydroxymethyl-Metabolit - im Gegensatz zum Flucloxacillin selbst - auf biliäre Epithelzellen toxischer wirkt als auf Hepatozyten. Der Metabolit wird durch CYP3A4 gebildet, welches durch den nukleären Pregnan-X-Rezeptor reguliert wird. Bei einem genetischen Vergleich von 51 Patienten mit Flucloxacillin-assoziierten Leberschäden und entsprechenden Kontrollen konnte gezeigt werden, dass Flucloxacillin als PXR-Agonist wirkt. Ein bestimmter Polymorphismus (C-25385T) war mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für Hepatotoxizität verbunden (odds ratio: 3,37).⁵ Von der gleichen Arbeitsgruppe aus Großbritannien war bereits zuvor gezeigt worden, dass eine sehr deutliche Assoziation besteht mit dem HLA-Allel B*5701, woraus abgeleitet werden kann, dass eine fehlerhafte T-Zell-Aktivität im pathogenetischen Geschehen ebenfalls mitverantwortlich ist. Die odds ratio lag hier bei einem Wert von etwa 80. Interessanterweise sind die

Überempfindlichkeiten auf Abacavir (ZIAGEN) ebenfalls mit diesem Gen assoziiert. Allerdings ist bisher nicht klar, warum es bei diesen Personen unter Flucloxacillin zur hepatotoxischen Reaktion kommt und bei Abacavir-exponierten Personen eher zu einer generalisierten Überempfindlichkeitsreaktion, die primär ohne Leberbeteiligung abläuft.⁴

Auch für die Leberschäden nach Coamoxiclav konnte eine Verbindung mit einem HLA-Gen gezeigt werden. In diesem Fall war es das Klasse II Allel DRB1*1501. Die Zusammenhänge waren mit einer odds ratio von etwa 3 weniger deutlich, konnten allerdings inzwischen in anderen Studien bestätigt werden. Auch ein Mangel an Glutathion-S-Transferasen (GST), denen eine wichtige Aufgabe bei der Detoxifizierung von reaktiven Fremdstoff-Metaboliten zukommt, erhöht offenbar das Risiko für Leberschäden durch Coamoxiclav und andere Arzneimittel. In einer Studie an insgesamt 154 Patienten mit Arzneimittel-induzierter Hepatotoxizität konnte in Spanien gezeigt werden, dass bei den 32 Patienten, die auf Coamoxiclav reagiert hatten, ein 2,8-fach erhöhtes Risiko bestand, wenn beide Allele für GST, M1 und T1, fehlten.^{6,7}

Antituberkulotika und andere Antinfektiva

Alle Antituberkulotika verursachen relativ häufig hepatische Reaktionen. Die pharmakogenomischen Aspekte sind bei Isoniazid (ISOZID u.a.) bereits vor Jahrzehnten beschrieben worden. Allerdings wird bis heute der Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit der Acetylierung des Wirkstoffes und hepatotoxischer Reaktionen diskutiert. Langsame Acetylierer zeigen aber häufiger einen Anstieg der Transaminasen als schnelle Acetylierer. Einen Einfluss scheinen auch Polymorphismen beim CYP2E1 zu haben.

Rifampicin (RIFA u.a.) induziert die Cytochrom P450-abhängigen Enzyme und kann sowohl Cholestase als auch eine akute intrinsische oder idiosynkratische Lebertoxizität verursachen. Es kann vor allem in Kombination mit Isoniazid dessen Hepatotoxizität erhöhen. Das Gleiche gilt für die Kombination mit Pyrazinamid (PYRAFAT u.a.). Das Antituberkulotikum kann eine granulomatöse Hepatitis verursachen. Es muss beachtet werden, dass das Urikostatikum Allopurinol (diverse Handelsnamen) die Clearance von Pyrazinamid reduziert und das Risiko für toxische Wirkungen unter dieser Kombination erhöht ist.

Erythromycin (diverse Warenzeichen) kann zu einer cholestatischen Hepatitis führen. Die Häufigkeit wird mit 3,6 Fällen auf

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (40)

Nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM, MOTT = mycobacteria other than tuberculosis)

Taxonomie, Morphologie und Kultur: *Mycobacterium* ist die einzige Gattung der Familie *Mycobacteriaceae*. Insgesamt sind über 130 verschiedene Spezies beschrieben, neben dem MTB-Komplex werden zwei große Gruppen unterschieden: schnell wachsende (Kolonien auf festem Medium innerhalb sieben Tage) und langsam wachsende Arten, welche sich auch in der Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika unterscheiden. Ein weiteres Merkmal ist bei einigen Spezies die Pigmentbildung. Der Zellwandaufbau entspricht dem grampositiver Bakterien, jedoch mit einem zusätzlichen hohen Lipidanteil mit charakteristischen Mykolsäuren. Der Begriff „säurefest“ beruht darauf, dass sich gefärbte Zellen mittels eines Gemisches aus Säure und Alkohol nicht entfärben lassen. Zur Kultur von Mykobakterien sind besondere Medien erforderlich.

Epidemiologie: Mykobakterien sind weltweit verbreitet, viele Arten stammen aus der Umwelt wie Wasser (besonders schnellwachsende Arten), Boden (z.B. Pflanzenerde) oder Pflanzen, befinden sich aber auch in Schmieröl. In der Umwelt Bildung von Biofilmen oder Assoziation mit Amöben.

Pathogenese, Krankheitsbild: Die Mehrzahl der NTM ist für den Menschen nicht pathogen, opportunistische Infektionen bei entsprechend disponierten Patienten sind möglich. Langsam wachsende Arten verursachen häufig Infektionen der Lunge und der Lymphknoten, schnell wachsende dagegen Infektionen der Haut, Knochen und Gelenke. Die Klinik pulmonaler Infektionen bei HIV-negativen Patienten kann von Infektionen durch *Mycobacterium tuberculosis* nicht unterschieden werden. Betroffen sind überwiegend Patienten mit Vorerkrankungen der Lunge. Bei Patienten mit HIV-Infektion ist die Progression der Erkrankung sehr viel schneller. Häufige Symptome sind Husten, Fieber, Gewichtsverlust bei fehlenden radiologischen Zeichen bzw. dem Nachweis vergrößerter mediastinaler und hilärer Lymphknoten. Wichtige Erreger sind *M. avium*, *M. intracellulare* (*M. avium*-Komplex), *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. kansasii*, bei Patienten mit zystischer Fibrose *M. abscessus*. Ein schmerzloser Befall der zervikalen Lymphknoten (meist unilateral) wird bei Kindern gefunden (*M. scrofulaceum*, *M. avium*, *M. malmoense*).

Eine Infektion der Haut oder der Weichgewebe ist durch granulomatöse Läsionen gekennzeichnet. Die ableitenden Lymphknoten können ebenfalls beteiligt sein, es entwickeln sich Ulzerationen und eine Zellulitis bis hin zur kutanen Dissemination. Bekannteste Ursache ist *M. marinum* (Aquarium, Kontakt zu Fischen), andere Arten sind *M. fortuitum* oder *M. chelonae*. In Afrika und Australien verursacht *M. ulcerans* das so genannte Buruli-Ulkus, welches durch schmerzlose Läsionen der Extremitäten mit großen nekrotisierenden Ulzerationen charakterisiert ist. Andere Erreger kutaner Infektionen sind *M. haemophilum*, posttraumatisch oder postoperativ *M. fortuitum* und andere Arten.

Infektionen der Knochen und Gelenke entstehen häufig posttraumatisch oder nach chirurgischen Eingriffen. Disponierende Faktoren sind Gelenkrheumatismus und Steroidtherapie. Eine Reihe von Mykobakterienarten wie *M. haemophilum*, *M. kansasii* oder *M. avium*-Komplex wurde bei diesem Krankheitskomplex nachgewiesen. Disseminierte Infektionen treten in erster Linie bei Pa-

tienten mit schwerer Immunsuppression (z.B. bei Patienten mit HIV-Infektion und weniger als 100 CD4-positiven Zellen pro µl Blut oder nach Organtransplantationen) auf. Ausgangspunkte sind der Respirations- oder der Gastrointestinaltrakt. Zu den typischen Symptomen zählen hohes Fieber, Diarrhö, Gewichtsverlust, abdominale Schmerzen, Schweißausbrüche, Anämie, Hepato- und/oder Splenomegalie.

