

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Juli/August 2011 - 32. Jahrg.

## Übersicht

### Therapie von MRSA-Infektionen

Basierend auf den Daten des Robert Koch-Instituts muss in Deutschland von 30-35.000 Infektionen durch Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) ausgegangen werden. Die Daten des Deutschen KISS-Überwachungssystems deuten darauf hin, dass in den letzten Jahren weitgehend konstant ein Drittel sämtlicher Staphylokokken-Infektionen auf deutschen Intensivstationen durch MRSA verursacht wurden. Derartige Infektionen bedeuten daher auch wegen der zumeist notwendigen Isolierung eine erhebliche Belastung für das Gesundheitssystem. MRSA sind insbesondere bei folgenden Infektionen beteiligt: Komplizierte Haut- und Hautweichteilinfektionen, Pneumonien, Sepsis, infektiöse Endokarditis, Knochen- und Gelenkinfektionen sowie Meningitis. Während in Europa und Deutschland MRSA-Infektionen vorwiegend im Krankenhaus entstehen, gleicht sich in Ländern wie den USA oder auch in einigen asiatischen Ländern die Anzahl der ambulant und die der nosokomial erworbenen Infektionen an.

### Verfügbare Substanzen

**Vancomycin** (VANCOMYCIN u.a.) ist zur Zeit noch die Basissubstanz zur parenteralen Therapie von MRSA-Infektionen. Allerdings wird der Einsatz dieses Antibiotikums zunehmend kritisch gesehen, da Vancomycin nur eine langsame bakterizide Aktivität aufweist, ein Anstieg von resistenten Stämmen zu registrieren ist und bei minimalen Hemmkonzentrationen von 1,5 mg/l und mehr mit vermehrten therapeutischen Misserfolgen zu rechnen ist.<sup>1,2</sup>

**Linezolid** (ZYVOXID) ist ein Oxazolidinonderivat und zugelassen zur Behandlung von ambulant erworbenen und nosokomialen Pneumonien sowie auch für die Behandlung von komplizierten Haut- und Hautweichteilinfektionen. Die Substanz ist sowohl für die parenterale wie auch für die orale Therapie verfügbar und ist daher auch für eine längere Behandlungsdauer bei der

## Inhalt

# 4/2011

### Übersicht

– Therapie von MRSA-Infektionen Seite 31-34

### Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (46)

– Enteropathogene Escherichia coli Seite 33

### Bakterielle Arthritis

– Therapeutische Ergebnisse über zehn Jahre Seite 34  
– Management der periprothetischen Ellbogengelenkinfektion Seite 34-35

### Pneumonie

– Dexamethason sinnvoll bei hospitalisierten Patienten Seite 35  
– Ungünstige Langzeitprognose bei diesen Patienten Seite 35-36

### Bakterielle Meningitis

– Ceftriaxontherapie – wie lange? Seite 36

### Daptomycin

– Klinische Daten fünf Jahre nach der Zulassung Seite 36-37  
– Dosierung bei Hämodialyse optimieren Seite 37  
– Pharmakokinetik bei koronarer Bypass-Operation Seite 37

### Voriconazol

– Pharmakokinetik bei starker Adipositas Seite 37-38  
– Ausreichende Gewebekonzentrationen? Seite 38

### Resistenz

– Fluorchinolon-Resistenz bei Pneumokokken niedrig Seite 38  
– Carbapenemase-produzierende Bakterien nehmen zu Seite 39  
– Polyrresistenz-Gen (NDM-2) erstmals in Deutschland Seite 39

### HIV-Therapie

– HAART – wann beginnen? Seite 39-40

### Interaktionen

– Vincristin und Azole Seite 40

Osteomyelitis und Endokarditis eingesetzt worden.

**Daptomycin** (CUBICIN) ist ein zyklisches Lipopeptid und ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung von komplizierten Haut- und Hautweichteilinfektionen sowie der Rechtsherzendokarditis. Die Substanz ist nur zur intravenösen Therapie verfügbar

und sollte nicht bei pulmonalen Infektionen eingesetzt werden, da sie durch Surfactant inaktiviert wird.

**Tigecyclin** (TYGACIL) ist ein Derivat aus der Glycylcyclin-Gruppe und weist ein breites antibakterielles Spektrum mit Erfassung von MRSA sowie anderen grampositiven und gramnegativen Erregern auf. Zur

Zeit ist das Antibiotikum in Deutschland für die Behandlung von komplizierten Haut- und Hautweichteilinfektionen sowie intraabdominellen Infektionen zugelassen. Neuere Glykopeptidantibiotika, wie Dalbavancin, Oritavancin und Telavancin sind in Europa noch nicht verfügbar. Telavancin wurde kürzlich in den USA zur Behandlung der Haut- und Hautweichteilinfektionen zugelassen, nachdem sich die Substanz in einer Vergleichsstudie als insgesamt mindestens gleichwertig und bei MRSA-Infektionen als überlegen gegenüber Vancomycin erwiesen hatte.<sup>3,4</sup>

### Einzelne Indikationen

Aktuelle Leitlinien zur Therapie von unterschiedlichen MRSA-Infektionen liegen aus den USA und aus Großbritannien vor, die als Orientierung genutzt werden können.<sup>2,5</sup> Bei **komplizierten Haut- und Hautweichteilinfektionen**, verursacht durch MRSA wird neben einem chirurgischen Debridement alternativ intravenös Vancomycin oder Linezolid zweimal 600 mg täglich oral/i.v. oder Daptomycin intravenös in einer Dosis von 4 mg/kg Körpergewicht einmal täglich empfohlen. Bei Patienten mit ambulant erworbener Infektion kann durchaus noch Clindamycin (SOBELIN u.a.) wirksam sein, hier wird eine Dosis von 600 mg i.v. oder oral dreimal täglich vorgeschlagen. Linezolid hat sich in mehreren Studien als gleichwertig bis überlegen gegenüber Vergleichssubstanzen wie Vancomycin herausgestellt, wobei insbesondere günstigere bakteriologische Eradikationsraten von MRSA und kürzere Krankenhausaufenthalte beschrieben wurden.<sup>6,7</sup>

Auch eine Behandlung mit Daptomycin führte zu signifikant besseren klinischen Erfolgsraten im Vergleich zu Vancomycin. Die Behandlung war in 90 % versus 70 % am Tag drei erfolgreich und in 98 % versus 81 % am Tag fünf im Vergleich zu Vancomycin.<sup>8</sup>

**Ambulant erworbene Pneumonien** durch MRSA sind in Deutschland sehr selten. In den USA hingegen sind zahlreiche Erkrankungen beschrieben worden, insbesondere als Komplikationen einer vorangegangenen Influenza-Infektion. Als Therapie wird in den Leitlinien Vancomycin oder Linezolid primär empfohlen, Clindamycin nur bei Sensitivität des nachgewiesenen Keimes. Bei der **nosokomialen MRSA-Pneumonie**, häufig auch auftretend als beatmungsassoziierte Pneumonie, sind mehrere Studien mit Vancomycin im Vergleich zu Linezolid durchgeführt worden. Eine 2008 publizierte Studie zeigte, dass Patienten unter einer Behandlung mit Linezolid eine günstigere Überlebensprognose aufwiesen (86,7 % versus 70 %); die Linezolid-behandelten Patienten hatten auch

kürzere Krankenhausaufenthalte (18,8 versus 20,1 Tage), kürzere Aufenthalte auf der Intensivstation (12,2 versus 16,2 Tage) und auch weniger Tage mit mechanischer Beatmung (11,1 versus 15,5) – allerdings waren diese Unterschiede nicht statistisch signifikant.<sup>9</sup> In einer aktuellen randomisierten Phase IV-Studie zwischen Linezolid und Vancomycin bei gesicherten MRSA-Pneumonien ergaben sich erstmals signifikante Unterschiede hinsichtlich der klinischen Erfolgsrate mit 57,6 % in der Linezolid-Gruppe zu 46,6 % in der Vancomycin-Gruppe. Die mikrobiologischen Ergebnisse und auch die Verträglichkeit sowie Letalität zum Tag 30 unterschieden sich nicht zwischen den beiden Behandlungsgruppen.<sup>10</sup>

Linezolid scheint auch bei speziellen PVL-produzierenden MRSA von Vorteil zu sein, da diese Substanz die Toxinsynthese der Bakterien reduziert. Die Dauer der Pneumoniebehandlung richtet sich nach der Schwere und den Komplikationen der Erkrankung und wird mit 8 bis 21 Tagen empfohlen. Bei **unkomplizierten Bakteriämien** (definiert durch das Vorliegen von positiven Blutkulturen bei Ausschluss einer Endokarditis sowie negativen Blutkulturen zwei bis vier Tage nach Beginn der Therapie, Entfieberung innerhalb von 72 Stunden nach Therapieeinleitung und fehlendem Hinweis auf metastatische Absiedlungen) wird Vancomycin oder Daptomycin in einer Dosis von 6 mg/kg einmal täglich über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen empfohlen. Bei komplizierten Bakteriämien (Patienten mit positiven MRSA-Blutkulturen, die nicht die Kriterien der unkomplizierten Bakteriämie erfüllen) werden die selben Substanzen mit einer Therapiedauer von vier bis sechs Wochen empfohlen; einige Experten raten auch zu einer höheren Dosierung von Daptomycin mit 8 bis 10 mg/kg einmal täglich.

