

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Juli/August 2012 - 33. Jahrg.

Übersicht

Aktuelle Leitlinien zur Behandlung von Fußinfektionen bei Diabetikern

Fußinfektionen bei Patienten mit Diabetes sind häufig und ihre Behandlung ist oftmals problematisch. Typischerweise beginnt der Prozess mit einer relativ kleinen Wunde, die bakteriell kolonisiert ist. Von einer Infektion muss ausgegangen werden, wenn mindestens zwei der klassischen Zeichen einer Entzündung bestehen (Rötung, Schwellung, Schmerz) oder eitriges Sekret vorhanden ist. Bei optimaler Behandlung können derartige Infektionen geheilt werden. Leider kommt es aufgrund inadäquater Diagnosen und Therapien immer wieder zu vermeidbaren Amputationen. Falls möglich, sollte für die exakte Diagnosestellung die Expertise von mikrobiologischer, infektiologischer und chirurgischer Seite genutzt werden.

Diagnose

Bei Patienten mit klinischen Hinweisen auf eine Infektion stellt eine gut durchgeführte mikrobiologische Diagnostik die wichtigste Grundlage der Therapieentscheidung dar. Bei fehlenden Infektionszeichen ist dagegen eine Probenahme nicht indiziert. Vor dem Abstrich müssen zunächst eine Reinigung und ein Debridement des Geschwürs erfolgen, dann wird eine Gewebeprobe vom Ulkusgrund mit einem Skalpell gewonnen. Purulente Sekrete werden mit einer Spritze aspiriert. Die Proben werden rasch in geeigneten Medien für aerobe und anaerobe Erreger ins Labor transportiert.

Diverse Klassifizierungssysteme wurden entwickelt, um im individuellen Fall eine Zuordnung zu einem bestimmten Schweregrad zu ermöglichen. Unter dem Akronym PEDIS existiert zum Beispiel ein System, nach dem die Infektionen in vier Schweregrade eingeteilt werden können. Die Abkürzung steht für *perfusion, extent, depth, infection, sensation* – die Einordnung der Ulzeration erfolgt also zunächst unter Ein-

Inhalt

4/2012

Übersicht	
– Diabetische Fußinfektion	Seite 31-33
Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (52)	
– Aerococcus Spezies	Seite 33
Intensivmedizin	
– Chlorhexidin-Waschung effektiv?	Seite 33-34
– Piperacillin bei Pseudomonas-Infektionen	Seite 34
– In vitro-Testung brauchbar?	
– Procalcitonin-Messungen therapeutisch hilfreich?	Seite 34
Helicobacter pylori-Infektionen	
– Zweitlinientherapie mit Esomeprazol, Moxifloxacin und Amoxicillin	Seite 35
– Welche Therapie nach Versagen der Zweitlinien-Behandlung?	Seite 35
Prävention	
– Konjugierte Pneumokokkenvakzine reduziert resistente Pneumokokken	Seite 35-36
– Prävention rezidivierender Harnwegsinfektionen mit Laktobakterien?	Seite 36
Abdominelle Infektionen	
– Divertikulitis – Antibiotika notwendig?	Seite 36-37
– Antibiotika-Therapie bei EHEC-Infektionen?	Seite 37
Pharmakokinetik	
– Voriconazol-Blutspiegelkontrollen sinnvoll?	Seite 37-38
– Isoniazid: Acetyliererstatus bedeutsam	Seite 38
Nebenwirkungen	
– Makrolide und kardiale Arrhythmien	Seite 38-39
HIV	
– Antivirale Zweierkombination bei Neugeborenen HIV-infizierter Mütter	Seite 39
Resistenz	
– Bakterielle Resistenz folgt den Jahreszeiten	Seite 39-40
Epidemiologie	
– Syphilis-Meldungen nehmen zu	Seite 40

schätzung der Durchblutung, der Größe und der Tiefe der Läsion (Gewebeverlust). Ferner wird beurteilt, ob eine Infektion vorliegt und ob Anzeichen einer Neuropathie

zu erkennen sind. Bereits im Jahr 2004 hatte die US-amerikanische infektiologische Gesellschaft IDSA Leitlinien zur Behandlung von Fußinfektionen bei Patienten mit Di-

Tabelle 1: Empfohlene Antibiotika zur Therapie von Fußinfektionen bei Diabetikern

Schweregrad der Infektion	Wahrscheinlicher Erreger	Antibiotikum
leicht	S. aureus (MSSA) Streptococcus spp.	Clindamycin Cefalexin Coamoxiclav Levofloxacin
	S. aureus (MRSA)	Doxycyclin Cotrimoxazol
mittel oder schwer	S. aureus (MSSA) Streptococcus spp. Enterobacteriaceae Anaerobier	Ceftriaxon Ampicillin/Sulbactam Ertapenem Imipenem Levofloxacin (± Clindamycin) Moxifloxacin Ciprofloxacin plus Clindamycin Tigecyclin
	MRSA	Vancomycin Linezolid Daptomycin
	P. aeruginosa	Piperacillin /Tazobactam
	MRSA Enterobacteriaceae Pseudomonas Anaerobier	Vancomycin plus Ceftazidim (oder Cefepim oder Piperacilin / Tazobactam) Alternative: ein Carbapenem

(mod. nach Lipsky et al., 2012)

abetes veröffentlicht, in denen diese Klassifikation berücksichtigt wurde (vgl. ZCT 2006; 27: 1-5; www.zct-berlin.de). Seitdem ist eine Veränderung im Spektrum der verursachenden Erreger beobachtet worden und weitere klinische Studien zur Therapie diabetischer Fußgeschwüre sind erschienen. Eine Überarbeitung der Empfehlungen wurde daher als notwendig angesehen.¹ Im Vergleich zu den früheren Empfehlungen haben die Autoren ihre Hinweise vereinfacht. Es wird nur noch zwischen „leichten“ und „mittelschweren / schweren“ Infektionen unterschieden (Tabelle 1).

Erreger

Zu den wichtigsten Veränderungen in den vergangenen Jahren gehört die Zunahme der Infektionen durch multiresistente Erreger. Dazu zählen ESBL-(extended-spectrum β -lactamase)-produzierende Enterobacteriaceae, multiresistente Pseudomonas und vor allem Methicillin-resistente S. aureus (MRSA). Die Angaben zur Prävalenz dieser multiresistenten Staphylokokken liegen zwischen 5 und 30 %. Verschiedene Faktoren sind identifiziert worden, die das Risiko für eine MRSA-Beteiligung erhöhen. Dazu gehört vor allem eine zuvor durchgemachte Infektion mit diesen Erregern, ein vorhergehender Krankenhausaufenthalt, das Vorliegen einer Osteomyelitis sowie

eine nasale Besiedlung mit dem Keim. Eine MRSA-Infektion heilt relativ langsam und ist häufig die Ursache für einen längeren Krankenhausaufenthalt. Bessere Kenntnisse über die Eigenschaften der Erreger könnten hilfreich für die Diagnose sein und könnten für eine Verlaufsbeurteilung herangezogen werden.