Eine weitere Infektionsquelle besonders bei antineoplastischer Therapie kann ein infizierter Katheter oder eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern gegen IFN- γ sein.¹ Durch *M. immunogenum* in Schmieröl kann eine Pneumonitis auf der Basis einer Hypersensitivität hervorgerufen werden. *M. mucogenicum* kann Ursache folgender Infektionen sein: Peritonitis bei Peritonealdialyse, Katheter-assoziierte Infektionen, sowie Infektionen des Respirationstraktes und der Haut und Weichgewebe.

Diagnostik: Eine gezielte Untersuchung auf Mykobakterien ist notwendig, wobei ein Hinweis auf die Differentialdiagnose „NTM“ für das Labor hilfreich sein kann (Temperaturoptimum beachten, z.B. *M. marinum* oder *M. ulcerans* 32°C; Wachstum von *M. haemophilum* nur bei Zugabe von Blut in die Medien).

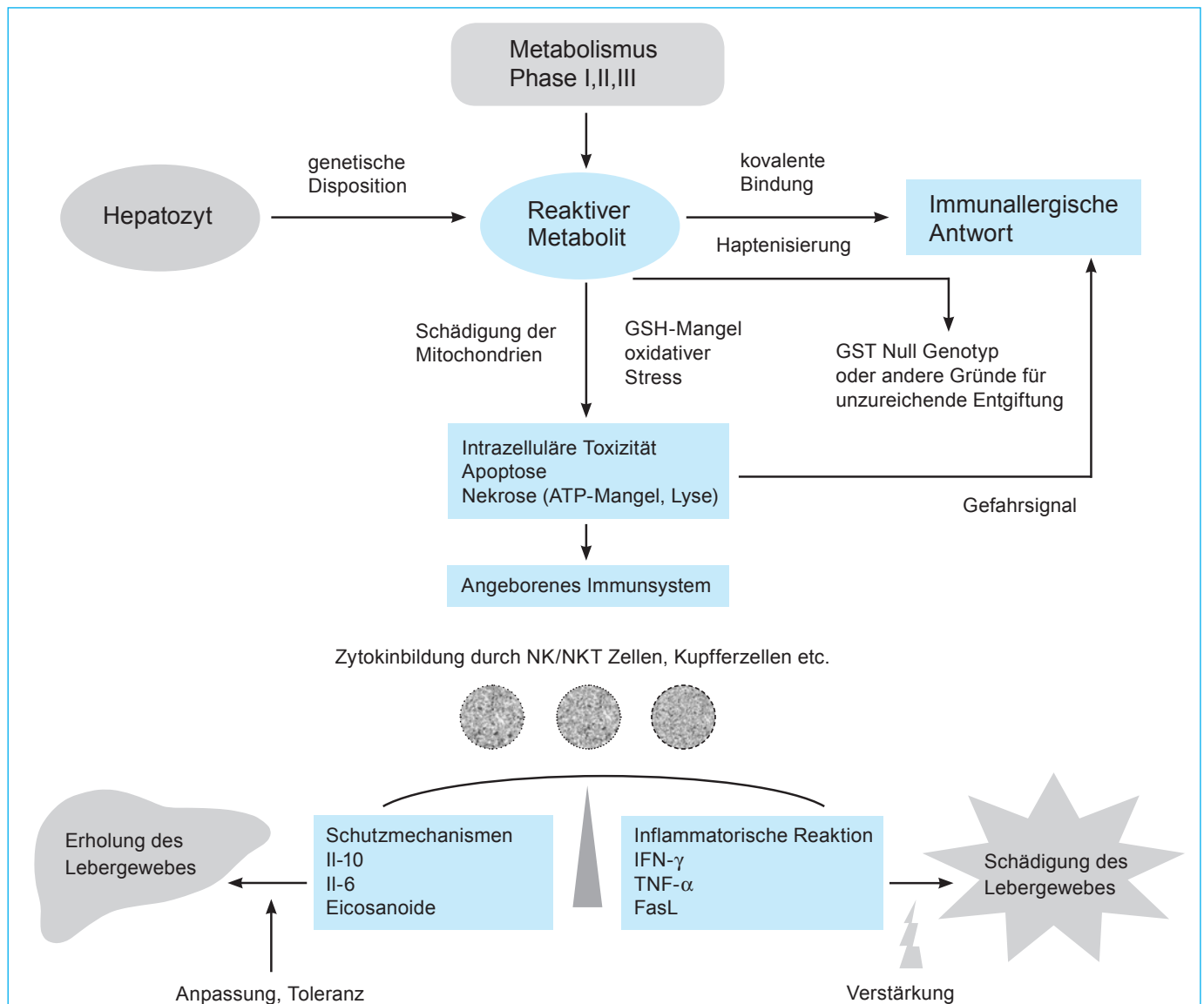
Prävention, Therapie, Meldepflicht: Eine gezielte Prävention ist durch das ubiquitäre Vorkommen von NTM nicht möglich. Die Therapie von manifesten Infektionen richtet sich nach der Spezies sowie dem Ausfall der Empfindlichkeitsprüfung des Isolats. Zum Einsatz kommen (meist in unterschiedlichen Kombinationen) u.a. Rifampicin (RMP; EREMFAT u.a.), Streptomycin (SM; STREPTO-FATOL u.a.), Clarithromycin (KLACID u.a.),² Moxifloxacin (AVALOX),³ Levofloxacin (TAVANIC),⁴ Linezolid (ZYVOXID),⁵ Amikacin (AMIKACIN FRESENIUS)⁶ oder Imipenem (ZIENAM).⁷ Die Therapie bei kindlicher zervikaler Mykobakteriose sowie beim Buruli-Ulkus besteht in der Exzision.⁸ Es besteht keine Meldepflicht.

1. OKUBO, H. et al.
Mod Rheumatol 2005; 15: 62 - 64
2. NIENHUIS, W.A. et al.
Lancet 2010; 375: 664 - 672
3. DESHPANDE, D. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 2534 - 2539
4. MARTIN-PENAGOS, L. et al.
Transpl Infect Dis 2009; 11: 249 - 252
5. FURUYA, E.Y. et al.
Clin Infect Dis 2008; 46: 1181 - 1188
6. VAN DUIN, D. et al.
Diagn Microbiol Infect Dis 2010; 67: 286 - 290
7. MIYASAKA, T. et al.
Int J Antimicrob Agents 2007; 30: 255 - 258
8. NORDKILD, P; CRONE, P.
Ann Chir Gynaecol 1986; 75: 274 - 279

100.000 Patienten angegeben. Die Komplikation scheint nach Clarithromycin (KLA-CID u.a.) und Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) seltener zu sein. Ferner tritt eine schwere Makrolid-bedingte Leberschädigung bei Kindern unter 10 Jahren nur extrem selten auf. Das Derivat Telithromycin (KETEK), ein Ketolid, wird weniger häufig

angewandt, aber es ist mit mehreren Fällen von schwerem Leberversagen in Verbindung gebracht worden. Zuverlässige Daten liegen nicht vor, da es sich um Spontanmeldungen handelt, die keinen Vergleich mit anderen Substanzen zulassen bzw. hinsichtlich der Häufigkeit und des Kausalzusammenhanges des Ereignisses unzuverlässig sind. Ähnliche

Schwierigkeiten bestehen auch bei einer Bewertung der hepatotoxischen Reaktionen nach einer Behandlung mit Chinolonen. Für die drei heute relevanten Vertreter dieser Arzneimittelgruppe, Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), Levofloxacin (TAVANIC) und Moxifloxacin (AVALOX), werden Häufigkeiten von < 1:100.000 angegeben.