Für Erwachsene mit einer **bakteriellen Endokarditis** an Naturklappen wird Vancomycin (übliche bis hohe Dosis) oder Daptomycin mindestens in einer Dosis von 6 mg/kg einmal täglich intravenös über sechs Wochen empfohlen. Auch hier raten einige Experten zu einer höheren Dosierung von Daptomycin mit 8 bis 10 mg/kg täglich. Eine zusätzliche Gabe von Gentamicin (REFOBACIN u.a.) zu Vancomycin oder auch eine Kombination von Rifampicin (RIFA u.a.) mit Vancomycin wird bei nativen Klappenendokarditiden nicht empfohlen. Bei echokardiographischem Nachweis von großen Vegetationen mit einem Durchmesser von mehr als 10 mm, bei Manifestation von Embolien innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen sowie Auftreten einer schweren Klappeninsuffizienz, Perforation, Dehiszenz oder anderen Komplikationen einschließlich persistierendem Fieber oder

Bakteriämien wird ein sofortiger chirurgischer Klappenersatz für erforderlich gehalten.

Bei einer **bakteriellen Endokarditis an einer Klappenprothese** lautet die Empfehlung Vancomycin plus Rifampicin (300 mg oral/i.v. dreimal täglich) über mindestens sechs Wochen plus Gentamicin in einer Dosis von 1 mg/kg i.v. dreimal täglich über zwei Wochen. Auch hier wird eine frühe Prüfung hinsichtlich eines operativen Klappenersatzeingriffes nachdrücklich empfohlen. Für die Therapie der **Osteomyelitis** durch MRSA stehen parenteral Vancomycin und Daptomycin, letzteres in einer Dosis von 6 mg/kg einmal täglich zur Verfügung. Alternativen mit der Möglichkeit von der parenteralen auf die orale Applikation zu wechseln sind Cotrimoxazol (4 mg/kg Trimethoprimanteil pro Dosis) zweimal täglich, Linezolid 600 mg zweimal täglich und Clindamycin soweit der Erreger empfindlich ist dreimal täglich 600 mg. Einige Infektiologen empfehlen grundsätzlich die Kombination der zuvor genannten Einzelsubstanzen mit Rifampicin einmal 600 mg täglich oder 300 bis 450 mg zweimal täglich. Die optimale Therapiedauer einer MRSA-Osteomyelitis ist nicht bekannt, sie sollte aber mindestens über acht Wochen erfolgen.

Für die **septische Arthritis** gelten nach der Drainage oder dem Debridement des Gelenkes prinzipiell die gleichen Empfehlungen bezüglich der Antibiotikaauswahl wie bei der Osteomyelitis. Die Therapiedauer der Arthritis sollte drei bis vier Wochen umfassen.

Für die **MRSA-Meningitis** wird Vancomycin über zwei Wochen empfohlen, zumeist in Kombination mit Rifampicin in einer 1 x 600 mg täglichen Dosis oder 2 x täglich 300 bis 450 mg. Alternativen sind Linezolid 600 mg oral oder i.v. zweimal täglich oder Cotrimoxazol (5 mg Trimethoprim/kg i.v.) alle 8 bis 12 Stunden. Bei einer ZNS-Shuntinfektion sollte dieser entfernt werden und mit einer Neuimplantation solange gewartet werden, bis die Liquorkulturen wiederholt negativ sind.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Erfreulicherweise stehen heute neben der Standardtherapie mit Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) bei unterschiedlichen MRSA-Infektionen mindestens ein bis zwei neuere Antibiotika als Alternative zur Verfügung. Eine Vancomycintherapie sollte heute bei bedrohlichen Infektionen immer mit Kenntnis des minimalen Hemmwertes und mittels therapeutischem Monitoring erfolgen, was die Therapie erschwert. Daptomycin (CUBICIN) ist als bakterizid wirkendes Antibiotikum ohne nephrotoxisches Potenzial bei der Sepsis und der Endokarditis dem

## Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (46)

### Escherichia coli – enteropathogene Varianten

*E. coli* (Familie *Enterobacteriaceae*) ist der häufigste fakultativ anaerobe Keim der Intestinalflora, daher auch die alte Bezeichnung *Bacterium coli commune*. Bekanntermaßen zählt *E. coli* bei einem Nachweis außerhalb des Darms zu den wichtigsten bakteriellen Erregern. Theodor E. Escherich beschäftigte sich schon im Jahre 1885 mit dem Zusammenhang zwischen akuter Enteritis bei Säuglingen und *E. coli*. Inzwischen sind zahlreiche enteropathogene Varianten von *E. coli* beschrieben: enteropathogene *E. coli* (EPEC), enteroinvasive *E. coli* (EIEC), enterotoxigene *E. coli* (ETEC, Bildung von zwei unterschiedlichen Toxinen hitzestabil: LT bzw. ST), enteroaggregative *E. coli* (EAggEC), diffus adhärenzierende *E. coli* (DAEC), adhärenz-invasive *E. coli* (AIEC, möglicher Zusammenhang mit Morbus Crohn)<sup>1</sup> sowie enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC).

**EHEC: Epidemiologie, Pathogenese, Krankheitsbild:** Im Allgemeinen handelt es sich bei EHEC-Infektionen um eine Zoonose, mit Reservoir und Erkrankung in neugeborenen Kälbern oder als Teil der normalen Darmflora bei erwachsenen Rindern. Eine Übertragung der Erreger vom Tier auf den Menschen kann direkt oder indirekt über Nahrungsmittel wie Fleisch, Milch bzw. Milchprodukte, Früchte oder Gemüse, Wasser und andere Quellen in der Umwelt<sup>2</sup> erfolgen, eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung scheint möglich. EHEC-Stämme überleben in der Umwelt, auch in saurem Milieu, gut.

EHEC-Stämme lagern sich im Kolon,<sup>3</sup> vermittelt über das so genannte Intimin (*eaeA*-Gen), an die Enterozyten an, mit Zerstörung der Mikrovilli und einer Akkumulation von polymerisiertem Aktin. Über ein Typ III Protein-Sekretionssystem gelangen Virulenzfaktoren in das Zytoplasma der eukaryonten Zellen, was zu einer Störung der Signaltransduktion führt. Einer der wichtigsten Virulenzfaktoren ist die Bildung von Shiga-toxin 1 und/oder 2 (*stx1* bzw. *stx2*, auch als Verotoxine bezeichnet), von denen jeweils Subtypen existieren. Es handelt sich um typische binäre A/B-Toxine mit zytotoxischen Effekten, der Wirtsrezeptor ist ein Glycosphingolipid (Gb3). Die Produktion von *stx2* scheint häufiger zu einem hämolytisch-urämisches Syndrom zu führen (HUS).<sup>4</sup> Die *stx*-Gene finden sich auf dem Genom spezieller Bakteriophagen. In einer jüngst publizierten Studie zur Epidemiologie von *stx*-Bakteriophagen in Spanien konnten in 34 von 68 Proben (Fleisch und Salat) infektiöse Phagen detektiert werden.<sup>5</sup>

Die Inkubationszeit der Infektion beträgt wenige Tage, das Intervall zwischen dem Beginn einer Diarrhö (weitere Symptome sind Erbrechen, Kopfschmerz, Temperaturerhöhung, abdominale Krämpfe) und der Entwicklung eines HUS etwa sechs bis sieben Tage. Betroffen sind besonders Kinder unter fünf Jahre sowie ältere Personen. Etwa 10% der Kinder entwickeln eine Gastroenteritis bzw. hämorrhagische Colitis, von diesen wiederum zu 15% systemische Komplikationen wie HUS (Nierenversagen – Kreatinin >1mg/dL bei Kindern bis 15 Jahre, >2mg/dL bei Erwachsenen; Anämie; Thrombozytopenie <150.000/µl) teilweise mit Beteiligung des zentralen Nervensystems bis hin zu einem Koma. Insgesamt handelt es sich um eine Toxininfektion mit Lokalisierung der Erreger im Darm und einer Fernwirkung der Shiga-Toxine insbesondere an mikro- (*stx2*) und makrovaskulären (*stx1*) Endothelzellen mit nachfolgenden Mikrothromben.<sup>6</sup>

**EAggEC (EAEC):** *E. coli*-Stämme mit entsprechenden Virulenzgenen verursachen besonders in Asien persistierende wässrige Durchfälle. Es scheint auch ein Zusammenhang zwischen dem Nachweis von EAggEC und chronisch inflammatorischen Erkrankungen des Darmes zu existieren.<sup>7</sup>

**Serogruppen und Virulenzgene:** Unter den EHEC-Stämmen ist die Serovar O157:H7 zwar die bekannteste, andere Serogruppen (z.B. O26, O111) als Toxinbildner nahmen in den vergangenen Jahren aber an Bedeutung zu. Ganz allgemein werden *E. coli*-Stämme mit *stx*-Bildung auch als STEC bezeichnet. Nach dem RKI-Ratgeber für Ärzte werden STEC-Stämme wiederum als EHEC bezeichnet, wenn diese schwere Erkrankungen wie z.B. HUS hervorrufen können.<sup>8</sup> *E. coli*-Stämme beispielsweise der Serogruppen O26 oder O111 können aber auch zu den EPEC-Erregern gezählt werden. Grund hierfür ist der Besitz eines spezifischen Plasmids (EAF-Plasmid), welches einen Adhärenzfaktor kodiert, bei fehlendem *stx*-Gen.<sup>9</sup> Die Serogruppe O111 wiederum kann auch als EAggEC Krankheiten verursachen. Tatsächlich ist es nicht so, dass sich einzelne *E. coli*-Serogruppen bestimmten Krankheitsbildern oder Pathomechanismen zuordnen lassen! Der Grund hierfür ist die Kodierung unterschiedlicher Virulenzfaktoren auf mobilen genetischen Elementen wie z.B. Plasmiden oder auf einem Bakteriophagenom. Beim gegenwärtig grassierenden *E. coli*-Stamm wird dies besonders deutlich: Produktion von *stx2* (Bakteriophage) bei fehlendem *eaeA*-Gen (Intimin, typisch für EHEC-Stämme) jedoch vorhandenem EAggEC Virulenzplasmid und Bildung einer extended spectrum  $\beta$ -Laktamase (ESBL: CTX-M-15, Plasmid oder Transposon / Daten nach Angaben des RKI bzw. des Konsiliarlaboratorium für Hämolytisch-Urämisches Syndrom). Berücksichtigt man die in Europa zunehmende Inzidenz von ESBL-bildenden Keimen (bes. CTX-M-15) mit Besiedlung des Darms von Tier und Mensch sowie der hohen Nachweisfrequenz von *stx*-Phagen in Lebensmitteln und damit der Möglichkeit einer oralen Aufnahme, dann wird die Entstehung des gegenwärtigen Epidemiestammes im Bioreaktor Darm durchaus nachvollziehbar.