Eine detaillierte Analyse der Virulenzfaktoren bei Staphylokokken von insgesamt 118 Patienten wurde in einer Universitätsklinik in Frankreich durchgeführt, um ein kolonisiertes von einem infizierten Ulkus zu unterscheiden. Mittels PCR wurden insgesamt 31 der häufigsten Virulenzfaktoren der Erreger analysiert, 41 % dieser Staphylokokken waren MRSA. Unter den Bedingungen dieser Studie gelang es, fünf Faktoren zu identifizieren, durch deren Nachweis Grad-1-Ulzera von Grad-2- bis Grad-4-Ulzera unterschieden werden können. Als nützlich erwiesen sich zwei Gene für Enterotoxine, sowie für Hämolyisin und Leukocidin. Sie waren bei Staphylokokken von kolonisierten Ulzera häufiger, das Gen für Kapseltyp 8 war bei diesen Erregern dagegen seltener nachweisbar.²

Klinische Studien

Infektiologen aus Nîmes, Frankreich, werten alle randomisierten klinischen Studi-

en zur Behandlung der diabetischen Fußinfektionen aus, die zwischen 1999 und 2009 publiziert worden waren. Insgesamt waren es 14 Studien, sechs davon waren Doppelblindstudien. Die Zahl aller behandelten Patienten lag bei über 3.000. Leider gab es erhebliche Unterschiede im Studiendesign, den Einschlusskriterien und den statistischen Methoden, die zur Auswertung angewandt wurden. Das Vorliegen einer Osteomyelitis oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit verschlechterte die Therapieresultate erheblich. Der Einschluss dieser Patienten in die Untersuchung war keinesfalls einheitlich. Da auch die Endpunkte zur Bewertung des Therapieerfolgs sowohl nach klinischen als auch nach mikrobiologischen Kriterien nicht einheitlich definiert waren, lassen sich die Studien untereinander kaum vergleichen. Die Erfolgsraten zeigten eine hohe Variabilität: sie lagen nach mikrobiologischen Kriterien zwischen 32 % und 96 %, nach klinischen Kriterien zwischen 28 % und 91 %. Eine Empfehlung, welches Antibiotikum am besten geeignet sei, ließ sich aus den Studien nicht ableiten.

In insgesamt fünf der neueren Studien wurde in einem Therapiearm Piperacillin in Kombination mit Tazobactam verwendet (TAZOBAC u.a.). Die Wirksamkeit des Antibiotikums wurde nach klinischen und mikrobiologischen Kriterien verglichen mit

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (52)

Erkrankungen durch *Aerococcus Spezies*

Taxonomie, Morphologie und Kultur

Zur Zeit beschriebene Spezies der Gattung *Aerococcus* mit Nachweis beim Menschen sind *A. urinae*, *A. sanguinicola* und *A. viridans*. Es handelt sich um grampositive Kokken, die auf den üblichen Nährmedien für grampositive Keime kultivierbar sind und leicht mit Staphylokokken, Enterokokken oder Streptokokken wegen des Wachstumsverhaltens (α -Hämolyse auf bluthaltigen Medien) sowie der Lagerung im Grampräparat verwechselt werden können. Beim Menschen wird *A. viridans* in der Flora des oberen Respirationstraktes oder auf der Haut gefunden.¹ Die Keime sind auch in der Umwelt (Luft, Staub, Vegetation); bei Krustentieren können Infektionen hervorgerufen werden.

Pathogenese, Epidemiologie und ausgewählte Krankheitsbilder

Virulenzfaktoren sind bis jetzt nicht beschrieben worden. Obwohl von einer geringen Pathogenität der Arten dieser Gattung ausgegangen wird, sind Harnwegsinfektionen, Bakteriämien sowie häufig tödlich verlaufende Endokarditiden beschrieben.^{2,3} Überwiegend sind ältere Patienten mit Erkrankungen des Urogenitalsystems wie einer Prostatahyperplasie betroffen.⁴ Weitere Krankheitsbilder sind Spondylodiszitis,⁵ Peritonitis bei Peritonealdialyse,⁶ Lymphadenitis⁷ oder Meningitis.⁸ In den Niederlanden beträgt die Inzidenz von Harnwegsinfektionen bzw. Bakteriämien 54 und 3 pro 1.000.000 Einwohner und Jahr, Zahlen für Deutschland liegen nicht vor.

Diagnostik

Kultureller Erregernachweis aus klinischen Materialien wie Urin oder Blut.

Therapie

A. urinae ist empfindlich gegen Penicillin, Amoxicillin (diverse Handelsnamen) sowie Cephalosporine (z.B. CEFUROXIM RATIOPHARM u.a.), Fosfomycin (INFECTOFOFOS u.a.) und Vancomycin (VANCOMYCIN LEDERLE u.a.), eine wechselnde Empfindlichkeit besteht gegenüber Chinolonen [z.B. Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.)], Clindamycin (SOBELIN u.a.), Doxycyclin (DOXYCYCLIN STADA u.a.) oder Erythromycin (ERYTHROMYCIN STRAGEN u.a.). Unwirksam sind Sulfonamide und/oder Trimethoprim sowie Aminoglykoside.⁹ Stämme von *A. viridans* mit Resistenz gegen Penicillin und Cotrimoxazol (COTRIM u.a.) sind beschrieben.¹⁰ Dagegen sind *A. sanguinicola*-Isolate gegen Fosfomycin resistent und empfindlich auf Cotrimoxazol.¹¹ Zur Einleitung einer korrekten Therapie ist die genaue Speziesidentifikation sowie eine Empfindlichkeitstestung unerlässlich.

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

Ertapenem (INVANZ)⁴, Ampicillin-Sulbactam (UNACID u.a.)⁵, Moxifloxacin (AVALOX)^{6,7} oder Imipenem (ZIENAM u.a.)⁸. Eine signifikante Überlegenheit eines dieser Antibiotika konnte nicht festgestellt werden.

ZUSAMMENFASSUNG: Eine Veränderung im Spektrum der am häufigsten isolierten Erreger und weitere klinische Studien waren der Anlass für neue Empfehlungen zur Diagnose und Therapie von Fußinfektionen bei Patienten mit Diabetes. Trotz Anwendung neuerer Methoden in der Mikrobiologie bleibt die Diagnose schwierig. Da in vielen Fällen wesentliche pathogenetische Aspekte, wie schlechte Blutversorgung und Neuropathie, zu wenig berücksichtigt werden, sind die Ergebnisse einer antibiotischen Therapie oftmals nicht zufriedenstellend. Angesichts der Heterogenität der vorliegenden Studien zur antimikrobiellen Behandlung lassen sich auch aus den neueren Studien keine eindeutigen Therapieempfehlungen ableiten. Insgesamt bestätigt sich, dass möglichst die zugrunde liegenden pathogenetischen Faktoren beeinflusst werden sollten, da diese Maßnahmen mindestens ebenso bedeutsam sind, wie das zur Therapie eingesetzte Antibiotikum.

- LIPSKY, B. et al. Clin Inf Dis 2012; 54: 132-173
- SOTTO, A. et al. Diabetes Care 2008; 31: 2318-2324
- CROUZET, J. et al. Int J Inf Dis 2011; 15: e601-e610
- LIPSKY, B. et al. Lancet 2005; 366: 1695-1703
- HARKLESS, L. et al. Surg Infect 2005; 6: 27-40
- GIORDANO, P. Int J Antimicrob Agents 2005; 26: 357-365
- LIPSKY, B. et al. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 370-376
- SALTOGLU, N. et al. Clin Microbiol Inf 2010; 16: 1252-125

Intensivmedizin

Chlorhexidin-Waschung effektiv bei Intensivpatienten zur Kontrolle resistenter Bakterien?