Einfluss des Immunsystems bei der Entstehung eines toxischen Leberschadens

Ursache der immunvermittelten Hepatotoxizität ist in der Regel zunächst die Bildung von reaktiven Metaboliten, die an hepatozelluläre Proteine kovalent gebunden werden („Haptenisierung“). Folge dieser Neoantigenbildung ist eine Immunantwort gegen Hepatozyten, welche individuell variabel abläuft. Die Kostimulation der Antigen-präsentierenden Zellen mit „Gefahrsignalen“ bewirkt eine klonale Expansion der T- und B-Zellen. Von Zellen des angeborenen Immunsystems werden Zytokine freigesetzt, die protektiv oder schädigend wirken können und damit einen entscheidenden Anteil an der Pathogenese haben. Eine mangelnde Balance dieser Stoffe könnte erklären, warum bei AIDS-Patienten ein immunvermittelter Leberschaden relativ häufig vorkommt.

Offensichtlich sind schwerwiegende hepatotoxische Reaktionen in dieser Medikamentengruppe seltener als nach Coamoxiclav oder Flucloxacillin.

ZUSAMMENFASSUNG: Arzneimittelverursachte Leberschäden (drug induced liver injury, DILI) sind selten, können aber schwerwiegende Folgen haben. Während der klinischen Prüfung von Arzneimitteln werden in der Regel zu wenige Patienten erfasst, um diese unerwünschte Wirkung zu erkennen. Zu den am häufigsten betroffenen Arzneimittelgruppen zählen die Antibiotika. Dabei sind es vor allem die Mischung aus Amoxicillin und Clavulansäure (Coam-

oxiclav, AUGMENTAN u.a.), sowie das Staphylokokken-Penicillin Flucloxacillin (STAPHYLEX u.a.), welche in mehreren Studien als wichtigste Verursacher erkannt wurden. Für diese beiden Antibiotika sind auch Assoziationen mit genetischen Polymorphismen beschrieben worden, die entweder zu Änderungen im Metabolismus oder in der immunologischen Reaktion führen. Auch Isoniazid (INH, ISOZID u.a.) und andere Antituberkulotika sind bekannt für hepatotoxische Wirkungen, die sich vor allem bei gleichzeitiger Gabe manifestieren. Da diese wichtige unerwünschte Wirkung bei den meisten Antiinfektiva nur sehr selten vorkommt, können die Inzidenzen

nicht genau angegeben werden. Auch in Zukunft wird für viele Arzneistoffe eine Ungewissheit bestehen, wie häufig hepatotoxische Reaktionen vorkommen können. Leider ist derzeit noch nicht absehbar, wie die aktuellen pharmakogenetischen Erkenntnisse im klinischen Alltag im Sinne einer Prävention von Arzneimittelverursachten Leberschäden umgesetzt werden können.

1. DALY, A.K.
Pharmacogenomics 2010; 11: 607 - 611
2. IDILMAN, R. et al.
J Clin Gastroenterol 2010; 44: e128 - e132
3. LEITNER, J.M. et al.
Infection 2010; 38: 3 - 11

4. DALY, A.K.
Pharmacogenomics 2010; 11: 607 - 611
5. ANDREWS, E. et al.
Hepatology 2010; 51: 1656 - 1664
6. LUCENA, M.I. et al.
Hepatology 2008; 48: 588 - 596
7. ANDRADE, R.J. et al.
Pharmacogenomics 2009; 10: 1467 - 1487

Clostridium difficile-Infektionen

Protonenpumpenhemmer erhöhen das Risiko für C. difficile-Infektionsrezidive

Protonenpumpenhemmer (PPI) gehören zu den am häufigsten verschriebenen Pharmaka innerhalb und außerhalb des Krankenhauses. Obwohl diese Substanzgruppe als relativ sicher gilt, haben zahlreiche Studien ungünstige Einflüsse infolge der Unterdrückung der Magensäureproduktion sowohl auf Infektionen durch Salmonellen und Campylobacter als auch bei der Entstehung von ambulant und nosokomial erworbenen Pneumonien beschrieben. In einer retrospektiven Kohortenstudie aus „The Veterans Healthcare System“ in New England (USA) wurde analysiert, wieweit Protonenpumpeninhibitoren auch mit Clostridium difficile-Infektionen assoziiert sind. Mehrere Beobachtungsstudien haben berichtet, dass ambulant erworbene und nosokomiale C. difficile-Infektionen vermehrt bei Patienten mit chronischem Gebrauch dieser Arzneimittel auftreten. In dieser Analyse wurden vom Oktober 2003 bis zum September 2008 insgesamt 1.166 hospitalisierte und auch ambulante Patienten identifiziert, die mit Metronidazol (CLONT u.a.) oder Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) wegen einer Clostridium difficile-Infektion behandelt worden waren. 527 Patienten (45,2%) erhielten Säureblocker innerhalb von 14 Tagen nach Diagnosestellung und 639 Patienten (54,8%) wurden nicht mit diesen Substanzen behandelt. Die Autoren bestimmten das Risiko für ein Rezidiv der Clostridien-Infektion auf der Basis eines positiven Toxinbefundes innerhalb von 15-90 Tagen nach der Erstmanifestation. Die Mehrzahl der Patienten erhielt 20 mg Omeprazol (diverse Handelsnamen) täglich (96,7%). Die Patienten-Charakteristika unterschieden sich nicht zwischen der Gruppe mit einer PPI-Behandlung und der nicht behandelten Gruppe. Metronidazol war bei über 90% der Patienten das initial eingesetzte Antibiotikum. 251 Patienten (21,5%) entwickelten ein Rezidiv der Clostridien-Infektion. Dieses betraf 25,2% der PPI behandelten Patienten im Vergleich zu 18,5% der Vergleichsgruppe.

Nach Adjustierung für unterschiedliche Parameter wie Alter, Grunderkrankungen usw. konnten die Autoren ein erhöhtes Risiko (HR) von 1,42 für die Patientengruppe mit einer PPI-Therapie während der Behandlung der Clostridien-Infektion errechnen. Ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv bestand darüber hinaus auch bei einem Lebensalter über 80 Jahren und bei den Patienten mit einer nachfolgenden Antibiotikatherapie, die nicht gegen C. difficile gerichtet war.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Protonenpumpeninhibitor-Behandlung während der Manifestation einer Clostridium difficile-Infektion ist mit einem erhöhten Rezidivrisiko von 42% verbunden. Diese Ergebnisse einer retrospektiven Analyse bedürfen noch weiterer Absicherungen in prospektiven Studien, um zu einer endgültigen Therapieempfehlung zu kommen.

LINSKY, A. et al.
Arch Intern Med 2010; 170: 772 - 778

Intensivmedizin

Welche Antibiotika-Therapie bei bakteriämischen kritisch kranken Patienten?

Bakteriämien finden sich bei bis zu 26% kritisch kranker Patienten auf Intensivstationen. Patienten mit einer ambulant erworbenen Bakteriämie bedürfen intensivmedizinischer Behandlung wegen eines Organversagens, allerdings entwickelt sich die Mehrzahl der Bakteriämien sekundär als nosokomiale Infektionen im Krankenhaus. Das klinische Spektrum dieser Bakteriämien variiert zwischen asymptomatischen Verläufen bis zum septischen Schock. Der Ausgangspunkt der Bakteriämien ist oft unbekannt oder hat sich aus einer lokalen Infektion, wie z.B. einer Katheterinfektion oder Pneumonie, entwickelt. Da Bakteriämien bei kritisch kranken Patienten mit einer Letalität zwischen 21 bis 56% einhergehen, wird der initialen frühzeitigen und wirksamen antibiotischen Therapie erhebliche Bedeutung für den Verlauf der Infektion beigemessen. National und international haben sich sehr unterschiedliche Strategien diesbezüglich entwickelt, die sich im optimalen Fall weitgehend an den Risikofaktoren der Patienten und der lokalen Resistenzepidemiologie orientieren.