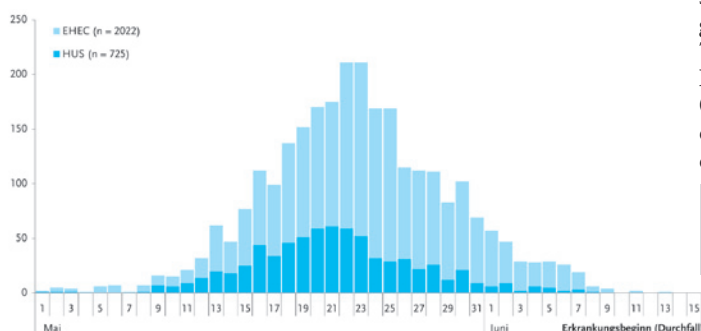
**Diagnostik:** Untersuchungsmaterial Stuhl; die Anzüchtung des Erregers erfolgt auf nicht-selektiven Medien und der Toxinnachweis aus abgeschwemmten Kolonien mittels ELISA bzw. Gennachweis mittels PCR.

**Therapie, Meldepflicht:** Von einer antibiotischen Therapie der Infektion durch STEC wird abgeraten: „Die Behandlung der Krankheitssymptome kann nur symptomatisch erfolgen. Eine antimikrobielle Therapie ist nicht angezeigt.“<sup>8</sup> Im Kern wird diese Meinung in einer Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie so bestätigt. Dies mag für einzelne Antibiotika sowie Zeitpunkt der Gabe zutreffend sein, ein einheitlicher Trend der Auswirkung einer antibiotischen Therapie scheint aber nicht zu existieren.<sup>10</sup> In älteren in-vitro-Arbeiten konnte beispielsweise gezeigt werden, dass bestimmte Aminoglykoside oder Tetrazykline zu einer Verminderung der *stx*-Toxinfreisetzung führen.<sup>11</sup> Bei anderen Toxininfektionen wie dem Streptokokken-toxic-shock-Syndrom ist es inzwischen Standard, zusätzlich ein Antibiotikum [hier Clindamycin (SOBELIN u.a.)] zu geben, welches neben einer Erregerisolation zu einer Suppression der Toxinproduktion führt. Es muss doch ein primäres Ziel der Therapie sein, die Toxinbildung schnellstmöglich zu minimieren und den im Kolon lokalisierten Erreger zu eliminieren. Obwohl Daten nicht vorhanden sind, scheint es plausibel, bei schwer erkrankten Patienten einen Therapieversuch mit Tigecyclin (TYGACIL) zu unternehmen. Diese Substanz erreicht hohe Konzentrationen im Darm über eine biliäre Ausscheidung, wirkt gegen ESBL-bildende *E. coli*-Stämme und besitzt die Eigenschaft, die Proteinsynthese und damit wahrscheinlich analog zu den Tetrazyklinen die Toxinproduktion zu hemmen.

Bei den Meldungen wird zwischen einer EHEC (STEC)-Erkrankung (ohne HUS; Meldepflicht nach §7 IfSG für den Nachweis von *stx*) und einem enteropathischen HUS (§6) unabhängig vom Erreger unterschieden.

Übermittelte EHEC- und HUS-Fälle

Quelle: Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin 24/2011



Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt ([www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de); Rubrik: „Wichtige Erreger in Klinik und Praxis“).



**Vancomycin überlegen, die Behandlung mit Linezolid (ZYVOXID) hat gesicherte Vorteile bei der MRSA-Pneumonie. Bei Haut- und Hautweichteilinfektionen sowie auch bei Knochen- und Gelenkinfektionen kann nach parenteraler Anfangstherapie auf eine länger dauernde orale Behandlung mit Linezolid gewechselt werden, was zu einer Kosten-günstigen Behandlung beiträgt.**

- DERESINSKI, S.  
Clin Infect Dis 2009; 49: 1072-1079
- LIU, C. et al.  
Clin Infect Dis 2011; 52: 285-292
- STRYJEWSKI, M.E. et al.  
Clin Infect Dis 2005; 40: 1601-1607
- BAL, A. und Masterton, R.  
Europ Infect Dis 2011; 5:47-51
- GOULD, F.K. et al.  
J Antimicrob Chemother 2009; 63: 849-861
- WEIGELT, J. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 2260-2266
- FALAGAS, M.E. et al.  
Lancet Infect Dis 2008; 8: 53-66
- DAVIS, S.L. et al.  
Pharmacotherapy 2007; 27: 1611-1618
- WUNDERINK, R.G. et al.  
Chest 2008; 134: 1200-1207
- KUNKEL, M. et al. Linezolid vs. Vancomycin in the treatment of nosocomial pneumonia proven due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Abstract LB-49, 48th Infectious Diseases Society of America Annual Meeting, Vancouver, Canada, 21-24 October 2010

## Bakterielle Arthritis

### Ätiologie und Therapie der septischen Arthritis – eine Zehnjahresbilanz

Die septische Arthritis ist die ernsthafteste Ursache in der Differenzialdiagnose eines geschwollenen und überwärmten Gelenkes. Die jährliche Inzidenz dieser Infektion liegt zwischen zwei und zehn Erkrankungen pro 100.000 Einwohner in Europa; bei Patienten mit rheumatoider Arthritis liegt die Inzidenz bis zu zehnfach höher. Als Risikofaktoren gelten präexistierende Gelenkerkrankungen, Diabetes mellitus, immunsupprimierende Therapie, künstlicher Gelenkersatz, intravenöser Drogengebrauch, hohes Lebensalter und Infektionen in peripheren Körperregionen. Die Letalität der septischen Arthritis wird mit 10 bis 15 % in mehreren Studien beschrieben, zumeist auf der Basis einer begleitenden Bakteriämie mit virulenten Erregern. An der Universitätsklinik in Lausanne wurden in einer retrospektiven Studie über zehn Jahre vom Januar 1999 bis Dezember 2008 insgesamt 233

septische Arthritiden bei 231 erwachsenen Patienten erfasst. Zwei Abhängige mit intravenösem Drogengebrauch wiesen rezidivierende Infektionen auf. 147 der Infektionen (63,1 %) betrafen die großen Gelenke und 86 Patienten hatten Infektionen an kleinen Gelenken. Bei 112 Infektionen der großen Gelenke (76,2 %) konnte eine hämatogene Pathogenese gesichert werden. Bei 81 von 86 Infektionen der kleinen Gelenke (94,2 %) hingegen entstand die Infektion durch nahe gelegene Infektionsherde (z.B. Osteomyelitis oder Weichteilinfektionen). Bei 33 von 36 Infektionen der kleinen Gelenke am Fuß waren diabetische Patienten betroffen. Hinsichtlich der mikrobiologischen Ätiologie waren *S. aureus* bei 115 Infektionen (49,4 %) und Streptokokken bei 33 Infektionen (14,2 %) führend. Von den 115 *S. aureus*-Isolaten waren 11 (9,6 %) Methicillin-resistent; fünf dieser 11 MRSA-Infektionen traten bei Patienten auf, die als MRSA-Träger bekannt waren. Polymikrobielle Ätiologien traten nur in 1,4 % in den großen Gelenken auf, hingegen in 24,4 % bei den Infektionen der kleinen Gelenke. Bei diesen Infektionen wurde auch *Pseudomonas aeruginosa* in 8,1 % der Fälle nachgewiesen. Sieben Patienten hatten eine *M. tuberculosis* Arthritis. 30 % aller Arthritiden traten bei diabetischen Patienten auf. Davon 23,1 % an den großen Gelenken und 42 % an den kleinen Gelenken. Hinsichtlich der Antibiotika-Effektivität waren Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.) sowie Cefuroxim (diverse Handelsnamen) bei den Infektionserregern der Arthritiden an den großen Gelenken gleichwertig mit 84,5 % Erfassung der nachgewiesenen Erreger. Bei den Infektionen der kleinen Gelenke war durch den häufigeren Nachweis von gramnegativen Erregern Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) mit einer Erfassung von 93,8 % der Erreger das deutlich wirksamste Antibiotikum.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Staphylococcus aureus und Streptokokken waren die führenden Erreger der septischen Arthritis in den letzten zehn Jahren in der Universitätsklinik Lausanne. Bei Infektionen der großen Gelenke waren sowohl Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.) sowie Cefuroxim (diverse Handelsnamen) in 84,5 % der Infektionen wirksam gegen die nachgewiesenen Erreger. Bei Arthritiden im Bereich der kleinen Gelenke war Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) bei 93,8 % der Isolate wirksam. Allerdings sollte die Antibiotikatherapie unbedingt an die lokale Resistenzsituation angepasst werden und grundsätzlich empfiehlt sich ein Keimnachweis mit nachfolgender Resistenzbestimmung bei septischen Arthritiden.**

CLERC, O. et al.  
J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1168-1173