Patienten auf Intensivstationen weisen eine erhebliche Disposition für Infektionen durch resistente bakterielle Erreger auf.

Die hauptsächlichen Risikofaktoren sind schwere Grunderkrankungen, Immundefizienz, der Einsatz von invasiven Maßnahmen, wie Venen- und Harnblasenkatheter, sowie der extensive Einsatz von Antibiotika. Chlorhexidin (SKINSEPT F u.a.) ist ein wirksames Mittel zur Desinfektion der Haut und wurde schon 1950 in die Therapie eingeführt. In den letzten Jahren hat diese Substanz erneutes Interesse erfahren, da resistente bakterielle Erreger häufig die Haut von Intensivpatienten kolonisieren und mittels der Hände des medizinischen Personals von Patient zu Patient übertragen werden. Die Wirksamkeit von Chlorhexidin-Waschungen ist allerdings umstritten.

In der vorliegenden Metaanalyse wurden insgesamt 16 Studien analysiert, von denen sieben letztlich hinsichtlich der Fragestellung akzeptiert werden konnten. In drei Studien konnte mittels Chlorhexidin-Waschungen die Inzidenz von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Kolonisationen signifikant gesenkt werden, was der primäre Endpunkt in diesen Studien war. Die Häufigkeit von MRSA-Infektionen war der primäre Endpunkt in drei Studien, zwei weitere Studien publizierten begrenzte Daten für die Inzidenz von MRSA-Infektionen. Eine statistisch signifikante Abnahme von MRSA-Infektionen wurde nur in einer Studie beobachtet.

Interessanterweise konnte in zwei Studien keine Verminderung von MRSA-Bakteriämien nachgewiesen werden, obwohl die MRSA-Kolonisation signifikant verringert worden war. In einer weiteren Studie wurden Kolonisation und Bakteriämien durch Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) analysiert und es konnte eine Reduktion um 45 % und 78 % erreicht werden. Die publizierten Ergebnisse hinsichtlich der Chlorhexidin-Körperwaschung bezüglich einer Prävention von Infektionen durch grampositive und gramnegative Erreger waren deutlich heterogener. In einer Studie konnte eine signifikante Verminderung um 61 % hinsichtlich der Inzidenz von primären bakteriämischen Infektionen jeglicher bakterieller Ursache beobachtet werden, während in zwei weiteren Studien keine Veränderung hinsichtlich der Inzidenz von Venenkatheter-assoziierten bakteriämischen Infektionen registriert wurde. Insgesamt war ein signifikant positiver Einfluss der Chlorhexidinanwendung auf die Kolonisation mit resistenten gramnegativen Bakterien nicht ersichtlich.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Insgesamt war die Studienlage bezüglich der Anwendung von Chlorhexidin (SKIN-SEPT F u.a.)-Waschungen bei Intensivpatienten recht heterogen und unbefriedigend. Allerdings konnte in einzelnen Studien eine deutliche signifikante Verminderung der Kolonisation und Infektion mit MRSA und VRE nachgewiesen werden. Dieser Effekt konnte in den analysierten Studien nicht hinsichtlich der Kolonisation mit gramnegativen resistenten Erregern gezeigt werden.

DERDE, L.P.G. et al.
Intensive Care Med 2012; 38: 931-939

Piperacillin bei Pseudomonas-Infektionen – in vitro-Aktivität und Therapieerfolg

Piperacillin (PIPRIL u.a.) hat unter den heute verfügbaren Penicillinen die höchste in vitro-Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Entscheidend für die Einordnung eines isolierten Krankheitserregers in die Kategorien „empfindlich“ oder „resistent“ ist die Bestimmung eines Grenzwertes des betreffenden Antibiotikums. Bis zum Juni 2011 wurde durch die US-amerikanische CLSI der *breakpoint* für Piperacillin bei *P. aeruginosa* auf 64 mg/l festgelegt. Dieser hohe Wert wurde unter anderem damit begründet, dass β -Laktamantibiotika bei Infektionen durch diesen Erreger meist in Kombination mit einem Aminoglykosid angewandt werden, wobei ein synergisti-

scher Effekt erwartet werden kann. Heute gilt jedoch ein niedrigerer Wert von 16 mg/l, der mit der europäischen Einordnung durch EUCAST übereinstimmt.

Um zu überprüfen, wie sich die Änderungen im Vergleich zur klinischen Wirksamkeit des Antibiotikums verhalten, werteten Pädiater der Johns Hopkins Klinik in Baltimore, USA, retrospektiv die Daten von 170 Kindern aus. Bei allen Patienten war zwischen 2001 und 2010 *P. aeruginosa* in einer Blutkultur nachgewiesen worden und sie wurden mit Piperacillin in Dosierungen von 300 oder 400 mg/kg Körpergewicht behandelt. Fast alle hatten das Antibiotikum in Kombination mit Tazobactam (TAZO-BAC u.a.) erhalten. Verglichen wurde nun das Therapieergebnis mit den minimalen Hemmkonzentrationen. Während nach der zuvor üblichen Einteilung 225 von 232 Isolaten als sensibel eingestuft wurden, waren bei Heranziehung des niedrigeren Grenzwertes nur 163 Isolate sensibel, 62 wurden als „intermediär“ beurteilt. Innerhalb von 30 Tagen nach Diagnosestellung waren 9 % der Kinder verstorben, deren Erreger einen MHK-Wert von höchstens 16 mg/l hatten; unter jenen Patienten mit weniger empfindlichen Stämmen (MHK: 32 oder 64 mg/l) waren 24 % verstorben.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Ein Grenzwert von 16 mg/l für die Einordnung von Piperacillin (PIPRIL u.a.)-sensiblen Pseudomonas-Stämmen korreliert besser mit den klinischen Resultaten als ein um 2 Stufen höherer Grenzwert. Bei MHK-Werten von 32 mg/l und höher sollten alternative Antibiotika verabreicht werden.

TAMMA, P.D. et al.
Clin Inf Dis 2012 (advance access, 13. Juni 2012)

Procalcitonin-Messungen bei Intensivpatienten hilfreich?

Procalcitonin (PCT) ist ein Precursor des Calcitonins und wird bei gesunden Personen in den thyreoidalen C-Zellen gebildet. Bei manifesten Infektionen wird es vorwiegend in extrathyreoidalen Zellen, wie z.B. in neuroendokrinen pulmonalen Zellen und Monozyten produziert. Bei gesunden Erwachsenen liegt die PCT-Plasmakonzentration unterhalb von 0,1 ng/ml. Erhöhungen des PCT werden bei Infektionen beobachtet, aber auch bei nicht infektiösen Ursachen wie Neoplasmen und akuten Myokardinfarkten. Mediatoren wie Exotoxine, TNF-alpha und andere Cytokine regen die PCT-Produktion an. Mehrere Studien haben den

Stellenwert der Messung des hochsensiblen PCT's bei Infektionen der tiefen Atemwege im ambulanten und stationären Bereich positiv bewertet, insbesondere hinsichtlich des primären Einsatzes von Antibiotika und auch hinsichtlich der frühzeitigen Beendigung einer antibiotischen Therapie ohne die Gefahr von infektiösen Komplikationen.