In einer umfangreichen internationalen Studie (BASIC - the bacteremia study in intensive care) wurde untersucht, wieweit die antibiotische Therapie Einfluss auf den bakteriämischen Infektionsverlauf hatte. Insgesamt 1702 Patienten wiesen 1942

Bakteriämien bzw. Fungämien auf, wobei insgesamt 132 Intensivstationen aus 26 unterschiedlichen Ländern (Europa 69,6%, Australien 12,2%, Südamerika 8,3%, Asien 9,9%) an der Studie beteiligt waren. Der Zeitraum der prospektiven Erfassung verlief vom Februar 2002 bis zum Februar 2003. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 60 Jahre, knapp 60% waren Männer und die erwartete Krankenhausletalität auf der Basis von Risikoscores lag zwischen 39 und 47%. Führende Erreger waren S. aureus, Koagulase-negative Staphylokokken, E. coli sowie Pseudomonas aeruginosa. Die am häufigsten eingesetzten Antibiotika-Klassen waren Glykopeptide (46,8%), Aminoglykoside (32,9%), Cephalosporine (32,6%) und Carbapeneme (31,2%). Die initiale antibiotische Therapie war empirisch bei 76,8% der bakteriämischen Episoden, semi-gezielt (definiert als Behandlung zwischen dem ersten und dritten Tag nach Abnahme der Blutkultur) in 20,6% und komplett gezielt nach Erhalt der Resistenzbestimmung in 2,5%. Eine Breitspektrum-antibiotische Behandlung wurde bei 80,3% der Patienten eingeleitet.

Die empirische Anfangstherapie war effektiv auf der Basis des Antibiotogramms bei 580/824 Patienten (70,4%). Orientiert an dem Antibiotogramm erwies sich die Breitspektrumtherapie in 76,3% als wirksamer im Vergleich zu nur 46,3% einer Schmalspektrumbehandlung. Die Gesamtlethalität auf der Intensivstation bei allen Patienten betrug 38,7%. Mehr Todesfälle traten bei Patienten mit einer Hospital-erworbenen Bakteriämie (45,9%) im Vergleich zu der ambulant erworbenen Bakteriämie (39,1%) auf. Die Letalität war nicht unterschiedlich bei Patienten mit grampositiven (38,1%), gramnegativen (39,3%) oder polymikrobiellen Bakteriämien (35,3%). Kein statistisch signifikanter Unterschied wurde bezüglich der Letalität gefunden zwischen Patienten, die eine empirische Therapie (40,5%), eine semigezielte Behandlung (37,6%) oder eine komplett gezielte Antibiotikagabe (33,3%) erhalten hatten. In der multivariaten Regressionsberechnung erwiesen sich Alter, Schwere der Sepsis sowie ein immunsupprimierter Status als signifikante Prädiktoren für einen letalen Verlauf, jedoch nicht die unterschiedlichen antibiotischen Behandlungsformen (Breitspektrum, gezielt, ungezielt).

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser umfangreichen prospektiven Studie konnte kein Einfluss unterschiedlicher Antibiotika-Behandlungen (empirisch, ungezielt, gezielt) auf die Letalität von kritisch kranken Patienten mit Bakteriämien festgestellt werden. Offensichtlich sind die Schwere der septischen Infektion, die Grunderkrankungen und das

Alter der Patienten wesentlichere Risikofaktoren als die Optimierung der antibiotischen Behandlung.

CORONA, A. et al.
J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1276 - 1285

Empirische Antibiotika-Therapie bei Sepsis durch gramnegative Erreger

Die frühe und möglichst den Erreger erfassende empirische Anfangstherapie bei septischen Patienten ist für die Prognose außerordentlich wichtig. In den aktuellen Surviving Sepsis Guidelines wird eine empirische Kombinationstherapie bei septischen Patienten mit dem Fokus auf gramnegative Erreger empfohlen, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für *Pseudomonas aeruginosa*. Allerdings ist die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit einer primären empirischen Kombinationstherapie bei diesen Patienten unzureichend. In einer retrospektiven Analyse einer großen Gruppe von Patienten in St. Louis, USA, wurden Daten von 760 Patienten mit einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock und positiven Blutkulturen mit gramnegativen Erregern analysiert. Im Fokus stand die Frage, wieweit eine unzureichende empirische Anfangstherapie Auswirkungen auf die Letalität dieser Patienten hatte.

522 Patienten erhielten eine wirksame antibiotische Therapie, die definiert wurde mit der primären Erfassung der in der Blutkultur nachgewiesenen Erreger; 238 Patienten wurden mit einer primär nicht effektiven Anfangstherapie behandelt. Das mittlere Lebensalter der Patienten lag zwischen 60 und 58 Jahren, Ausgangsinfektionen der Sepsis waren vorwiegend die Lungen sowie der Urogenitaltrakt und das Abdomen. Der mittlere APACHE II Score lag bei 23-24, 80% der Patienten wurden intensivmedizinisch versorgt. Die dominierenden Keime waren *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa*. Die Krankenhausletalität war signifikant höher mit 51,7% versus 36,4% für die Patientengruppe, die keine wirksame empirische Initialtherapie erhalten hatte. Patienten mit einer empirischen Kombinationstherapie gerichtet auf gramnegative Erreger (z.B. Betalaktamantibiotikum plus Aminoglykosid oder Fluorchinolon) wiesen seltener eine ineffektive Anfangstherapie auf im Vergleich zu Patienten, die eine Monotherapie erhalten hatten (22,2% versus 36%). In dem nachgewiesenen Bakterienspektrum erwies sich die Kombination aus einem Carbapenem-Antibiotikum mit einem Aminoglykosid vom Spektrum her als optimal mit einer Erfassung der nachgewiesenen Erreger von 94,2%. Eine logistische Regressionsanalyse ergab, dass eine ineffektive empirische An-

fangstherapie und ein hoher APACHE II Score signifikante Prädiktoren für eine erhöhte Krankenhausletalität darstellten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese retrospektiv erhobenen Daten deuten darauf hin, dass der Einsatz einer Antibiotika-Kombination in der empirischen Anfangstherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock einen günstigen Einfluss auf die Letalität hat. Diese Empfehlung gilt insbesondere für Patienten mit vorangegangener Antibiotikatherapie oder auch bei lokal erhöhten Resistenzraten von nachgewiesenen Erregern bei septischen Patienten. Die Auswahl der optimalen Kombination sollte sich an der lokalen Resistenzepidemiologie orientieren.

MICEK, S.T. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2010;
54: 1742 - 1748

Frühe versus späte Tracheotomie zur Prävention der Beatmungspneumonie

Internationale Leitlinien empfehlen eine Tracheotomie bei beatmeten Patienten auf den Intensivstationen spätestens nach drei Wochen einer endotrachealen Intubation. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass frühe Tracheotomien (teilweise schon nach zwei bis vier Tagen) zu einer verminderten Letalität und einer reduzierten Pneumonierate führten. Diese Befunde sind allerdings umstritten, so dass in einer aktuellen Studie aus Italien erneut der Frage nachgegangen wurde, ob eine Tracheotomie innerhalb von sechs bis acht Tagen nach einer endotrachealen Intubation zu einer reduzierten Beatmungspneumonierate führen würde im Vergleich zu einer Tracheotomie nach 13 bis 15 Tagen.