## Management der periprothetischen Ellbogengelenkinfektion

Die ersten erfolgreichen Prothesenimplantationen im Ellbogengelenk erfolgten in den frühen 1970er Jahren. Die Inzidenz von periprothetischen bakteriellen Infektionen wird mit 3 bis 11 % angegeben, wobei zumeist nur über kleine Patientengruppen in der Literatur berichtet wird. In der vorliegenden Studie aus einem chirurgischen Zentrum für Operationen an den oberen Extremitäten in Zürich wird über eine Kohorte von 358 Patienten mit einer Ellbogengelenkprothese berichtet, die in den Jahren 1994 bis 2007 konsekutiv von vier spezialisierten Chirurgen operiert wurden.<sup>1</sup> 27 dieser 358 Patienten (7,5 %) entwickelten eine Infektion an der Prothese. Die Definition der Infektion gründete sich auf mindestens einen positiven Befund folgender Kriterien: sichtbares purulentes Sekret in einem präoperativen Aspirat oder im intraoperativen sichtbaren periprothetischen Gewebe, Nachweis einer Fistel mit Zugang zur Prothese, positive bakterielle Kultur in einem präoperativen Aspirat oder intraoperativ gewonnenem Gewebe, eine Leukozyten-reiche synoviale Flüssigkeit mit mehr als 1.700 Leukozyten/ $\mu$ l oder > 65 % Granulozyten. Das mediane Patientenalter betrug 61 Jahre und 63 % waren Frauen. 17 Patienten (63 %) hatten eine rheumatische Grunderkrankung und zehn (27 %) litten an einer Osteoarthritis. Das chirurgische Vorgehen erfolgte in drei unterschiedlichen Kategorien:

1. Debridement und Erhaltung der Prothese,
2. einzeitiger oder
3. zweizeitiger Austausch des Implantates.

Dieses Vorgehen sollte orientiert sein an einem Algorithmus für die Behandlung von Hüft- und Knieprotheseninfektionen. Kriterien für den Erhalt der Prothese waren die folgenden vier Voraussetzungen:

1. kurze Dauer der Infektion einschließlich einer frühen postoperativen Manifestation (innerhalb von drei Monaten nach dem chirurgischen Eingriff) oder eine akute hämatogene Infektion;
2. kurze Dauer der klinischen Symptome (nicht länger als 21 Tage);
3. kein stark geschädigtes Gewebe in der Umgebung der Prothese;
4. die Verfügbarkeit von antibakteriellen Substanzen mit einer Effektivität gegen im Biofilm wachsende Erreger.

24 der 27 Patienten (88 %) hatten eine Gschwend-Scheier-Bähler III-Elbogen Gelenkprothese erhalten. Die Zeit von der primären Implantation bis zur Infektion betrug im Median 45 Monate (0,6 bis 183 Monate). Die dominierenden Erreger, die

bei 26 von 27 Patienten nachgewiesen wurden, waren *Staphylococcus aureus* (11), *Koagulase-negative Staphylokokken* (9) sowie *Streptococcus agalactiae* (2). Die Mehrzahl der Patienten erhielt eine zweiwöchige intravenöse antibiotische Therapie zumeist mit Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.), Flucloxacillin (STAPHYLEX u.a.) sowie Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.), alle Substanzen wurden in Kombination mit Rifampicin (RIFA u.a.) verabreicht. Die orale Therapie erfolgte zumeist mit einem Fluorchinolon in Kombination mit Rifampicin, wobei die mittlere Dauer der antibiotischen Behandlung drei Monate betrug. Bei 21 Patienten (78 %) wurde ein Debridement mit Erhalt der Prothese durchgeführt. Bei drei Patienten wurde die Prothese ausgetauscht, bei einem Patienten wurde die Prothese entfernt, ohne dass eine Neuimplantation erfolgte, und in zwei Fällen wurde nur antibiotisch behandelt. In der Nachbeobachtungszeit blieben 19 Patienten (79 %) ohne Infektionsrezidiv; 8 Patienten (30 %) entwickelten ein Rezidiv, dieses trat im Median nach etwa einem halben Jahr auf.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser Studie aus Zürich über 14 Jahre wurde bei 358 Ellbogen-Gelenkprothesen eine Infektionsrate von 7,5 % beobachtet. Die führenden Erreger waren Staphylokokken; die antibiotische Therapie lief im Mittel über drei Monate. Bei Anwendung des gleichen Algorithmus, wie er für die Hüft- und Knieprothesen entwickelt wurde,<sup>2</sup> konnte in der vorliegenden Studie eine infektionsfreie Rate von 65 % nach zwei Jahren erreicht werden.**

1. ACKERMANN, Y. et al.  
Clin Microbiol Infect 2011; 17: 432-438
2. ZIMMERLI, W. et al.  
N Engl J Med 2004; 351: 1645-1654

## Pneumonie

### Dexamethason verkürzt Krankenhausaufenthalt von Pneumonie-Patienten

Der Effekt einer Kortikosteroid-Therapie zusätzlich zur Antibiotikatherapie bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie wird kontrovers diskutiert. In der vorliegenden Studie aus Holland wird postuliert, dass eine niedrige intravenöse Dexamethason-Verabreichung von 5 mg täglich wegen der längeren Halbwertszeit dieser Substanz im Vergleich zu Prednisolon (diverse Handelsnamen) günstigere Effekte verursachen könnte. In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie bei 304 Patienten in zwei niederländischen Krankenhäusern im Zeit-

raum vom November 2007 bis zum September 2010 erhielten die Patienten entweder 5 mg Dexamethason oder Placebo über vier Tage. Die antibiotische Therapie bestand auf der Basis der nationalen Leitlinien vorwiegend in der Gabe von Amoxicillin (diverse Handelsnamen) als Monotherapie oder in Kombination mit Fluorchinolonen oder Makrolid-Antibiotika. 151 Patienten erhielten Dexamethason, 153 Placebo. Etwa die Hälfte der Patienten wies einen Pneumonie-Schweregradindex (PSI) von vier bis fünf auf, wobei dies in der Dexamethason-Gruppe bei 52 % der Patienten zutraf und damit häufiger war, als in der Kontrollgruppe mit 42 %. Bei 168 Patienten (55 %) wurde ein Erreger nachgewiesen, wobei die führenden Keime Pneumokokken, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia pneumoniae* Spezies und *Legionella pneumophila* Spezies waren. Der auffällig häufige Nachweis von *C. burnetii* hing mit einem Q-Fieber-Ausbruch im Frühjahr 2009 in Holland zusammen. Bei dem primären Endpunkt der Studie ergab sich eine mediane Krankenhausaufenthaltsdauer in der Dexamethason-Gruppe von 6,5 Tagen gegenüber 7,5 Tagen in der Placebo-Gruppe, was knapp statistisch signifikant war. Weitere Vergleichsparameter wie die 30-Tage-Letalität zeigten mit 6 % in der Dexamethason-Gruppe versus 7 % in der Placebogruppe keinen signifikanten Unterschied, gleichfalls waren auch keine signifikanten Abweichungen zwischen den beiden Behandlungsgruppen bezüglich der Anzahl der Intensivbehandlungen, der Komplikationen und der Wiedereinweisungen innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung (jeweils 5 %) zu registrieren. Hinsichtlich immunologischer Parameter fanden die Autoren einen schnelleren Abfall des C-reaktiven Proteins und der Interleukin-6-Konzentrationen in der Dexamethason-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, die Messung von Interleukin-10 hingegen zeigte keine Unterschiede. An Nebenwirkungen wurde in der Dexamethason-Gruppe bei 44 % der Patienten eine Hyperglykämie festgestellt im Vergleich zu 23 % bei den Kontrollpatienten. Superinfektionen traten bei 5 % der Patienten in der Dexamethason-Gruppe und bei 3 % der Patienten in der Placebogruppe auf, was sich nicht signifikant unterschied. Ein Patient in der Dexamethason-Gruppe hatte eine Magenperforation am Tag 3, die erfolgreich operativ behandelt werden konnte.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Im Vergleich zu einer ebenfalls umfangreichen prospektiven Doppelblindstudie aus Holland, die keinen Einfluss von 40 mg Prednisolon täglich über sieben Tage bei Patienten mit einer Pneumonie beobachtet hatte,<sup>2</sup> konnte in dieser Studie mit Dexamethason eine statistisch signifikante Reduktion des Krankenhausaufenthaltes um einen Tag erreicht werden.**

**Weitere Parameter, insbesondere die Krankenhaus-Letalität, die Komplikationsrate und die Wiedereinweisungs-Frequenz, wurden durch Dexamethasongabe nicht beeinflusst.**

1. MEIJVIS, C.A. et al.  
Lancet 2011; 377: 2023-2030
2. SNIJDERS, D. et al.  
Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 975