In einer Metaanalyse einer Arbeitsgruppe der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin (ESICM) wurde der Stellenwert von PCT bei Intensivpatienten qualitativ als gut bewertete klinische Studien wurden bei der Literatursuche identifiziert und analysiert. Die primären Endpunkte umfassten die Dauer der antibiotischen Therapie für die erste Infektionsmanifestation auf der Intensivstation und die 28-Tagesletalität. Sekundäre Endpunkte waren die Dauer des Intensivstationsaufenthaltes, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, die Anzahl der Antibiotika-freien Tage innerhalb der ersten vier Wochen im Krankenhaus, Rezidive und Superinfektionen. Insgesamt 2199 Patienten wurden in den untersuchten Studien eingeschlossen, von denen 1.098 der PCT-basierten Behandlung zugeordnet wurden und 1.101 Patienten waren in der Kontrollgruppe. Drei der analysierten Studien umfassten chirurgische Patienten, drei Studien betrafen vorwiegend septische Patienten und in einer Studie wurden Patienten mit beatmungsassoziierten Pneumonien eingeschlossen.

In der PCT-gesteuerten Behandlungsgruppe wurden die Antibiotika abgesetzt, soweit die PCT-Konzentration unterhalb von 0,5 ng/ml lag. Die Dauer der Antibiotikabehandlung für die erste Infektionsepisode konnte in der PCT-basierten Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrolle um 3,15 Tage gesenkt werden, was hochsignifikant war. Hinsichtlich der 28 Tagesletalität ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen, die Letalität schwankte allerdings erheblich zwischen den einzelnen Studien von 15,7 % bis 38,2 %. Hinsichtlich der sekundären Studienendpunkte waren keine Unterschiede feststellbar bezüglich der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, der Dauer des Krankenhausaufenthaltes sowie der Anzahl der Rezidive und der Superinfektionen; in drei der sieben Studien wurden die Antibiotika-freien Tage innerhalb der ersten vier Wochen des stationären Aufenthaltes berechnet und diese ergaben einen Unterschied von 3,08 Tage zugunsten der PCT-basierten Behandlung.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Procalcitonin-basierte Behandlung kann bei Intensivpatienten mit bakteriellen Infektionen die Dauer der Antibiotikatherapie signifikant senken. Ein Einfluss auf

die Letalität konnte durch die verkürzte Antibiotika-Gabe nicht beobachtet werden.

MATTHAIIOU, D.K. et al.
Intensive Care Med 2012; 38: 940-949

Helicobacter pylori-Infektionen

Esomeprazol, Moxifloxacin und Amoxicillin als Zweitlinien-Therapie

Die Dreifachtherapie mit einem Protonenpumpeninhibitor, Moxifloxacin (AVALOX) und Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.) ist in der Erstlinientherapie der Helicobacter pylori-Infektion wirksam. In der vorliegenden Studie sollte der Stellenwert einer Dreifachtherapie aus Esomeprazol (NEXIUM), Moxifloxacin und Amoxicillin zur Zweitlinien- oder Rescue-Therapie untersucht werden sowie der Einfluss der Therapiedauer auf den Erfolg. Hierzu wurden 80 Patienten mit H. pylori-Infektionen und mindestens einer vorausgegangenen erfolglosen Eradikationsbehandlung randomisiert einer oralen Therapie mit Esomeprazol (2 x 20 mg/Tag), Moxifloxacin (1 x 400 mg/Tag) und Amoxicillin (2 x 1 g/Tag) über entweder sieben Tage (EMA-7) oder 14 Tage (EMA-14) zugeteilt. Die erfolgreiche Eradikation wurde durch einen ¹³C-Harnstoff-Atemtest gesichert. Eine Resistenztestung wurde bei allen Patienten zu Beginn der Studie und bei den Patienten ohne erfolgreiche Therapie durchgeführt. 60 % der 80 Patienten hatten zuvor mehr als zwei Eradikationsbehandlungen erhalten. Eine Resistenz gegenüber Clarithromycin (KLACID u.a.) und Metronidazol (CLONT u.a.) ließ sich zu Beginn bei 70,5 % bzw. 61,5 % der Patienten nachweisen. Die Eradikationsrate entsprechend einer Intention-to-treat-Analyse war bei 14-tägiger Therapie signifikant höher als bei einer Behandlung über sieben Tage (95 % versus 78,9 %). Es ließ sich kein unabhängiger Risikofaktor für ein Therapieversagen identifizieren. Schwere unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Allerdings brachen fünf der EMA-14-Patienten (12,5 %) im Vergleich zu keinem aus der EMA-7-Gruppe die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig ab (P = 0,031). Eine Resistenz gegenüber Moxifloxacin nach der Therapie wurde bei einem von sieben Patienten, bei denen H. pylori isoliert worden war, nachgewiesen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Zweitlinien-/Rescuetherapie zur Helicobacter pylori-Eradikation mit Eso-

meprazol (NEXIUM), Moxifloxacin (AVALOX) und Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.) ist effektiv und wird gut vertragen. Eine 14tägige Behandlungsdauer erhöht die Eradikationsrate signifikant, aber induziert auch eine erhöhte Nebenwirkungsrate.

MIEHLKE, S. et al.
Helicobacter 2011; 16: 420-426

Erneute Vierfachtherapie nach Versagen der Zweitlinien-Therapie erfolgreich?

Eine Vierfachtherapie bestehend aus einem Protonenpumpeninhibitor, Bismut (in Deutschland nicht im Handel), Metronidazol (CLONT u.a.) und einem Tetracyclin ist die Standard-Zweitlinientherapie bei Helicobacter pylori-Infektionen und erreicht in Korea eine Eradikationsrate von etwa 80 %. Eine Standard-Drittlinien-Therapie ist derzeit nicht etabliert, obwohl zahlreiche Protokolle vorgeschlagen wurden. Die vorliegende Studie sollte die Effektivität eines erneuten Therapieversuchs mit einer Vierfachtherapie vor Einsatz einer Drittlinienbehandlung mit neuen Substanzen untersuchen. Bei 80 von 746 Patienten, die zwischen Januar 2002 und September 2010 in der koreanischen Universitätsklinik in Ansan mit einer Zweitlinientherapie behandelt wurden, konnte H. pylori nicht eradiziert werden; 45 dieser Patienten wurden in die vorliegende Studie eingeschlossen. Die Eradikation von H. pylori wurde mittels ¹³C-Harnstoff-Atemtest mindestens vier Wochen nach Therapieende gesichert. Die Patienten mit Therapieversagen wurden über zwei Wochen erneut mit einer Vierfachtherapie behandelt und bezüglich der Effektivität und Sicherheit untersucht. Von den 45 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten drei Patienten nicht nachverfolgt werden, zwei wiesen eine unzureichende Compliance auf. Die Eradikationsrate bei den 40 erneut behandelten Patienten betrug entsprechend der per Protokoll-Analyse 75 %. 17 Patienten berichteten über geringgradige Unverträglichkeitsreaktionen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Ein erneuter Eradikationsversuch mit einer Vierfachtherapie (Protonenpumpeninhibitor, Bismut, Metronidazol und Tetracyclin) vor Einsatz einer Drittlinientherapie erscheint sicher und effektiv bei Patienten, die auf eine Zweitlinientherapie mit Vierfachmedikation nicht angesprochen haben.