Vom Juni 2004 bis Juni 2008 wurden prospektiv in 12 italienischen Intensivstationen 600 Patienten in die Studie aufgenommen, von denen 419 randomisiert werden konnten. 145 Patienten erhielten eine frühe Tracheotomie auf der Basis des Studienprotokolls, 119 Patienten eine späte Tracheotomie nach im Mittel 14 Tagen. Beide Patientengruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer Krankheitscharakteristik, das mittlere Lebensalter in beiden Gruppen betrug 61 Jahre und der SAPS II Score betrug im Mittel 51 bzw. 50. Der primäre Endpunkt der Studie war die Inzidenz einer Beatmungspneumonie. Diese wurde bei 30 Patienten in der Gruppe mit früher Tracheotomie (14%) beobachtet und bei 44 Patienten in der Gruppe mit später Tracheotomie (21%); dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,07 statistisch nicht signifikant. Die Anzahl der Tage ohne Beatmung und ohne intensivme-

dizinische Behandlung sowie auch die Häufigkeit eines erfolgreichen Weanings vom Beatmungsgerät waren signifikant günstiger bei den Patienten in der Gruppe mit früher Tracheotomie. Die Überlebensraten zum Tag 28 des Krankenhausaufenthaltes waren mit 74% in der Gruppe mit früher Tracheotomie nicht unterschiedlich zu den 68% in der Vergleichsgruppe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die frühe Tracheotomie von beatmeten Patienten nach sechs bis acht Tagen einer endotrachealen Intubation resultierte nicht in einer signifikanten Verminderung von Beatmungspneumonien im Vergleich zur späten Tracheotomie nach 13 bis 15 Tagen. Zwar wurden signifikant weniger Tage mit intensivmedizinischer Behandlung und Tage mit Beatmung bei den Patienten mit früher Tracheotomie registriert, jedoch ergaben sich bei den sekundären Studienparametern wie Letalität nach 28 Tagen und auch nach einem Jahr keine signifikanten Unterschiede. Auf der Basis ihrer Daten empfehlen die Autoren die Tracheotomie bei beatmeten Patienten nicht früher als nach 13 bis 15 Tagen vorzunehmen.

TERRAGNI, P.P. et al.
JAMA 2010; 303: 1483 - 1489

Pneumonie

Kortikoide ohne Effekt bei hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie

Die ambulant erworbene Pneumonie ist eine der häufigsten Erkrankungen, die zur Krankenhauseinweisung führt. Trotz der Entwicklung und des Einsatzes von wirksamen Antibiotika ist in den letzten 20 Jahren kein wesentlicher Fortschritt bezüglich der Letalitätszahlen bei dieser Infektion erreicht worden. Zusätzliche additive Therapeutika, wie z.B. Kortikosteroide, könnten die lokale und systemische inflammatorische Reaktion positiv beeinflussen; diese Substanzen wurden daher immer wieder als sinnvolle zusätzliche Behandlungsprinzipien diskutiert. In einer prospektiven randomisierten Doppelblindstudie in den Niederlanden wurde diese Frage erneut aufgegriffen. Insgesamt 213 Patienten mit einer nach klinischen und radiologischen Kriterien gesicherten Pneumonie erhielten neben der üblichen antibiotischen Therapie 40 mg Prednisolon (diverse Handelsnamen) täglich über sieben Tage oder ein Placebo. Der primäre Endpunkt der Studie war der klinische Erfolg zum Tag 7 der Studie. Als Schweregradkriterien dienten der CURB-65 sowie der Pneumonia Severity Index (PSI/Fine-score). 93

der 213 Patienten (43,7%) befanden sich in dem PSI der Klasse IV bis V. Ein klinischer Therapieerfolg zum Tag 7 wurde bei 80,8% der Patienten unter Prednisolon und bei 85,3% in der Placebogruppe dokumentiert, die entsprechenden Zahlen für den klinischen Erfolg zum Tag 30 lagen bei 66,3% in der Kortisongruppe und bei 77,1% in der Placebogruppe. Patienten in der Prednisolon-Gruppe wiesen eine schnellere Entfieberung und auch einen schnelleren Abfall des CRP-Wertes auf im Vergleich zur Placebogruppe. Unterschiede bestanden nicht in der antibiotischen Behandlung, die vorwiegend aus Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.) oder Moxifloxacin (AVALOX) bestand; dominierende Erreger in beiden Gruppen waren Pneumokokken mit 40,4% in der Prednisolon-Gruppe und 33% in der Placebogruppe gefolgt von Mycoplasma pneumoniae mit 6,7% in der Prednisolon-Gruppe und 6,4% in der Placebogruppe. Eine Subanalyse der Patienten mit schwerer Pneumonie erbrachte keine Unterschiede im klinischen Ergebnis. Ein spätes Therapieversagen (mehr als 72 Stunden nach der Einweisung) wurde häufiger beobachtet in der Prednisolon-Gruppe (19,2%) im Vergleich zu der Placebogruppe (6,4%). Gleichfalls entwickelten mehr Patienten in der Prednisolon-Gruppe (5,8%) einen Pleuraerguss bzw. -empyem im Vergleich zu nur einem Patienten in der Placebogruppe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine tägliche Gabe von 40 mg Prednisolon (diverse Handelsnamen) über eine Woche bei hospitalisierten Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie hatte keinen Einfluss auf die klinische Erfolgsrate und auch nicht auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes mit zehn Tagen in beiden Gruppen. Da in der Prednisolon-Gruppe auch eine höhere Rate an späten therapeutischen Misserfolgen beobachtet wurde, empfehlen die Autoren auf den Einsatz von Prednisolon bei der ambulant erworbenen Pneumonie zu verzichten.

SNIJDERS, D. et al.
Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 975 - 982

Resistenz

Erstmals Makrolid-resistente Mycoplasma pneumoniae in Deutschland

Mycoplasma pneumoniae ist einer der führenden Erreger von Infektionen der oberen und unteren Atemwege insbesondere im ambulanten Bereich. In den asiatischen Ländern, Japan und China, sind in den letzten Jahren signifikante Resistenzanstiege von M. pneumoniae-Stämmen gegenüber Ma-

krolidantibiotika berichtet worden. In Japan lagen diese Resistenzraten im Jahre 2006 bei 30% und in China wurden in zwei Publikationen 83% und 92% im Jahre 2009 mitgeteilt. In dem Dresdner Referenzzentrum für Mycoplasmen wurden insgesamt 266 M. pneumoniae-Stämme aus den Jahren 1991 bis 2009 zumeist von erwachsenen Patienten mit gesicherter Pneumonie analysiert. Da die Resistenz gegenüber Makroliden auf einer Punktmutation in der Domäne V des 23S rRNA-Gens beruht, wurde mittels PCR-Methoden und Sequenzierung dieses Gens die Häufigkeit der Resistenz untersucht. 1,2% der M. pneumoniae-Stämme aus den respiratorischen Medien erwiesen sich als resistent und 3% der Isolate aus anderen Bereichen. Die minimalen Hemmkonzentrationen gegenüber Erythromycin (ERYCIN u.a.) bei diesen resistenten Isolaten lagen zwischen 100 und mehr als 200 mg/l, während sensible Keime MHK-Werte zwischen 0,006 und 0,012 mg/l aufwiesen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Zwar ist die Anzahl der resistenten M. pneumoniae-Stämme mit Resistenz gegenüber Makroliden mit 1,2% bzw. 3% noch sehr niedrig, dennoch muss eine fortlaufende Kontrolle dieser Resistenzproblematik erfolgen. Die Real-Time PCR-basierte Untersuchungsmethode hat sich dabei als zuverlässig und aussagekräftig erwiesen.

DUMKE, R. et al.
Clin Microbiol Infect 2010; 16: 613 - 616

Resistenz gegen Ciprofloxacin – welche Rolle spielt der Preis?