### Ungünstige Langzeitprognose bei hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie

Weltweit wird auf der Basis der Zahlen der WHO von 4,2 Millionen Todesfällen jährlich durch Pneumonien ausgegangen. Diese Zahl bezieht sich vorwiegend auf die tödlichen Verläufe der akuten Erkrankungen, nur unzureichende Informationen liegen vor über die langfristige Prognose von stationär behandelten Patienten nach der Entlassung. In Holland wurde dieser Frage erneut nachgegangen und vor allem auch versucht, die Todesursachen dieser Patienten zu erfassen. Insgesamt wurden die Daten von 356 Patienten, die an zwei prospektiven Doppelblindstudien zur Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) in den Jahren 2000 bis 2003 teilgenommen hatten, bis zum Juni 2008 nachverfolgt. Das mittlere Lebensalter der Pneumonie-Patienten betrug 66 Jahre und 131 (36,8 %) waren Männer. Diese Patientengruppe wurde einer nicht erkrankten und hinsichtlich Alter sowie Geschlecht vergleichbaren Gruppe aus der allgemeinen Bevölkerung in den Niederlanden gegenüber gestellt. Die kumulative Einjahres-Letalitätsrate lag bei den CAP-Patienten bei 17 %, in der Vergleichsgruppe bei 4,2 %, die Fünfjahresrate bei 43 % versus 19 % und die Siebenjahres-Letalitätsrate bei 53 % versus 24 %. Insbesondere in den ersten drei Jahren nach Manifestation der CAP lagen die jährlichen Letalitätsraten signifikant höher bei den Erkrankten als bei der Kontrollgruppe. Bei einem Vergleich der Patienten mit leichter bis mittelschwerer CAP (PSI-Score  $\leq$  90) mit Patienten mit einem PSI  $>$  90 zeigten sich ebenfalls deutliche Unterschiede bezüglich der Letalitätsraten von 5,9 % versus 23,6 % im ersten Jahr und 16,2 % versus 44,5 % innerhalb der ersten drei Jahre. Risikofaktoren bei den 187 verstorbenen CAP-Patienten waren in der multivariablen Analyse schwere Grunderkrankungen, Tumore, Alter über 65 Jahre, eine mittelschwere bis schwere Pneumoniemanifestation und Aufenthalt im Pflegeheim. Als Todesursachen bei den CAP-Patienten standen im Vordergrund maligne Erkrankungen (26,7 %), respiratorische Grunderkrankungen (27,3 %), darunter vorwiegend COPD und kardiovaskuläre Erkrankungen (16 %). Nur 11 (5,9 %) der Patienten verstar-



ben an einem Pneumonieerzidiv. Führende Todesursachen in der Kontrollgruppe waren kardiovaskuläre (30,2 %) und Tumorerkrankungen (33,8 %).

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die vorgelegten Daten zeigen, dass die Langzeitprognose bei Patienten mit einer Pneumonie, die im Krankenhaus behandelt werden, ungünstig ist und 53 % dieser Patienten innerhalb der nächsten sieben Jahre versterben. Dieses liegt deutlich oberhalb der Letalitätssrate von 23,5 % einer vergleichbaren, nicht an Pneumonie erkrankten Bevölkerungsgruppe. Präventive Maßnahmen wie Pneumokokkenvakzination, Raucherentwöhnung und andere sollten zur Vermeidung einer Pneumonie intensiviert werden; darüber hinaus sollten nach abgelaufener Pneumonie vorliegende Grunderkrankungen optimal behandelt werden.

BRUNS, A.H.W. et al.  
Clin Microbiol Infect 2011; 17: 763-768

## Bakterielle Meningitis

### Ceftriaxon bei bakterieller Meningitis – eine Placebo-kontrollierte Studie zur Frage der Behandlungsdauer

In Entwicklungsländern ist die bakterielle Meningitis eine bedeutsame Erkrankung bei Kindern. *Hämophilus influenzae*, Pneumokokken und Meningokokken sind die häufigsten Erreger. Unbehandelt führt die Infektion bei fast jedem Patienten zum Tod und auch nach antibiotischer Therapie sind Todesfälle häufig und neurologische Schäden oftmals die Folge der Infektion. Die Standardbehandlung besteht heute in der Gabe von Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.), weil in den meisten Ländern bei den genannten Erregern hohe Resistenzraten gegenüber den früher üblichen Antibiotika Penicillin G (diverse Handelsnamen) und Chloramphenicol (in Deutschland nicht mehr im Handel) bestehen. Der Liquor der Patienten ist nach Gabe von Ceftriaxon rasch bakterienfrei und es wird vermutet, dass häufig zu lange behandelt wird, da es keine fundierten Daten zur optimalen Therapiedauer – ähnlich wie bei anderen Infektionserkrankungen – gibt.

Weil eine längere Behandlungsdauer und der damit verbundene Krankenhausaufenthalt mit diversen Risiken, unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Kosten verbunden sind, wurde unter Beteiligung der WHO in den Jahren 2001 bis 2006 eine klinische Studie bei Kindern mit bakteri-

eller Meningitis durchgeführt. Die größte Gruppe der Kinder wurde in Malawi (Afrika) behandelt, weitere beteiligte Länder waren zum Beispiel Bangladesh, Pakistan und Vietnam. Zunächst wurden 2000 Kinder aufgrund der klinischen Symptomatik als geeignet für die Studie angesehen. In 180 Fällen lag jedoch keine bakterielle Meningitis vor, 269 Kinder verstarben frühzeitig und andere konnten aus diversen Gründen nicht in die randomisierte Studie aufgenommen werden. Insgesamt wurden 1004 Kinder im Alter zwischen zwei Monaten und 12 Jahren fünf Tage lang mit Ceftriaxon in einer Dosierung von 80 bis 100 mg/kg Körpergewicht behandelt. Anschließend wurde etwa jedes zweite Kind mit dem Cephalosporin für fünf Tage weiterbehandelt, die andere Hälfte der Patienten erhielt fünf Tage lang eine Placebozubereitung. Die Therapie war in beiden Gruppen in fast gleichem Ausmaß mit 95 % bzw. 96 % der Patienten erfolgreich, ein Viertel der Patienten zeigte bei Nachuntersuchungen in beiden Gruppen eine persistierende neurologische Symptomatik. Bei zwei Kindern, die fünf Tage lang behandelt worden waren, kam es zu einem Rückfall, eins dieser Kinder war HIV-infiziert. Für die Interpretation der Ergebnisse ist es von Interesse, dass 73 Kinder nicht randomisiert wurden, weil sie von den behandelnden Ärzten als zu schwer erkrankt angesehen wurden. Trotz des großen Umfangs der Studie erlauben die Daten leider keine Interpretation des Therapieerfolges unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Erreger.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Eine umfangreiche Studie bei etwa 1000 Kindern im Lebensalter zwischen zwei Monaten und 12 Jahren in Entwicklungsländern zeigte, dass eine fünftägige Therapie mit Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) bei bakterieller Meningitis ebenso wirksam ist wie eine zehntägige Behandlung. Bei unkomplizierter Meningitis wird daher die kürzere Therapiedauer empfohlen.

MOLYNEUX, E. et al.  
Lancet 2011; 377: 1837-1845

## Daptomycin

### Daptomycin – klinische Erfahrungen fünf Jahre nach der Zulassung

Daptomycin (CUBICIN) ist für die Behandlung komplizierter Haut- und Weichgewebsinfektionen, sowie bei Bakteriämie und Rechtsherz-Endokarditis durch *S. aureus* zugelassen. Seit 2006 ist es bei mehr als 1 Million Patienten weltweit bei schwerwiegenden Infektionen durch grampositive Erreger angewandt worden. Die klinischen Erfahrungen in Europa werden in einem

Register der Herstellerfirma dokumentiert (EU-CORE = European Cubicin Outcomes Registry). Diese Daten sollen die Ergebnisse der vorliegenden randomisierten Studien ergänzen und einen Überblick geben, mit welchem Erfolg und welchen Risiken die Anwendung des Antibiotikums im klinischen Alltag möglich ist. Eine Auswertung der zwischen 2006 und 2008 dokumentierten 1.127 Patienten wurde unlängst veröffentlicht. Demnach wurde das Medikament in etwa jedem zweiten Fall empirisch, vor Auswertung der mikrobiologischen Diagnostik, angewandt. Ein Drittel der Patienten wurde wegen Haut- und Weichgewebsinfektionen behandelt, darüber hinaus lauteten die Diagnosen Bakteriämie (22 %), Endokarditis (12 %) und Osteomyelitis (6 %). *S. aureus* war der häufigste Erreger, jedes zweite Isolat war ein Methicillin-resistenter Stamm (MRSA). Zwei von drei Patienten erhielten zusätzlich ein weiteres Antibiotikum. Daptomycin wurde meist stationär in einer Dosierung von 6 mg/kg zehn Tage lang angewandt (Medianwert). Die Therapie mit Daptomycin war insgesamt bei 79 % der Patienten erfolgreich.

Die Verträglichkeit war gut, unerwünschte Ereignisse wurden bei 17 % der Patienten berichtet; bei 5 % der Patienten wurde die Behandlung wegen eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses abgebrochen, unabhängig von der Ursache des Ereignisses. Die häufigsten Gründe, die zu einem Abbruch der Therapie führten, waren entweder ein septischer Schock oder ein Anstieg der Kreatinphosphokinase (CPK) bei jeweils sechs Patienten. Eine regelmäßige Überwachung der Patienten auf Anzeichen einer Myopathie und eine Kontrolle der CPK-Werte mindestens einmal pro Woche wird bei einer Therapie mit Daptomycin allgemein empfohlen. Bei etwa jedem zweiten der in dieser Auswertung beschriebenen Patienten lagen CPK-Werte vor und während der Behandlung vor. Zu einem deutlichen Anstieg dieses Laborwertes um das Fünf- bis Zehnfache oder mehr als das Zehnfache oberhalb der oberen Normalgrenze kam es bei 7 % der Patienten. Als schwerwiegende unerwünschte Wirkung wurden die CPK-Erhöhungen bzw. myotoxischen Effekte nur bei zwei Patienten eingestuft. In einem Fall bestand ein deutlicher CPK-Anstieg ohne klinische Symptomatik, in dem zweiten Fall wurde klinisch die Diagnose einer Rhabdomyolyse gestellt. Dieser Patient war an einer MRSA-Infektion als Komplikation einer Hüft-Operation erkrankt und ambulant zehn Tage lang behandelt worden. Beiden Patienten ist gemeinsam, dass eine deutliche Einschränkung der Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von <30 ml/min bei Beginn der Behandlung bestand und die Dosierung nicht der Niereninsuffizienz angepasst wurde. Wenn Daptomycin

bei solchen Patienten angewandt wird, muss das Dosierungsintervall von 24 auf 48 Stunden verlängert werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Daptomycin (CUBICIN) ist seit etwa fünf Jahren im Handel. Die klinischen Erfahrungen mit dem Antibiotikum unter Alltagsbedingungen werden in einem Register dokumentiert, das vom Hersteller des Präparates initiiert wurde. Demnach hat sich das Antibiotikum bei Infektionen durch *S. aureus* und andere grampositive Erreger bewährt; in diesem Kollektiv von mehr als 1.000 Patienten wurden 79 % der Patienten erfolgreich behandelt. Unerwünschte Ereignisse wurden bei 17 % der Patienten registriert. Ein Anstieg der Kreatinphosphokinase (CPK) und myotoxische Komplikationen traten bei relativer Überdosierung auf. Die CPK muss bei Daptomycin-behandelten Patienten mindestens einmal pro Woche kontrolliert werden und das Dosierungsintervall muss bei eingeschränkter Nierenfunktion verlängert werden.