LEE, S.K. et al.
Helicobacter 2011; 16: 410-414

Prävention

Prävention Antibiotika-resistenter Pneumokokken-Infektionen durch konjugierte Vakzine

In den USA betrug die jährliche Rate an invasiven Pneumokokken-Infektionen in den späten Neunziger Jahren jährlich etwa 63.000 mit etwa 6.100 Todesfällen. Nach der Einführung der ersten konjugierten, siebenvalenten Pneumokokken-Vakzine (PREVENAR 7) wurde ein deutlicher Abfall dieser Zahlen auf etwa 44.000 invasive Infektionen jährlich beobachtet. In den Neunziger Jahren wurde auch ein Anstieg von invasiven Pneumokokken-Infektionen durch Antibiotika-resistente Erreger beobachtet, der nach Einführung der konjugierten Vakzine ebenfalls einen Rückgang zeigte. Erklärbar dadurch, dass die sieben Serotypen in PREVENAR 7 im Jahre 1998 78 % der resistenten Serotypen erfasste. Allerdings wurde schon im Jahre 2003 ein allmählicher Anstieg von Pneumokokken-Infektionen bei Kindern durch Antibiotika-resistente Erreger beobachtet, wobei zu diesem Zeitpunkt Pneumokokken-Serotypen dominierten, die nicht im Impfstoff enthalten waren. Insbesondere der Serotyp 19A war für diesen Anstieg verantwortlich.

In einem prospektiven Surveillance-System unter Leitung der Zentralen Gesundheitsbehörde in den USA (CDC), welches die Mehrzahl der Bezirke in den amerikanischen Ländern Connecticut, Kalifornien, Georgia, Maryland, Minnesota, New York, Oregon, Tennessee, Colorado und New Mexiko umfasste, wurde die Entwicklung der resistenten Pneumokokken über zehn Jahre von 1998 bis 2008 analysiert. Während dieses Zeitraums erfasste das Surveillance-System insgesamt 43.198 invasive Pneumokokken-Infektionen. Penicillin-resistente Stämme verursachten 6 bis 14 % dieser Infektionen, wobei die höhere Inzidenz bei älteren sowie jüngeren Patienten registriert wurde. Zwischen 1998/1999 und 2008 verminderte sich die Infektionsrate durch Penicillin-resistente Pneumokokken um 64 % für Kinder im Alter unter fünf Jahren (von 12,1 auf 4,4 Fälle per 100.000) und um 45 % für ältere Erwachsene im Alter über 65 Jahre (von 4,8 auf 2,6 Fälle per 100.000). Trotz des Anstiegs von Pneumokokken-Infektionen durch resistente Erreger in den Jahren 2003 bis 2004 bei Kindern unter fünf Jahren und bei Erwachsenen über 65 Jahren im Jahr 2005 lagen die Raten der nicht-empfindlichen Pneumokokken als Verursacher von invasiven Infektionen unterhalb der Inzidenz in den Jahren 1999 bis 2001 für alle weiteren getesteten Antibiotika (Clindamycin,

Cotrimoxazol, Erythromycin, Tetracyclin, Levofloxacin, Vancomycin, Chloramphenicol). Dieses galt für beide Altersgruppen, war jedoch bei den Kindern unter fünf Jahren stärker ausgeprägt. Interessanterweise erfassten die 13 Serotypen in PREVENAR 13 78 % bis 97 % der in den Jahren 2007 bis 2008 nachgewiesenen Penicillin-resistenten Erreger.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Neben einem deutlichen Rückgang der invasiven Pneumokokken-Infektionen insgesamt in den USA nach Einführung der konjugierten Vakzine im Jahre 2000 ist es auch zu einem deutlichen Rückgang der Infektionen durch Antibiotika-resistente Erreger gekommen. Die Anzahl der Pneumokokken-Infektionen durch resistente Erreger ist bis zum Jahre 2008 deutlich unter den Inzidenzen vor Einführung der konjugierten Vakzine bei Kindern unter fünf Jahren und in der Altersgruppe über 65 Jahre geblieben. Die 2008 nachgewiesenen Antibiotika-resistenten Pneumokokken werden je nach Alter zwischen 78 % und 97 % durch die zusätzlichen Serotypen in der 13valenten konjugierten Pneumokokken-Vakzine (PREVENAR 13) erfasst.

HAMPTON, L.M. et al.
J Infect Dis 2012; 205: 401-411

Prävention rezidivierender Harnwegsinfektionen: Laktobakterien versus Cotrimoxazol

Bei postmenopausalen Frauen mit drei und mehr Harnwegsinfektionen pro Jahr wird von Expertenseite die vaginale Applikation von Östrogenen oder eine niedrigdosierte orale Antibiotikaphylaxe empfohlen. Wegen der zunehmenden und inzwischen kritischen Resistenzentwicklung von uropathogenen Erregern sowie der Abneigung vieler Frauen hinsichtlich einer vaginalen Östrogenapplikation sind alternative Präventionsanstrebungen notwendig. Bei postmenopausalen Frauen kommt es zu einer deutlichen Verminderung der vaginalen Laktobakterien, was zu einer vermehrten Kolonisation mit Enterobakterien disponiert, welche wiederum ursächlich für häufige Harnwegsinfektionen sind. Die orale Gabe von einer Mischung aus *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 und *Lactobacillus reuteri* RC-14 stellte in einer Studie die vaginale Laktobakterienflora her und reduzierte die Kolonisation dieses Bereiches mit potenziell pathogenen Erregern.

In einer Multicenter-Studie wurden zwischen Januar 2005 und August 2007 in

Holland prospektiv 252 postmenopausale Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen eingeschlossen. 127 Frauen erhielten täglich 480 mg Cotrimoxazol (div. Präparate) täglich über ein Jahr und 125 Patientinnen nahmen täglich eine Kapsel mit 10^9 Kolonie-bildenden Einheiten der beiden Laktobakterien zweimal täglich ein. Die primären Endpunkte der Doppelblindstudie waren die Anzahl der symptomatischen Harnwegsinfektionen, der Anteil der Patientinnen mit mindestens einem Harnwegsinfekt während der 12 Monate, die Zeit bis zur ersten Infektion und die Resistenzentwicklung von *E. coli*. Die mittlere Anzahl der symptomatischen Harnwegsinfektionen in dem Jahr vor Einschluss in die Studie lag bei 7,0 in der Cotrimoxazolgruppe und bei 6,8 in der Vergleichsgruppe. In der Intention-to-treat-Analyse ergaben sich nach 12 Monaten 2,9 Harnwegsinfektionen in der Antibiotikagruppe und 3,3 in der Laktobakteriengruppe. Ein symptomatischer Harnwegsinfekt trat bei 69,3 % in der Cotrimoxazolgruppe auf und in 79,1 % in der Vergleichsgruppe. Die mediane Zeitdauer bis zur ersten Harnwegsinfektion betrug sechs bzw. drei Monate. Ein Monat nach Beginn der Cotrimoxazol-Prophylaxe stiegen die Resistenzraten gegenüber Cotrimoxazol, Trimethoprim und Amoxicillin von 20 bis 40 % zu Beginn der Studie auf 80 bis 95 % für *E. coli* an, die aus dem Stuhl und Urin von asymptomatischen Frauen oder von Patientinnen mit Harnwegsinfektionen gewonnen worden waren. In der Laktobakterien-Prophylaxegruppe konnte kein Resistenzanstieg beobachtet werden. Die häufigsten Unverträglichkeitsreaktionen beider Gruppen waren abdominelle Symptome wie Übelkeit, Brechreiz und Durchfälle sowie Hautreaktionen; 5,2 % der Patienten in der Cotrimoxazol-Gruppe beendeten die Behandlung vorzeitig im Vergleich zu 12,2 % in der Vergleichsgruppe, wobei in der letzteren abdominale Schmerzen und/oder Diarrhöen im Vordergrund standen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser Doppelblindstudie mit postmenopausalen Frauen, die an sehr häufig rezidivierenden Harnwegsinfektionen litten, erwies sich die Kombination von zwei oral verabreichten Laktobakterienmischungen als weniger wirksam im Vergleich zu einer niedrig dosierten Cotrimoxazol (COTRIM u.a.)-Prophylaxe. Allerdings wurden in der Laktobakteriengruppe keine Resistenzanstiege beobachtet, was im deutlichen Gegensatz zu einer 80 bis 95 %igen Resistenzentwicklung unter der Cotrimoxazol-Prophylaxe der isolierten *E. coli* stand.