Mit zunehmendem Gebrauch eines Antibiotikums kann im Allgemeinen eine Zunahme resistenter Erreger beobachtet werden. Die nicht rational begründete Verordnung von antibakteriell wirksamen Arzneimitteln leistet der Resistenzentwicklung Vorschub wie einige Untersuchungen in verschiedenen Ländern zeigen konnten. Die Gründe für einen übermäßigen Antibiotikagebrauch sind vielfältig: oft verlangt der Patient ein Antibiotikum und der behandelnde Arzt verschreibt ein Medikament, weil die Zeit fehlt, den Patienten entsprechend aufzuklären. In anderen Fällen fehlen dem Verordner die notwendigen Informationen für einen gezielten, sinnvollen Einsatz der Präparate. Eine verbesserte Überwachung eines möglichen Antibiotikamissbrauchs findet in Dänemark seit 1995 statt. Die Resistenzlage ist in diesem Land meist günstiger als in anderen europäischen Ländern. Die Resistenzrate von Escherichia coli gegen Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) lag zum Beispiel 1995 unter 1%, zwischen 2002 und 2005 konnte jedoch ein signifikanter Anstieg auf 3,8% beobachtet werden. Dies fällt interessanter-

weise mit dem Ablauf des Patentschutzes für Ciprofloxacin zusammen. Bei der Einführung des Fluorchinolons im Jahr 1988 gab es drei Handelspräparate mit diesem Wirkstoff, innerhalb kurzer Zeit nach dem Ablauf des Patents stieg die Anzahl auf zehn und der Preis fiel auf weniger als die Hälfte. Der Verbrauch des Arzneimittels stieg um 154% – wahrscheinlich ein wesentlicher Grund für die Zunahme der Resistenz.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Trotz einiger Limitierungen der Studie werden von den Autoren die Zusammenhänge zwischen fallenden Preisen nach Einführung der generischen Präparate von Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), dem zunehmenden Verbrauch und der Ausbreitung resistenter Stämme als gegeben angesehen. Andere, ähnlich angelegte Studien konnten analoge Zusammenhänge in anderen Ländern zeigen. Trotz günstiger Preise sollten Antiinfektiva wie Ciprofloxacin, die nicht primär für die ambulante Therapie unkomplizierter Infektionen empfohlen werden, zurückhaltend eingesetzt werden.

JENSEN, U.S. et al.
J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1286 - 1291

Enterokokken-Infektionen

Daptomycin bei Enterokokken-Infektionen

Enterokokken, insbesondere E. faecalis und E. faecium gehören mit zu den führenden Erregern von nosokomialen Infektionen. Viele dieser Enterokokken haben in den letzten Jahren gegen sonst wirksame Antibiotika wie Ampicillin (zahlreiche Präparate) oder Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) Resistenzen entwickelt. Daptomycin (CUBICIN) ist ein zyklisches Lipopeptid-Antibiotikum mit einer schnellen bakteriziden Aktivität gegen ein breites Spektrum von grampositiven Bakterien. Mehrere mikrobiologische Studien haben die Aktivität von Daptomycin gegen klinisch isolierte Enterokokken in den letzten Jahren untersucht. In den USA erwiesen sich 99,9% von 4.496 E. faecalis-Stämmen und über 99,5% von 2.875 E. faecium-Isolaten in den Jahren 2002 bis 2008 als sensibel gegenüber Daptomycin mit MHK₉₀-Werten zwischen 1 und 4 mg/l. Eine europäische Studie zwischen 2005 und 2007 mit 3.385 Stämmen erbrachte eine Daptomycin-Empfindlichkeitsrate von 100% mit MHK₉₀-Werten zwischen 1 und 2 mg/l. Auch andere Enterokokken-Spezies wie E. durans, E. avium, E. casseliflavus, E. gallinarum und E. raffinosus sind sensibel

gegenüber Daptomycin. Von besonderem Interesse ist die Wirksamkeit von Daptomycin gegenüber Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). In einer kürzlich veröffentlichten Studie aus den USA mit Einschluss von 50 Krankenhäusern erwiesen sich 28% der Enterokokken als resistent gegenüber Vancomycin. Nur noch 20,2% der *E. faecium*-Isolate waren in den USA empfindlich gegenüber Vancomycin. Bei derartigen *E. faecium*-Stämmen stieg die Vancomycin-Resistenzrate in Europa von 17,9% im Jahre 2005 auf 26,3% im Jahr 2007. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die Mehrzahl der Enterokokken mit Vancomycin-Resistenz empfindlich ist gegenüber Daptomycin. Bei VRE-Stämmen lagen die Daptomycin-MHK-Werte zwischen 1 und 4 mg/l. Bei Isolaten mit den drei Phänotypen VanA, VanB und VanC erwies sich Daptomycin ebenfalls als aktiv. Vancomycin-resistente *E. faecium* aus Blutkulturen waren zu 99,3% empfindlich gegen Daptomycin, 98,5% gegenüber Linezolid (ZYVOXID) und 73,1% gegenüber Quinupristin/Dalfopristin (SYNERCID).

Klinische Ergebnisse mit Daptomycin bei Enterokokkeninfektionen sind in Form von publizierten Fallberichten, Fallserien, Publikationen wie auch aus der „Cubicin-outcomes registry and experience (CORE)“ Datenbasis erhältlich. In der CORE-Datenbasis wurden 159 Patienten mit einer Enterokokken-Bakteriämie, darunter 120 Patienten mit *E. faecium* (91% Vancomycin-resistent) und 39 Patienten mit *E. faecalis* (23 Vancomycin-resistent) mit Daptomycin behandelt und in 87% konnte ein klinischer Erfolg erreicht werden. Dabei erwiesen sich die Erfolgsraten zwischen *E. faecium* mit 87% und *E. faecalis* mit 90% als nicht unterschiedlich. In einer kürzlich publizierten retrospektiven Analyse bei 30 Patienten mit einer Sepsis durch VRE wurden eine mikrobiologische Eradikationsrate von 80% und ein klinischer Erfolg in 59% registriert. Auch bei neutropenischen Patienten mit Bakteriämien mit VRE wurden günstige Ergebnisse einer Daptomycin-Therapie mitgeteilt, so konnten 10 von 14 Patienten mit einer VRE-Sepsis erfolgreich behandelt werden. 14 von 49 Patienten in der CORE-Datenbasis wiesen eine bakterielle Endokarditis durch Enterokokken auf. Zehn dieser Patienten (neun davon mit einer Linksherzendokarditis) konnten erfolgreich mit Daptomycin behandelt werden. Bei der Endokarditis wird Daptomycin zumeist in Kombination mit anderen wirksamen Antibiotika eingesetzt. Auch bei Infektions-Lokalisationen wie Haut und Hautweichteile sowie Knochen- und Gelenkinfektionen konnte eine begrenzte Anzahl von Patienten mit problematischen Enterokokkeninfektionen erfolgreich mit Daptomycin behandelt werden.

Daptomycin-resistente Enterokokken wurden bisher selten beschrieben. Allerdings sind auch Behandlungsmisserfolge beobachtet worden, wie z.B. fünf Fälle von Bakteriämien und zwei Fälle einer Endokarditis. Die Mehrzahl dieser Infektionen wurde durch VRE-Stämme ausgelöst.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Auf der Basis der internationalen Breakpoints von Daptomycin von ≤ 4 mg/l haben Studien gezeigt, dass diese Substanz gegenüber der großen Mehrzahl von klinischen Enterokokken-Isolaten wirksam ist. Daptomycin ist nicht kreuzresistent zu anderen antimikrobiellen Substanzen und ist insbesondere aktiv gegen die Mehrzahl der Isolate von VRE. Die bisherigen klinischen Daten deuten bei Enterokokken-Infektionen auf eine hohe therapeutische Effektivität hin, wobei allerdings auch höhere Dosierungen zwischen 8-12 mg/kg Körpergewicht in Zukunft möglich werden könnten.