GONZALEZ-RUIZ, A. et al.  
J Antimicrob Chemother 2011; 66: 912-919

## Daptomycin-Dosierung bei Hämodialyse-Patienten

Daptomycin (CUBICIN) ist ein Lipopeptid-Antibiotikum, welches für die Behandlung von Staphylokokken-Bakteriämien und komplizierten Haut- und Hautweichteilinfektionen zugelassen ist. Von der FDA sind zwei unterschiedliche Dosierungen (4 mg/kg i.v. alle 24 Stunden und 6 mg/kg i.v. alle 24 Stunden) registriert worden. Bisher gab es keine ausreichenden Dosierungsempfehlungen bei Patienten, die einer dreimal wöchentlichen Hämodialyse unterzogen werden, wobei zwei 48-stündige Intervalle zwischen den Dialysen mit einem 72-stündigen Intervall (Wochenende) zu berücksichtigen sind. Tiermodelle deuten darauf hin, dass die Wirkung von Daptomycin konzentrationsabhängig ist und damit der Quotient aus AUC/MIC der optimale pharmakodynamische Parameter ist. Autoren aus Albany, New York, untersuchten die optimalen Dosierungen bei Hämodialyse-Patienten auf der Basis einer Studie bei 12 derartigen Patienten mit einem mittleren Lebensalter von etwa 62 Jahren. Im Median waren die Patienten zuvor schon 51 Monate an der Hämodialyse und nur vier produzierten noch 100 ml Urin während einer 24-stündigen Sammelperiode. Die mittlere Menge des Daptomycins im Dialysat nach einer Dosis von 6 mg/kg betrug 40,7 mg, was 8,4 % der verabreichten Dosis entsprach. Die Autoren legten ihren Berechnungen die Daten einer früheren Studie mit Daptomycin bei der Therapie der Endokarditis zugrunde

und kamen zu dem Ergebnis, dass eine Gabe von 4 mg/kg bzw. 6 mg/kg über 30 Minuten i.v. während oder nach der Hämodialyse zu gleichartigen pharmakokinetischen Resultaten führten wie die Dosierungen, die sich bei der Endokarditisbehandlung als effektiv herausgestellt hatten. Diese Empfehlung galt für die 48-stündigen Intervalle zwischen den drei Hämodialysen jedoch nicht für das 72-stündige Intervall. Hier empfehlen die Autoren eine um 50 % erhöhte Dosis, entweder während oder nach der Hämodialyse zu verabreichen. Erwähnenswert ist, dass in der hier dargestellten Studie die Hämodialyse-Sitzungen auf 3,5 Stunden fixiert waren mit Blut- und Dialysat-Flussraten von 300 und 600 ml pro Minute.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Daptomycin (CUBICIN) kann bei Patienten unter einer Hämodialyse mit 4 mg/kg bzw. 6 mg/kg i.v. während oder nach der Dialyse verabreicht werden. Allerdings sollte diese Dosierung nur bei einem 48-stündigen Intervall zwischen den Dialyse-Sitzungen gewählt werden; bei einem längeren Intervall von z.B. 72 Stunden sollte die Dosierung um 50 % erhöht werden.

PATEL, N. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 1677-1683

## Pharmakokinetik von Daptomycin bei Patienten mit koronarer Bypass-Operation

Postoperative Wundinfektionen werden oftmals durch *S. aureus* oder koagulase-negative Staphylokokken verursacht. Die Häufigkeit derartiger Infektionen nach einer koronaren Bypass-Operation wird mit 3,5 bis 7,4 % angegeben, daher ist eine Antibiotikaprophylaxe üblich. Häufig wird Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) angewandt, das aber aus Verträglichkeitsgründen nicht bei allen Patienten gegeben werden kann. Daptomycin (CUBICIN) kommt aufgrund des antibakteriellen Spektrums als Alternative in Frage; Daten zur Kinetik bei Patienten mit Bypass-Operation lagen jedoch bisher nicht vor. In Kalifornien, USA, wurde daher das pharmakokinetische Verhalten von Daptomycin bei 15 Patienten untersucht, die sich einer Bypass-Operation unterziehen mussten. Das Antibiotikum wurde in einer Dosierung von 8 mg/kg etwa 30 bis 60 Minuten vor Beginn der Operation einmalig infundiert. Insgesamt wurden von jedem Patienten 14 Blutproben genommen und die Konzentrationen des Arzneistoffs bestimmt. Die Spitzenspiegel lagen im Mittel bei über 80 mg/l, die Konzentrationen bei Verschluss des Sternums betragen 30,9 mg/l, nach 24 und 48 Stunden wurden noch 12 bzw. 3,5 mg/l gemessen. Die Eliminations-

Halbwertszeit wurde mit  $13,8 \pm 3,9$  Stunden berechnet. Während der gesamten Operationsdauer wurden damit Spiegel erreicht, die mehr als 10-fach oberhalb der minimalen Hemmkonzentrationen der wichtigsten Erreger von Infektionen nach koronaren Bypass-Operationen liegen. Unerwünschte Wirkungen wurden nicht beobachtet. Um die Wirksamkeit von Daptomycin als prophylaktisch verabreichtes Antibiotikum beurteilen zu können, sind klinische Studien erforderlich. Die mikrobiologischen und pharmakokinetischen Voraussetzungen sind gegeben.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Nach einer Einmaldosis von 8 mg Daptomycin (CUBICIN) pro kg Körpergewicht werden Blutkonzentrationen erreicht, die deutlich oberhalb der minimalen Hemmkonzentrationen von grampositiven Bakterien liegen, die als Erreger von postoperativen Wundinfektionen nach koronarer Bypass-Operation in Frage kommen. Daptomycin könnte daher als Alternative zu Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) erwogen werden, wenn das Glycopeptid aus Verträglichkeitsgründen nicht in Frage kommt.

NGUYEN, M.H. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 2499-2505

## Voriconazol

### Voriconazol – neue Daten zur Pharmakokinetik bei übergewichtigen Patienten

Voriconazol (VFEND) wird seit etwa zehn Jahren als Antimykotikum bei Candida- und Aspergillus-Infektionen angewandt [vgl. [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de), 2002 (Heft 5); 23:35]. Zur Therapie stehen sowohl Filmtabletten als auch eine Zubereitung zur intravenösen Gabe zur Verfügung. Die Standard-Dosierung für die orale Formulierung beträgt zweimal täglich 200 mg bei Erwachsenen über 40 kg Körpergewicht, die nach einer doppelt so hohen Initialdosis gegeben wird. Bei intravenöser Infusion wird dagegen eine Dosierung empfohlen, die das Körpergewicht genauer berücksichtigt (zweimal täglich 4 mg/kg nach einer Initialdosis von zweimal täglich 6 mg/kg). Bei strikter Befolgung der Anweisungen können bei übergewichtigen Patienten unterschiedliche Dosierungen bei oraler oder parenteraler Gabe resultieren. Angesichts der nicht-linearen Pharmakokinetik des Arzneimittels kann es problematisch sein, die oral verabreichten Dosen dem Körpergewicht anzupassen. Eine Untersuchung zum pharmakokinetischen Verhalten von Voriconazol bei übergewichtigen Patienten lag bisher al-



ledings nicht vor. In den USA wurde daher eine entsprechende Studie durchgeführt und kürzlich publiziert.

Acht Probanden mit einem Körpergewicht zwischen 105 und 155 kg (BMI:  $46,3 \pm 5,8$  kg/m<sup>2</sup>) erhielten in einer „cross-over“-Anordnung nach einer Initialdosis entweder zweimal täglich 200 mg oder 300 mg oral. Der zeitliche Verlauf der Plasmakonzentrationen wurde im „steady state“ nach der siebten Dosis gemessen. Erwartungsgemäß zeigte sich ein nicht-linearer Anstieg der Konzentrationen als Folge der Dosiserhöhung. Die AUC-Werte waren doppelt so hoch (14,6 vs. 29,2 mg/l x h); sie schwankten nach der niedrigen Dosierung zwischen 9,2 und 23,1 mg/l und lagen nach der um 50 % höheren Dosis zwischen 19,4 und 43,8 mg/l. Auch bei den geometrischen Mittelwerten der Spitzenkonzentrationen bestand ein deutlicher Abstand (2,36 vs. 4,16 mg/l). Es zeigte sich eine bessere Korrelation mit der fettfreien Körpermasse als mit der Gesamtkörpermasse. Da die AUC-Werte bei diesen übergewichtigen Probanden mit früher ermittelten Daten von normalgewichtigen Freiwilligen übereinstimmen, scheint eine Anpassung der Dosierung an das Körpergewicht nicht notwendig zu sein.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Bei übergewichtigen Patienten sollte die Dosierung von Voriconazol (VFEND) nicht an das Körpergewicht angepasst werden, da es zu einem nicht-linearen Anstieg der Konzentrationen kommen kann, was mit einer erhöhten Rate an unerwünschten Wirkungen verbunden sein könnte. Eine Überprüfung dieses Ergebnisses bei Patienten mit invasiven Pilzinfektionen ist allerdings notwendig, um die Folgerungen aus dieser Probandenstudie abzusichern.