BEERPOT, M.A.J. et al.
Arch Intern Med 2012; 172: 704-7012

Abdominelle Infektionen

Antibiotika offenbar nicht notwendig bei unkomplizierter Divertikulitis!

Eine Divertikulose ist die häufigste Erkrankung des Kolons. Sie besteht bei einem ständig zunehmendem Anteil der Bevölkerung in westeuropäischen und anderen Ländern. Bei Personen über 45 Jahren lässt sich diese Veränderung bereits bei etwa jedem Dritten nachweisen, bei älteren Menschen sind sogar zwei Drittel betroffen. Eine entzündliche Komplikation kann bei mehr als 10 % der Menschen in westlichen Ländern im Laufe ihres Lebens erwartet werden. Die unkomplizierte Divertikulitis äußert sich typischerweise durch Bauchschmerzen, Fieber und Veränderung der entsprechenden Laborparameter. Da Komplikationen, die einen chirurgischen Eingriff oder Drainage erfordern, selten sind, werden die meisten Patienten konservativ behandelt. Neben einer intravenösen Flüssigkeitszufuhr zählt auch die Gabe von Antibiotika dazu, obwohl die Empfehlungen nicht durch Ergebnisse von randomisierten Studien belegt sind.¹ Das lange akzeptierte Konzept, dass die Divertikulitis das Ergebnis einer Mikroperforation des Kolons sei, wird heute in Frage gestellt. Neuere Vorstellungen zur Pathogenese deuten darauf hin, dass es sich um eine nicht bakteriell bedingte entzündliche Darmerkrankung handelt.

Da die in diversen Leitlinien empfohlene und häufig durchgeführte Antibiotikatherapie nicht durch fundierte klinische Daten gesichert ist, wurde in Schweden eine randomisierte prospektive Studie mit mehr als 600 Patienten durchgeführt. Etwa die Hälfte der Patienten bekam Antibiotika, die andere Hälfte wurde ohne Antibiotika versorgt. Eine unkomplizierte Divertikulitis war zuvor aufgrund der klinischen Symptome, der Laborbefunde und einer CT-Untersuchung des Bauchraums und Beckens diagnostiziert worden. Fieber von mindestens 38° C war ein wichtiges Einschlusskriterium. Typischerweise erfolgte die Antibiotikatherapie zunächst mit einem Cephalosporin, wie Cefotaxim (CLAFORAN u.a.) plus Metronidazol (CLONT u.a.) oder mit einem Carbapenem [z.B. Meropenem (MERONEM u.a.)] oder mit Piperacillin plus Tazobactam (TAZOBAC u.a.). Nach einigen Tagen wurde die Therapie auf eine orale Gabe von Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) plus Metronidazol umgestellt, insgesamt wurde mindestens eine Woche lang behandelt. Diese Behandlung wurde bei 314 Patienten angewandt, im Vergleich dazu bekamen 309 Patienten keine Antibiotika.

Die Patientengruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Lebensalter, Geschlecht oder Grunderkrankungen. Mehr als ein Drittel waren bereits zuvor an einer Divertikulitis erkrankt gewesen: hier bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Antibiotika: 35,6 % vs. keine Antibiotika: 44,8 %). Die klinische Symptomatik war innerhalb von drei Tagen rasch rückläufig und die Patienten konnten in der Regel zu diesem Zeitpunkt entlassen werden. Dabei war kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennbar. Bei zehn Patienten (3,2 %), für die initial aufgrund der Randomisierung keine antimikrobielle Therapie vorgesehen war, wurde eine Antibiotikatherapie dennoch begonnen, weil sich die Symptome nicht besserten. Bei drei Patienten (1 %) wurde die Antibiotikatherapie beendet, weil sie allergisch auf das Arzneimittel reagierten. Komplikationen, wie Perforation oder Abszess, traten bei 1,0 % der Patienten mit Antibiotika, im Vergleich zu 1,9 % in der Vergleichsgruppe auf. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,3$). Ebenso gab es in der Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten keine Unterschiede hinsichtlich einer erneuten Divertikulitis-Episode: sie lag in beiden Gruppen bei 16 %.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer randomisierten klinischen Studie bei mehr als 600 Patienten mit unkomplizierter Divertikulitis wurde in Schweden gezeigt, dass offenbar in den meisten Fällen eine Antibiotikatherapie nicht erforderlich ist. Der Rückgang der Symptome, wie Fieber und Bauchschmerzen, erfolgte bei den antibiotisch behandelten Patienten ebenso rasch, wie bei denen, die zum Vergleich keine Antibiotika bekommen hatten. Nur bei einigen Patienten musste – trotz anderer Zuordnung – eine antibiotische Therapie begonnen werden, weil sich die Symptome ohne spezifische Therapie verschlechterten. Eine Antibiotikatherapie sollte Patienten mit komplizierter Divertikulitis vorbehalten sein.

1. De KORTE, N. et al.
Brit J Surg 2011; 98: 761-767
2. CHABOCK, A. et al.
Brit J Surg 2012; 99: 532-539

Effekt verschiedener Antibiotika auf die Toxinproduktion von EHEC O104:H4

Zwischen Mai und Juli 2011 erkrankten in Deutschland mehr als 3.800 Personen an einer Infektion durch einen seltenen

enterohämorrhagischen E. coli-Stamm (Serotyp O104:H4). Während das öffentliche Interesse inzwischen längst abgenommen hat, setzt sich die wissenschaftliche Aufarbeitung des Ausbruchs fort. Der Erreger ist resistent gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen, aber reagiert empfindlich auf Carbapeneme, Fluorchinolone und Aminoglykoside. Von einer antibiotischen Therapie der Patienten wurde jedoch abgeraten, weil Antibiotika zu einer vermehrten Produktion des wichtigen Virulenzfaktors Shigatoxin führen können, wie aus Untersuchungen mit anderen EHEC-Stämmen, wie zum Beispiel O157:H7 bekannt ist. Allerdings bestehen Unterschiede zwischen den Antibiotika: einige erhöhen die Synthese des Virulenzfaktors, andere haben kaum einen Effekt und einige führen sogar zu einer verringerten Produktion. Vor einigen Monaten wurden unerwartete, positive Effekte von Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) bei EHEC-Infizierten beschrieben (vgl. ZCT 2012; 33:27), die darauf hinweisen, dass die Wirkungen der Antibiotika auf die EHEC-Erreger nicht pauschal beurteilt werden können.