CANTON, R. et al.
J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1126 - 1136

Interaktionen

Interaktion zwischen Calcium und Ceftriaxon

Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) ist ein Cephalosporin-Antibiotikum mit vorwiegend klinischem Einsatz z.B. bei der ambulant erworbenen Pneumonie. Im September 2007 veröffentlichte die FDA eine Warnung mit dem Hinweis, dass Ceftriaxon und Calcium-enthaltende Produkte nicht gleichzeitig bei einem Patienten verabreicht werden sollen, um Organschädigungen als Folge von Ceftriaxon-Calcium-Präzipitaten zu vermeiden. Diese Warnhinweise beruhen auf tödlichen Verläufen bei Neugeborenen, in deren Lungen und Nieren Ceftriaxon-Calcium-Präzipitate entdeckt worden waren. Allerdings wurde bei einer genauen Untersuchung dieser Todesfälle festgestellt, dass Ceftriaxon und Calcium-haltige Produkte simultan durch den gleichen intravenösen Zugang appliziert worden waren. Nach Analyse von zwei in-vitro-Studien modifizierte die FDA im April 2009 die zuvor erwähnten Warnhinweise in dem Sinne, dass bei Neugeborenen in einem Alter von mehr als 28 Tagen Ceftriaxon und Calcium-haltige Produkte sequentiell verabreicht werden können, wenn die Infusionskatheter zwischen den Infusionen mit einer Neutrallösung gespült werden. In dem vorliegenden Review wurde anhand einer Literaturübersicht geprüft, wie weit bei erwachsenen Patienten Interaktionen zwischen Ceftriaxon und Calcium eine Rolle

spielen. Als Vergleichssubstanz wurde Cefazidim (FORTUM u.a.) in die Studie aufgenommen. Die internationale Literatur der Jahre 1998 bis 2007 wurde analysiert und für die Interaktion von Ceftriaxon mit Calcium bei erwachsenen Patienten ergaben sich insgesamt 104 Berichte, in dem Vergleichsarm Cefazidim mit Calcium waren es 99 Mitteilungen. Eingestuft wurden für die Interaktion Ceftriaxon mit Calcium 7,7% als wahrscheinliche und 20,2% als mögliche embolische Vorgänge. Im Vergleichsarm entfielen 4% auf wahrscheinliche und 30,3% auf mögliche Embolien. Ein Todesfall unter der gemeinsamen Applikation von Ceftriaxon mit Calcium wurde als wahrscheinliche Unverträglichkeitsreaktion als Folge der Interaktion bewertet, ein eindeutiger Kausalzusammenhang konnte aber nicht bewiesen werden.

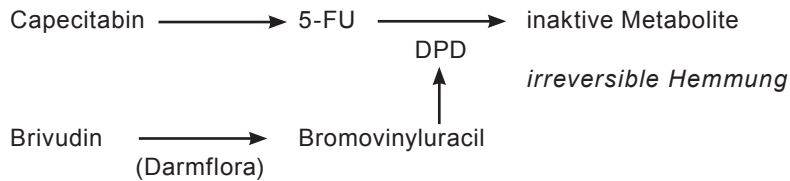
FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Analyse der möglichen Interaktionen zwischen Ceftriaxon (ROCEPHIN) und Calcium bei erwachsenen Patienten bestätigte die revidierten Empfehlungen der FDA vom Jahre 2009 in dem Sinne, dass ab einem Lebensalter von mehr als einem Monat bei sequentieller getrennter Applikation von Ceftriaxon und Calcium keine wesentlichen Interaktionsprobleme auftreten.

STEADMAN, E. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2010;
54: 1534 - 1540

Lebensbedrohliche Interaktion zwischen Brivudin und Capecitabin

Eine potenziell lebensbedrohliche Interaktion zwischen dem Virustatikum Sorivudin (nicht im Handel) und Fluorouracil (NEOFLUOR u.a.) oder anderen 5-Fluoropyrimidinen, ist seit langem bekannt. Das Arzneimittel war in Japan zur Behandlung des Herpes zoster 1993 eingeführt worden, im gleichen Jahr verstarben 18 onkologische Patienten, die gleichzeitig mit Sorivudin und verschiedenen Fluorouracil-Prodrugs behandelt worden waren. Sorivudin bindet kovalent an die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) und blockiert den Abbau des Zytostatikums. Dieser Effekt hält mehrere Wochen an. Brivudin (ZOSTEX) ist strukturell verwandt mit Sorivudin und eine Therapie mit diesem Wirkstoff beinhaltet ähnliche Risiken. Hersteller und Zulassungsbehörden warnen daher ausdrücklich vor der gleichzeitigen Anwendung dieser Präparate. Der folgende Text informiert zum Beispiel in der Fachinfo ZOSTEX:

ZOSTEX und 5-Fluorouracil, einschließlich topisch anzuwendender 5-FU-Zubereitungen, oder 5-FU-Prodrugs (z.B. Ca-

Metabolismus von Capecitabin und Brivudin

Capecitabin ist ein Prodrug von Fluorouracil (5-FU) und wird in vivo zu diesem Antimetaboliten umgewandelt. 5-FU wird durch das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) zu inaktiven Metaboliten abgebaut. Die Darmflora wandelt Brivudin in (E)-5-(2-Bromvinyl)-Uracil um, welches die DPD irreversibel hemmt. In der Folge kommt es zu anhaltend hohen Konzentrationen von 5-FU mit entsprechender Toxizität.

pecitabin, Floxuridin, Tegafur) oder Kombinationsarzneimittel mit diesen Wirkstoffen oder andere 5-Fluoropyrimidine (z.B. Flucytosin) dürfen nicht zusammen verabreicht werden. Weiterhin muss zwischen einer Behandlung mit Zostex und dem Beginn einer Therapie mit 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln ein zeitlicher Abstand von mindestens vier Wochen eingehalten werden. Als eine zusätzliche Vorsichtsmaßnahme sollte bei Patienten, die vor kurzem ZOSTEX® erhalten haben, die DPD-Enzymaktivität ermittelt werden, bevor die Behandlung mit einem 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimittel begonnen wird.

Onkologen aus Cadiz, Spanien, weisen in einem Fallbericht darauf hin, dass dieses Wissen über die bedeutsame Interaktion offensichtlich nicht weit genug verbreitet ist. Eine 66-jährige Patientin wurde wegen des Rezidivs eines Mammakarzinoms unter anderem mit Capecitabin (XELODA) behandelt. Nach mehreren Zyklen war die Dosis bereits auf zweimal 1000 mg für 14 Tage wegen mangelnder Verträglichkeit reduziert worden. Am 10. Tag dieses Zyklus erhielt die Patientin von ihrem Hausarzt zur Behandlung eines Zosters ein Rezept über ein Brivudin-haltiges Präparat, das in einer Dosis von 125 mg täglich genommen wurde. Nach einigen Tagen entwickelte sich eine Symptomatik, die mit einer Fluorouracil-Intoxikation erklärt werden kann (Thrombozytopenie, Leukopenie, ausgeprägte Mukozitis, Diarrhö etc.). Die Patientin musste stationär behandelt werden, der Zustand besserte sich nur langsam. Einige Monate später verstarb sie an den Folgen eines Tumorrezidivs.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Brivudin (ZOSTEX) ist ein gut wirksames Arzneimittel bei Herpes zoster. Die gleichzeitige Gabe von Fluorouracil-haltigen Arzneimitteln ist allerdings strikt kontraindiziert; ein Mindestabstand von vier Wochen muss bei der Behandlung mit Fluorouracil-haltigen Arzneimitteln eingehalten werden, da das Virustatikum den Abbau des Zytostatikums nachhaltig hemmt. Andere Virustatika, wie Valaciclovir (VALTRESX u. a.) oder Famciclovir

(FAMVIR) sollten bei onkologischen Patienten bevorzugt angewandt werden, weil diese Mittel nicht zu einer entsprechenden Interaktion führen.