PAI, M. und LODISE, T.P.  
Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 2601-2605

## Gewebekonzentrationen von Voriconazol

Das Azol-Antimykotikum Voriconazol (VFEND) wird bei verschiedenen Formen von systemischen Pilzinfektionen angewandt und gilt heute als Mittel der Wahl bei invasiver Aspergillose.<sup>1</sup> Die Bioverfügbarkeit ist bei Probanden nahezu vollständig, bei Patienten wurde jedoch auch über eine unvollständige Resorption berichtet. Über die Gewebekonzentrationen des Arzneistoffes ist relativ wenig bekannt. Ärzte aus Innsbruck, Österreich, untersuchten daher insgesamt 128 Gewebeproben aus sechs klinisch relevanten Organen (Lunge, Gehirn, Leber, Milz, Niere, Myokard) von acht Patienten. Die Proben wurden in einem zeitlichen Abstand von fünf bis 85 Stunden

nach dem Tod der Patienten genommen. Als Todesursache der sechs männlichen und zwei weiblichen Patienten wird überwiegend ein septischer Schock angegeben. Das Lebensalter lag zwischen 25 und 75 Jahren. Das Antimykotikum war oral als Suspension oder intravenös verabreicht worden. Die Gesamtdosen lagen zwischen 200 und 10.000 mg (Medianwert: 3.650 mg), die Dauer der Behandlung betrug im Median sieben Tage.

Voriconazol war in fast allen Proben in relativ hohen Konzentrationen messbar, die Medianwerte in den Organen lagen zwischen 3,4 mg/l (Gehirn) und 7,55 mg/l (Myokard). Die Konzentrationen lagen überwiegend oberhalb der empfohlenen therapeutischen Plasmaspiegel von etwa 2 bis 5,5 mg/l und oberhalb der minimalen Hemmkonzentrationen von Aspergillus Spezies (0,25 bis 2 mg/l). Die Variabilität der Werte war hoch. Bei den acht untersuchten Patienten wurden zum Beispiel Konzentrationen zwischen 0,74 und 20,26 mg pro Liter Lungengewebe gemessen (Median: 6,26 mg/l). Die höchste Konzentration von 40 mg Voriconazol/l Gewebe wurde in der Leber eines Patienten gemessen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Voriconazol (VFEND) zeigt eine gute Gewebegängigkeit. Die Konzentrationen in postmortal untersuchten Geweben waren allerdings sehr variabel. Die Bedeutung der Gewebekonzentrationen im Verhältnis zu den in vitro ermittelten minimalen Hemmkonzentrationen ist für Aspergillus-Arten umstritten und auch für den Therapieerfolg nicht eindeutig geklärt.

1. WALSH, T. et al.  
Clin Inf Dis 2008; 46: 327-360
2. WEILER, S. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 925-928

## Resistenz

### Niedrige Fluorchinolon-Resistenz im deutschen CAPNETZ

Fluorchinolone werden seit vielen Jahren umfangreich bei respiratorischen Infektionen sowohl in der Ambulanz wie im Krankenhaus eingesetzt. Mehrere Publikationen haben in der Vergangenheit darauf hingewiesen, dass ein Zusammenhang zwischen einer Fluorchinolon-Resistenz und einem therapeutischen Misserfolg existiert. Es war daher sehr sinnvoll, dass in einer gut kontrollierten umfangreichen Studie, dem Deutschen CAPNETZ, der Bedeutung einer möglichen Fluorchinolon-Resistenz für

die Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie erneut nachgegangen wurde.

Die Autoren analysierten 5.780 Patienten mit einer gesicherten ambulant erworbenen Pneumonie aus den Jahren 2002 bis 2006 bezüglich der Sensibilität und der möglichen Resistenzmechanismen gegenüber Fluorchinolonen. Bei 1877 (32,5 %) dieser Patienten konnte eine mikrobielle Ätiologie nachgewiesen werden, davon entfielen 556 Infektionen auf eine Pneumokokken-Pneumonie. 163 Isolate dieser Pneumokokken-Pneumonien wurden labormäßig analysiert, wobei 12,3 % dieser Erreger aus Blutkulturen stammten und 84,5 % aus respiratorischen Medien. Keines dieser Isolate stellte sich als Fluorchinolon-resistent heraus, wobei die Nicht-Empfindlichkeit definiert war als ein MHK-Wert gegenüber Levofloxacin von  $\geq 2$  mg/l. 1,2 % der untersuchten Patienten wiesen eine sogenannte First-Step-Mutation auf, also eine Mutation in nur einem der zwei Zielenzyme. 6,7 % der Stämme zeigten einen sogenannten Efflux-Phänotyp, was üblicherweise nur mit einem geringen Anstieg der minimalen Hemmkonzentration verbunden ist. Kein Stamm wies beide Resistenzmechanismen gemeinsam auf. Die Serotypisierung der Stämme mit einem Resistenzmechanismus ergab keinen Hinweis für eine klonale Häufung dieser Pneumokokken-Stämme.

Diese günstigen Resultate sind besonders bemerkenswert in Relation zu dem hohen Einsatz von Fluorchinolonen bei den Patienten im CAPNETZ. So erhielten 37,5 % (662) der 1.767 ambulant behandelten Patienten mit einer Pneumonie Fluorchinolone; davon 462 (69,8 %) Moxifloxacin (AVALOX), 131 (19,8 %) Levofloxacin (TAVANIC u.a.) und 61 Patienten (9,2 %) Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.). Von den 4.013 hospitalisierten Patienten wurden 465 (11,7 %) in dem Zeitraum zwischen 2002 und 2006 mit Fluorchinolonen behandelt.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Trotz des langjährigen Einsatzes von Fluorchinolonen in Praxis und Klinik konnten in dieser umfangreichen Studie des Deutschen CAPNETZ keine bemerkenswerten Resistenzen gegenüber dieser Substanzgruppe bei Pneumokokken von Pneumonien-Patienten nachgewiesen werden. Nur 1,2 % der Isolate wiesen eine First-Step-Mutation auf und 6,7 % zeigten einen Efflux-Phänotyp. Zur Erklärung dieser günstigen Resultate weisen die Autoren auf gleichartige Daten aus Kanada, in denen die besonders gute Aktivität von Moxifloxacin (AVALOX) mit erhöhter Affinität zur DNA-Gyrase als wirksamer Mechanismus bezeichnet wird.

PLETZ, M.W. et al.  
Internat J Med Microbiol 2011; 301: 53-57



## Globaler Trend Carbapenemase-produzierender Bakterien

Weltweit sind in den letzten Jahren zahlreiche Carbapenemase in gramnegativen Bakterien identifiziert und charakterisiert worden. Diese Enzyme gehören vorwiegend zu den molekularen Klassen A und D (Serin Carbapenemase und Oxacillinase) oder zu der molekularen Klasse B (Metallo-Beta-Laktamase). Erreger mit diesen Resistenzmechanismen verursachen erhebliche therapeutische Probleme, da sie in der Regel eine Polyresistenz aufweisen. In einer umfangreichen Studie eines nordamerikanischen mikrobiologischen Labors wurden in den Jahren 2007 bis 2009 insgesamt über 10.000 E. coli-Stämme und 5.516 Klebsiella-Stämme hinsichtlich einer Carbapenemresistenz und einer Carbapenemase-Produktion untersucht. Diese Erreger wurden aus 83 medizinischen Zentren, davon 30 in den USA, 10 in Europa und 42 in Lateinamerika prospektiv gesammelt. 2 % der E. coli-Stämme erwiesen sich als Carbapenem-resistent und zu 5,3 % betraf dies Klebsiella-Stämme. In der Gesamtheit der beiden untersuchten Bakterien-Spezies ergab sich ein Anstieg der Carbapenem-Resistenz von 1,8 % im Jahre 2007 auf 2,4 % im Jahre 2009. Allerdings produzierten nur 0,2 % der E. coli (16) Carbapenemase, während dies bei 3,8 % der Klebsiellen nachweisbar war. Unter den einzelnen Klassen der Carbapenemase erwies sich die Produktion von Metallo-Beta-Laktamase als relativ stabil über den Untersuchungszeitraum von drei Jahren.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In dem Untersuchungszeitraum von 2007 bis 2009 kam es weltweit zu einem mäßigen Anstieg der Carbapenemresistenz, wobei insbesondere Klebsiella Spezies betroffen waren. Da eine Carbapenemase-Produktion nicht aus dem Resistenzprofil abgeleitet werden kann, sollten spezielle Überwachungsstudien zur Erfassung dieser bedrohlichen Resistenzmechanismen durchgeführt werden.

CASTANHEIRA, M. et al.  
J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1409-1411

## Polyresistenz – Carbapenemase (NDM-2) erstmals in Deutschland

In den letzten Jahren ist es weltweit zu einer Ausbreitung von gramnegativen Enterobakterien gekommen, die Carbapenemase produzieren. Einer der gefürchtetsten Resistenzmechanismen ist die Produktion von Metallo-Beta-Laktamase NDM-1, die zuerst in Indien bei Klebsiella pneumoniae und E. coli nachgewiesen wurde. Über Stämme, die NDM-1 produzieren, wurde inzwischen aus unterschiedlichen Ländern in Afrika, Asien,

Australien, Amerika und Europa berichtet. Auch Stämme von Acinetobacter baumannii mit Produktion von NDM-1 wurden in Indien isoliert und kürzlich ist ein derartiger Stamm auch in Deutschland beschrieben worden.