Mikrobiologen aus Münster haben die Effekte verschiedener Antibiotika in subinhibitorischen Konzentrationen auf EHEC-Isolate des Ausbruchs untersucht und die Ergebnisse in einer aktuellen Publikation beschrieben. Danach unterscheidet sich die Wirkung von Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) deutlich von der der anderen Antibiotika. Während das Fluorchinolon zu einem signifikanten Anstieg der Toxinproduktion führt, verursachen Meropenem (MERONEM u.a.), Azithromycin, Rifaximin (XIFAXAN) und auch Tigecyclin (TYCICIL) eine Abnahme des Toxins. Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus anderen Arbeitsgruppen, die eine etwa achtzigfache Zunahme der Toxinproduktion durch Ciprofloxacin beschrieben haben. Die minimalen Hemmkonzentrationen der Antibiotika gegen den Erreger des Ausbruchs lagen für Meropenem deutlich unter 0,1 mg/l und wurden für Ciprofloxacin und Tigecyclin mit 0,25 mg/l bestimmt. Der MHK-Wert für Azithromycin lag bei 8 mg/l.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In vitro-Untersuchungen bei subinhibitorischen Konzentrationen zeigten unterschiedliche Effekte verschiedener Antibiotika auf die Toxinproduktion von EHEC-Erregern. Während Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) die Produktion erhöht, verursachen zum Beispiel Meropenem (MERONEM u.a.) oder Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) eine Abnahme und stellen daher therapeutische Optionen bei derartigen Infektionen dar. Ob eine Therapie mit diesen

Antibiotika sinnvoll ist, müssen weitere Untersuchungen des Ausbruchs zeigen.

BIELASZEWSKA, M. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2012;
56: 3277-3282

Pharmakokinetik

Voriconazol: Blutspiegelkontrolle sinnvoll?

Das Antimykotikum Voriconazol (VFEND) ist heute in vielen Kliniken das Mittel der Wahl zur Behandlung von invasiven Aspergillus-Infektionen. Die breite Anwendung bei dieser und anderen Indikationen beruht auf dem günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis, das in klinischen Vergleichsstudien nachgewiesen werden konnte (vgl. ZCT 2002; 23: 3-4 oder www.zct-berlin.de). Die Plasmakonzentrationen des Arzneistoffs zeigen eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität, was unter anderem durch einen Polymorphismus des am Metabolismus beteiligten Cytochroms CYP2C19 bedingt ist. Eine routinemäßig durchgeführte Blutspiegelkontrolle ist daher vorgeschlagen worden, um die Dosierung individuell anzupassen. Prospektive Studien zur Frage ob ein *therapeutic drug monitoring* zu optimierten Therapieergebnissen führt, wurden bisher aber nicht durchgeführt.

In Seoul, Südkorea, wurde bei 108 Patienten mit einer invasiven Mykose einmalig am 4. Tag nach Beginn der Voriconazol-Behandlung Blut abgenommen und die Talspiegel des Triazols mittels HPLC bestimmt. Bei der Hälfte der Patienten wurde die Dosierung anschließend modifiziert, die anderen wurden mit der Standarddosierung von zweimal täglich 4 mg/kg entweder oral oder intravenös weiterbehandelt. Initial hatten alle Patienten im Abstand von zwölf Stunden zweimal eine Dosis von 6 mg/kg erhalten. Patienten, bei denen eine Konzentration von weniger als 1 mg/l gemessen wurde, erhielten anschließend höhere Dosen. Andererseits wurde die Dosis halbiert, wenn die Spiegel höher als 5,5 mg/l waren. Bei Spiegeln über 10 mg/l wurde darüber hinaus eine Dosis ausgelassen. Bei allen Patienten erfolgten weitere Blutabnahmen und eine Genotypisierung für CYP2C19, die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden jedoch nicht für die Anpassung der Dosierung herangezogen.

Die Gesamttherapiedauer lag bei 39 ± 30 Tagen. Bei der Abschlussuntersuchung lagen die Voriconazolspiegel bei den Patienten mit Dosisanpassung bei $3,2 \pm 2,1$ mg/l bzw. bei $4,3 \pm 3,1$ mg/l in der Kontrollgruppe. The-

rapieversagen war relativ häufig und wurde sowohl bei Patienten mit hohen als auch mit subtherapeutischen Spiegelern beobachtet. Es wurde ein Unterschied in den Gruppen hinsichtlich eines Therapieerfolgs beobachtet. Bei den Patienten mit Dosisanpassung gab es zumindest ein teilweises Ansprechen auf die Behandlung. Insgesamt wurden 30 von 37 (81 %) dieser Patienten entsprechend bewertet, im Vergleich zu 20 von 34 Patienten (59 %) in der anderen Gruppe ($p = 0,04$). Die Spiegelkontrolle führte nicht zu einer Reduktion der unerwünschten Ereignisse. Symptome, die mindestens als „möglich Arzneimittel-bedingt“ eingeordnet wurden, kamen bei 42 % der Patienten in beiden Gruppen vor. Ein Abbruch der Behandlung wegen eines unerwünschten Ereignisses (meist Anstieg der Leberenzyme) erfolgte jedoch häufiger bei jenen Patienten, deren Spiegel nicht kontrolliert wurden (17 % vs. 4 %, $p = 0,022$).

Die Ergebnisse der Studie sind zweifellos interessant, können aber nicht als allgemein gültig angesehen werden. Die Patientenzahl war niedrig und trotz statistisch signifikanter Unterschiede beim „Therapieerfolg“ und bei der Abbruchrate ist die Aussagekraft der Daten limitiert. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass ethnische Unterschiede hinsichtlich des CYP2C19-Metabolismus bestehen. Der Anteil von Personen mit geringer CYP2C19-Aktivität lag in dieser Studie mit koreanischen Patienten bei 13 %, im Vergleich zu 2 bis 3 % bei der weißen Bevölkerung in Europa oder Nordamerika.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Studie aus Korea zeigte, dass eine Bestimmung der Spiegel von Voriconazol (VFEND) sinnvoll sein kann, um das Therapieergebnis bei Patienten mit invasiver Aspergillose zu optimieren. Eine Behandlung war häufiger erfolgreich und ein Therapieabbruch wegen unerwünschter Wirkungen kam seltener vor, wenn die Dosis individuell angepasst wurde. Wegen der geringen Patientenzahl und ethnischer Unterschiede im Metabolismus des Voriconazols sind die Ergebnisse der Studie nicht generell gültig bzw. auf andere Bevölkerungsgruppen übertragbar. Sie sollten aber zumindest Anlass sein für weitere, umfangreichere Studien dieser Art.

PARK, W.B. et al.
Clin Infect Dis 2012 (advance access, 3. Juli)

Isoniazid: Acetyliererstatus und Behandlungserfolg

Die Resistenzentwicklung bei *M. tuberculosis* stellt ein zunehmendes Problem bei

der Behandlung der Tuberkulose dar. Über die genauen Ursachen ist wenig bekannt, zu niedrige Plasmaspiegel der Therapeutika sind aber sicherlich ungünstig, wie in vitro oder in Tierexperimenten nachgewiesen wurde. Für Isoniazid (ISOZID u.a.) wurde gezeigt, dass das Verhältnis der Spitzenkonzentration (C_{max}) im Blutplasma bzw. der AUC (*area under the curve*) zur minimalen Hemmkonzentration des Erregers (MHK) gut mit der Beseitigung der Erreger korreliert. Ein hohes Verhältnis dieser Determinanten ist ebenfalls eine Voraussetzung für die Vermeidung einer Resistenz. Die individuelle Variabilität der Plasmakonzentrationen ist daher als problematisch anzusehen. Die Höhe der Plasmaspiegel kann vor allem durch Unterschiede in der Absorption und durch Unterschiede im Metabolismus der Antituberkulotika beeinflusst werden.