BAENA-CANADA, J.M. et al.
Nat Rev Clin Oncol 2010; 7: 55 - 58

Daptomycin

Daptomycin Pharmakokinetik und CPK-Erhöhung

Daptomycin (CUBICIN) ist ein zyklisches Lipopeptid-Antibiotikum mit hoher antibakterieller Aktivität gegen grampositive Bakterien, insbesondere MRSA. Bei der Entwicklung der Substanz wurde gezeigt, dass die einmal tägliche Gabe dieses Antibiotikums die myopathischen Effekte mit Anstieg der Kreatininphosphokinase (CPK) deutlich verminderte. In der vorliegenden Analyse wurde versucht zu klären, welche pharmakokinetischen Daten im Rahmen der Daptomycin-Behandlung von *S. aureus*-Bakteriämien mit einer Dosis von 6 mg/kg Körpergewicht täglich mit einer Erhöhung der CPK assoziiert sind. Bei 108 Patienten aus einer Phase III-Studie wurden am fünften Tag der Therapie vor der morgendlichen Gabe und dann in unterschiedlichen Zeiträumen bis zur 12. Stunde nach Infusionsende Blutproben zur Bestimmung der Daptomycin-Konzentrationen gewonnen. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 52 Jahre, das mittlere Körpergewicht 82 kg und die Ausgangskreatininclearance lag im Mittel bei 97 ml pro Minute. Sechs der 108 Patienten (5,56 %) wiesen eine Erhöhung der CPK auf. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Daptomycin-Konzentration und der Fläche unterhalb der Plasmakonzentrationszeitkurve (AUC) mit erhöhten CPK-Konzentrationen. Die kritische minimale Konzentration lag bei $\geq 24,3$ mg/l, die signifikant assoziiert war mit einer CPK-Erhöhung. Fünf der sechs Patienten mit einem erhöhten Talspiegel von über 24,3 mg/l entwickelten eine CPK-Erhöhung innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen, ein Patient erst zum

Tag 20 der Therapie. Als Risikofaktoren bei den sechs Patienten wurden deutliches Übergewicht und bei einem Patienten eine gleichzeitige Behandlung mit Simvastatin (diverse Handelsnamen) registriert. Drei der sechs Patienten führten die Behandlung planmäßig durch, bei den übrigen drei Patienten führte die CPK-Erhöhung zum Abbruch der Therapie.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine CPK-Erhöhung unter der Therapie mit Daptomycin (CUBICIN) ist auch bei der höheren Tagesdosis von 6 mg/kg täglich relativ selten (5,6 %). Die minimale Daptomycin-Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls nach 24 Stunden, gemessen am Tag fünf der Behandlung, ist bei einer Konzentration über 24,3 mg/l als prognostisch wichtiger Parameter für eine CPK-Erhöhung zu bewerten.

BHAVNANI, S.M. et al.
Clin Infect Dis 2010; 50: 1568 - 1574

Intraperitoneale Gabe von Daptomycin

Eine Peritonitis zählt zu den bedeutsamsten Komplikationen bei einer Peritonealdialyse. Die übliche Therapie besteht in der intraperitonealen Verabreichung von entsprechenden Antibiotika. Durch die Zunahme resistenter Methicillin- und Vancomycin-resistenter Staphylokokken ist die Behandlung mit Staphylokokken-Penicillinen oder Glycopeptiden problematisch geworden. Aufgrund seiner hohen antimikrobiellen Aktivität im grampositiven Bereich kommt Daptomycin (CUBICIN) als Alternative in Frage. Es liegen jedoch kaum Erfahrungen mit diesem Antibiotikum nach intraperitonealer Gabe vor. Insbesondere ist nicht klar, ob die Substanz ausreichend hohe Blutspiegel nach dieser ungewöhnlichen Applikationsweise erreicht.

Ärzte der Medizinischen Hochschule Hannover gingen dieser Fragestellung nach und publizierten den Fall einer 48-jährigen Dialysepatientin, die wegen einer Staphylokokken-Peritonitis mit Daptomycin behandelt wurde. Das Lipopeptid-Antibiotikum wurde in einer Dosis von 7 mg pro Kg Körpergewicht im Anschluss an eine Peritonealdialyse intraperitoneal verabreicht. Bereits 15 Minuten nach der Gabe wurden Spiegel im Plasma gemessen, die deutlich oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK₉₀) von Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) lagen. Nach 3,5 Stunden waren die Spiegel weiter angestiegen und verblieben auf diesem hohen Niveau auch 25 Stunden nach der Gabe. Die Therapie war wirksam und gut verträglich. Um eine Kumulation zu vermeiden, sollte Daptomycin alle 48

Stunden verabreicht werden. Dies entspricht den Hinweisen bei intravenöser Behandlung von Patienten mit Peritonealdialyse.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Prinzipiell kann Daptomycin (CUBICIN) intraperitoneal verabreicht werden, wenn eine Peritonitis vorliegt. Es werden hohe Blutspiegel erreicht. Unklar ist, ob dieser Applikationsweg auch bei anderen Indikationen in Ausnahmefällen in Frage kommt, etwa wenn kein venöser Zugang gelegt werden kann.

BAHTE, S.K. et al.
J Antimicrob Chemother 2010; 65:1312-1314

Grundlagen der Therapie

Wie nützlich sind Daten aus klinischen Infektionsstudien bei Therapieentscheidungen?

Der klinisch tätige Arzt benötigt zuverlässige Daten aus Studien, um sich im individuellen Fall für die Verordnung eines bestimmten Arzneimittels zu entscheiden. Die Evidenz-basierte Medizin spielt heute eine bedeutsame Rolle bei der Erstellung und Bewertung der verfügbaren Fakten, die als Grundlage für eine derartige Entscheidung dienen können. Als besonders valide Quelle für relevante Daten gelten randomisierte klinische Studien oder Metaanalysen mehrerer Untersuchungen. Allerdings muss kritisch hinterfragt werden, ob die Ergebnisse aus Studien im Einzelfall wirklich aussagekräftig sind, bzw. ob die „Studien-Patienten“ den „Alltags-Patienten“ entsprechen. Durch vorab definierte Ein- und Ausschlusskriterien wird versucht, die Studienpopulation möglichst homogen zu halten, was eine statistische Auswertung der Ergebnisse erleichtert. Es muss aber bezweifelt werden, ob bei einer strikten Definition dieser Kriterien für den Alltag relevante Ergebnisse erzielt werden. In einer Untersuchung zur Prävention von Beatmungs-assoziierten Pneumonien durch silberbeschichtete Endotrachealtuben wurden zum Beispiel 84% der zunächst in Betracht gezogenen Patienten ausgeschlossen.¹ Bemerkenswert ist auch eine Metaanalyse zur optimalen Therapiedauer bei Kindern mit akuter bakterieller Meningitis. In keiner der ausgewerteten Studien wurden tödliche Verläufe dieser allgemein als lebensbedrohlich bekannten Erkrankung mitgeteilt.²

Infektiologen aus Griechenland untersuchten daher die Ein- und Ausschlusskriterien in klinischen Studien und beschreiben in einer aktuellen Übersichtsarbeit die aufgedeckten Diskrepanzen.³ Sie analysierten

die Ausschlusskriterien von insgesamt 30 randomisierten klinischen Studien zu infektiologischen Erkrankungen, die zwischen 1992 bis 2009 publiziert wurden. Mehr als die Hälfte der Studien betraf Infektionen der Atemwege, darüber hinaus handelte es sich um die folgenden Indikationen: Haut- und Weichgewebsinfektionen, intraabdominelle und gynäkologische Infektionen, sowie zwei Studien zu Patienten mit Sepsis. Die kritische Beurteilung der Ein- und Ausschlusskriterien zeigte, dass bei den in Studien erfassten Patienten und den Patienten im klinischen Alltag erhebliche Unterschiede bestanden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ein- und Ausschlusskriterien von ran-

domisierten klinischen Studien zu infektiologischen Indikationen wurden einer kritischen Bewertung unterzogen. Dabei zeigte sich, dass durch die strenge Auswahl erhebliche Unterschiede zwischen den in Studien dokumentierten Patienten und den Patienten im klinischen Alltag generiert werden. Die Anwendung der Studienergebnisse sollte im Einzelfall mit Vorsicht erfolgen.

1. KOLLEF, M.H. et al.
JAMA 2008; 300: 805 - 813
2. KARAGEORGOPOULOS, D.E. et al.
Arch Dis Child 2009; 94: 607 - 614
3. FALAGAS, M. E. et al.
Int J Antimicrob Agents 2010; 36; 1 - 13

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