In der vorliegenden Mitteilung wird über einen Carbapenem-resistenten Acinetobacter baumannii berichtet, der aus einem zentralen Venenkatheter bei einem deutschen Kleinkind isoliert wurde. Das Kind wurde am dritten Tag nach einem schweren Verkehrsunfall in Ägypten mit ausgeprägten Schädelhirnverletzungen nach Deutschland verlegt und starb sieben Tage nach der stationären Aufnahme. Der nachgewiesene A.baumannii erwies sich als resistent gegenüber Ceftazidim (FORTUM u.a.), Cefepim (MAXIPIME) und sämtlichen Carbapenemen, sämtlichen Aminoglykosiden, Chloramphenicol und Ciprofloxacin (CI-PROBAY u.a.). Niedrige minimale Hemmkonzentrationen als Zeichen der Empfindlichkeit des Erregers fanden sich für Rifampicin (4 mg/l); (RIFA u.a.), für Tigecyclin (8 mg/l); (TYGACIL) und für Colistin (0,25 mg/l). Weitere Laboruntersuchungen ergaben, dass dieser Stamm eine Metallo-Beta-Laktamase produzierte und zu einem neuen Genotyp (ST103) gehörte. PCR-Untersuchungen auf Metallo-Beta-Laktamase-Gene erbrachten ein positives Resultat für bla<sub>NDM-1</sub>-Gen; weitere Sequenzuntersuchungen zeigten jedoch eine Aminosäuresubstitution an der Position 82, so dass dieser Stamm als NDM-2-produzierendes Bakterium bezeichnet wurde.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Erstmals konnte in Deutschland ein Acinetobacter baumannii-Stamm isoliert werden, der NDM-kodierende Gene aufwies und nicht im Zusammenhang mit einer Infektion aus Indien stand, sondern aus Ägypten mitgebracht wurde. Unter Berücksichtigung weiterer Mitteilungen muss davon ausgegangen werden, dass sich derartige Stämme in den Ländern des Nahen Ostens schon ausgebreitet haben.

KAASE, M. et al.  
J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1260-1262

## HIV-Therapie

**Wann sollte eine antiretrovirale Therapie begonnen werden? Antworten aus dem Deutschen Kompetenz-Netzwerk**

Obwohl seit 14 Jahren (1996) die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) bei HIV- bzw. Aids-Patienten erfolgreich eingesetzt

wird, ist der optimale Zeitpunkt der Einleitung einer derartigen Therapie bis heute nicht sicher bekannt. Der Beginn einer antiretroviralen Behandlung muss dabei sowohl die therapeutischen Vorteile hinsichtlich Morbidität und Letalität berücksichtigen, als auch die Risiken bezüglich Toxizität, Resistenzentwicklung und Verlust an Lebensqualität. Bisherige große randomisierte Studien deuten eher auf einen möglichst frühen Beginn orientiert an CD4-Zellzahlen hin. In der vorliegenden Studie aus dem Deutschen Kompetenz-Netzwerk für HIV/Aids sollte die Frage geklärt werden, ob sich Unterschiede nachweisen lassen bezüglich des Verlaufes, wenn zwei Gruppen mit unterschiedlichen CD4-Zellzahlen zu Beginn der Behandlung (Gruppe 1: CD4 205-349/µl Blut; Gruppe 2: 350-449 CD4-Zellen/µl Blut) miteinander verglichen wurden. Als primäre Studienendpunkte wurden die Zeitdauer bis zum Tod des Patienten, die Zeit bis zur Entwicklung einer ersten Aids-definierenden Erkrankung und die Zeitdauer bis zum erstmaligen Abfall der CD4-Zellzahl unter 200/µl Blut bewertet. Insgesamt 15.804 Patienten konnten in den unterschiedlichen Zentren gescreent werden. Letztlich blieben aber nur 822 Patienten zur endgültigen Auswertung übrig, da zahlreiche Kriterien, wie Beginn der Therapie seit 1996, HAART-Naivität, keine Aids-definierenden Erkrankungen und Beginn mindestens mit einer dreifachen Kombinationstherapie usw. erfüllt sein mussten. Letztlich umfasste die Studiengruppe 1 mit den niedrigeren Zellzahlen 526 Patienten, die Studiengruppe 2 mit den Zellzahlen zwischen 350 und 490 pro µl Blut setzte sich aus 296 Patienten zusammen. Bezüglich der Endpunkte zeigten sich deutliche Unterschiede mit 0,64 Todesfällen pro 100 Patientenjahre in der Gruppe 1 gegenüber 0,17 Todesfällen in der Gruppe 2. Auch bezüglich der Aids-definierenden Erkrankungen gab es Unterschiede, die jedoch nicht signifikant ausfielen (1,38 Aids-definierende Erkrankungen pro 100 Patientenjahre versus 0,78 Erkrankungen pro 100 Patientenjahre in der Gruppe 2). Auch beim dritten Endpunkt der Studie, dem Abfall der CD4-Zellzahlen unter 200 Kopien fielen die Unterschiede mit 2,64 pro 100 Patientenjahre in der Gruppe 1 signifikant ungünstiger aus als in Gruppe 2 mit 0,77 Abfällen pro 100 Patientenjahre. Die hohe Wirksamkeit einer antiretroviralen Kombinationstherapie wurde auch durch die berechnete Wahrscheinlichkeit erkennbar, dass über 90 % der Patienten in beiden Gruppen noch nach zehn Jahren keine Aids-definierenden Erkrankungen aufwiesen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die vorgelegten Resultate aus dem Deutschen Kompetenznetzwerk für HIV/Aids bei mehr als 800 Patienten weisen eindeutig

**darauf hin, dass der Beginn einer antiretroviralen Kombinationstherapie frühzeitig bei Zellzahlen von möglichst über 350 CD4-Zellen/ $\mu$ l Blut erfolgen sollte.**

PLETTENBERG, A. et al.  
Infection 2011; 39: 3-12

## Interaktionen

### Interaktion zwischen Vincristin und Azolen mit schwerwiegenden Folgen

Trotz der häufigen Anwendung von Vincristin (diverse Handelsnamen) bei Erwachsenen und Kindern mit neoplastischen Erkrankungen ist über den Metabolismus des Zytostatikums wenig bekannt. CYP3A-abhängige Monoxygenasen sind aber am Abbau der Substanz beteiligt. Es konnte kürzlich gezeigt werden, dass neben CYP3A4 auch das polymorph exprimierte Cytochrom CYP3A5 eine bedeutende Rolle spielt. Pädiatrische Patienten, die CYP3A5 exprimieren und den Arzneistoff daher rascher verstoffwechseln, entwickeln seltener neurotoxische Komplikationen, als Kinder, bei denen dies Enzym nicht aktiv war.<sup>1</sup>

Interaktionen zwischen zwei Arzneimitteln werden meist in Studien mit Probanden untersucht. Untersuchungen bei Probanden sind allerdings nicht verantwortbar, wenn es sich um Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite handelt und die Konsequenzen einer Interaktion schwerwiegend sein könnten. Die Informationen über die Interaktion zwischen Azol-Antimykotika und dem Zytostatikum Vincristin sind daher begrenzt, obwohl eine Verstärkung der Toxizität des Vinca-Alkaloids durch die CYP-inhibitorischen Azole angenommen werden muss. Da in der pädiatrischen Onkologie Pilzinfektionen als Komplikationen zunehmend häufig sind, wird eine Prophylaxe mit Antimykotika bei neutropenischen Patienten empfohlen. Bei einem Einsatz von Azolen ist dabei die hemmende Wirkung auf Cytochrome zu berücksichtigen.

Onkologen aus den Niederlanden werteten die Krankenakten von 20 Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie aus.<sup>2</sup> Sie verglichen das Ausmaß neurotoxischer Symptome bei Vincristin-behandelten Patienten während einer Phase ohne gleichzeitige Gabe eines Azols mit den Symptomen in einer Phase mit gleichzeitiger Gabe von Itraconazol (SEMPERA u.a.), Voriconazol (VFEND) oder Fluconazol (diverse Handelsnamen). Die überwiegende Mehrheit der Kinder (16 / 20) erhielt Itraconazol als Prophylaxe. Die Autoren fanden eine signifikant stärker ausgeprägte periphere Neurotoxizität sowie Obstipation in den Phasen

mit gleichzeitiger Gabe der Azole. Dies galt nicht nur für Itraconazol sondern auch für die beiden anderen, obwohl die geringe Zahl der Patienten keine genauen Aussagen über Unterschiede zwischen den Azolen erlauben. Eine ZNS-Toxizität wurde nur während der gleichzeitigen Antimykotikagabe beobachtet. Die Symptome besserten sich nach Absetzen des Antimykotikums. Die gleichzeitige Gabe von Vincristin und Azolen sollte vermieden werden. Eine Bestimmung der Plasmaspiegel des Vincristins mit entsprechender Dosisanpassung ist problematisch, weil zu wenig Informationen über den Zusammenhang zwischen Blutkonzentrationen und toxischen Wirkungen vorliegen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Itraconazol (SEMPERA u.a.) und andere Azole hemmen den Metabolismus von Vincristin (diverse Handelsnamen). Die neurotoxischen Symptome sind bei gleichzeitiger Gabe verstärkt, wie eine retrospektive Studie in den Niederlanden zeigen konnte. Die gleichzeitige Gabe sollte daher vermieden werden oder kritisch überwacht werden.**

1. EGBELAKIN, A. et al.  
Pediatr Blood Cancer 2011; 56: 361-367
2. VAN SCHIE, R.M. et al.  
J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1853-1856

## 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](mailto:redaktion@zct-berlin.de) (schriftl. Widerruf ist innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!