Bereits vor mehr als 50 Jahren wurde gezeigt, dass ein genetischer Polymorphismus beim Metabolismus des Isoniazids besteht. Isoniazid wird durch die N-Acetyltransferase-2 (NAT-2) acetyliert. Die entsprechende Erbinformation liegt in Form mehrerer Allele vor, die bewirken, dass eine hohe individuelle Variabilität zwischen Schnell- und Langsamacetylierern besteht. Bis heute wird allerdings häufig davon ausgegangen, dass bei Verabreichung der üblichen Kombinationsregime die genetisch bedingte Variabilität des Isoniazid-Metabolismus keine direkte Bedeutung für das Therapieergebnis habe. In der Frage, ob eine Kontrolle der Plasmaspiegel notwendig sei, sind sich die Experten nicht einig. Oftmals wird argumentiert, dass es keine großen, prospektiven randomisierten klinischen Studien gibt, in denen der Vorteil eines therapeutischen *drug monitoring* eindeutig nachgewiesen wurde. Als Hauptgründe gegen eine Genotypisierung oder Analyse der Arzneimittelkonzentrationen im Serum werden die zusätzlichen Kosten angeführt.

In einer aktuellen Metaanalyse wurden nun die Daten von mehr als 6.000 Tuberkulosepatienten ausgewertet, die in insgesamt 13 Studien beschrieben wurden. Die Therapieergebnisse von 1631 Schnellacetylierern konnten mit den Ergebnissen von 1751 Patienten verglichen werden, die Isoniazid nur langsam acetylierten. Die Schnellacetylierer hatten häufiger ein mikrobiologisch nachgewiesenes Therapieversagen oder einen Rückfall. Die höheren Versagerquoten konnten auch bei Anwendung von Therapieprogrammen mit mehr als drei Antituberkulotika beobachtet werden. Wenn ein Partner der Kombinationstherapie rascher eliminiert wird als die anderen, ist die zur Resistenzvermeidung notwendige gleichzeitige Wirkung mehrerer Stoffe offenbar nicht gegeben („*pharmacokinetic mismatch*“).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die pharmakogenetisch bedingte Variabilität der Isoniazid (ISOZID u.a.)-Spiegel korreliert mit einem Therapieversagen und der Entwicklung resistenter *M. tuberculosis*-Stämme. Diese Risiken sind bei den Schnellacetylierern erhöht. Eine individuell abgestimmte Dosierung ist bei der Therapie einer Tuberkulose sinnvoll und sollte einer Behandlung mit Standarddosierungen vorgezogen werden. Bei einer Gesamtbetrachtung der Kosten, die durch Tuberkuloseerkrankungen mit mehrfach resistenten Erregern verursacht werden, relativieren sich die Mehrausgaben, die für eine Genotypisierung oder Plasmaspiegelkontrolle notwendig sind.

1. PASIPANODYA, J. et al.
Clin Inf Dis 2012; 55: 169-177

2. EGELUND, E.F., PELOQUIN, C.A.
Clin Inf Dis 2012; 55: 178-179

Nebenwirkungen

Kardiale Arrhythmien bei Behandlung mit Azithromycin und anderen Makroliden

Makrolid-Antibiotika, wie Erythromycin (ERYTHROCIN 500 NEO u.a.), Clarithromycin (KLACID u.a.) oder Roxithromycin (RULID u.a.) besitzen ein kardiotoxisches Potenzial. Durch Verlängerung des QT-Intervalls wird das Risiko für Tachykardien erhöht, Torsades de pointes können zum plötzlichen Herztod führen.¹ In den Fachinformationen finden sich entsprechende Warnhinweise. So wird zum Beispiel vor einer therapeutischen Anwendung von Erythromycin bei Patienten mit Risikofaktoren für kardiale Arrhythmien gewarnt. Auch die gleichzeitige Gabe von Erythromycin mit Arzneimitteln, die das CYP (Cytochrom) 3A inhibieren erhöht das Risiko für einen plötzlichen Herztod deutlich.²

Sowohl tierexperimentelle als auch klinische Daten zeigten, dass Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) offenbar ein geringeres Potenzial für derartige Arrhythmien aufweist als die anderen genannten Makrolide.³ In einer aktuellen Studie aus den USA wird jedoch darauf hingewiesen, dass auch unter der Behandlung mit Azithromycin ein erhöhtes Risiko für ein plötzliches kardiales Versagen besteht.⁴ Die Akten von etwa 350.000 Patienten aus Tennessee, USA, die zwischen 1992 und 2006 Azithromycin erhalten hatten, wurden analysiert. Die Patienten waren im Mittel 49 Jahre alt, 77,5 % waren Frauen.

Anders als in Deutschland wird Azithromycin in den USA üblicherweise für fünf Tage verordnet. Eine Auswertung dieses Zeitraums zeigte, dass das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis mit Todesfolge während der Therapie deutlich erhöht war (*hazard ratio: 2,88*). Das Risiko war insgesamt jedoch gering: pro 1 Million Verordnungen kam es nach diesen Berechnungen zu 47 unerwarteten Todesfällen (ca. 1:20.000). Bei Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen war das Risiko deutlicher erhöht: für diese Gruppe wurde ein Risiko von 245 Fällen pro 1 Million Behandlungen (ca. 1:4000) errechnet. Ein entsprechendes Risiko bestand nicht bei Patienten, die in diesem Zeitraum mit Amoxicillin (diverse Generika) behandelt wurden. Die Auswertung wurde auch im Vergleich mit zwei Chinolonen vorgenommen. Azithromycin-behandelte Patienten wiesen ein höheres Risiko auf, als jene die mit Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) behandelt worden waren, während bei Patienten, die Levofloxacin (TAVANIC u.a.) erhalten hatten, kein signifikanter Unterschied in dieser Hinsicht bestand.

Um die Risiken, die mit einer Azithromycin- bzw. Makrolidtherapie verbunden sind, zu minimieren, sollten die folgenden in den Fachinformationen für Azithromycin-haltige Präparate aufgeführten Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden:

- Azithromycin sollte nicht bei Patienten mit kongenitaler oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung angewendet werden.
- Azithromycin sollte nicht gleichzeitig mit anderen Wirkstoffen angewendet werden, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klassen IA und III, und Terfenadin (TERFENADIN AL).
- Azithromycin sollte nicht bei Patienten mit Elektrolytstörungen angewendet werden, und zwar insbesondere nicht bei Vorliegen einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie.
- Azithromycin sollte nicht bei Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie, kardialen Arrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz angewendet werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) kann ähnlich wie die nahe verwandten Makrolide proarrhythmogen wirken. Die Behandlung mit dem Antibiotikum war im Vergleich zu Amoxicillin (diverse Generika) signifikant häufiger mit plötzlichen kardiovaskulären Todesfällen assoziiert. Bei Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen lag die Häufigkeit

bei etwa 1:4000. Eine Berücksichtigung der bekannten Kontraindikationen kann dazu beitragen, dass die Therapie sicherer wird. Bei kardiovaskulären Grunderkrankungen sollten Makrolide nicht angewandt werden.

1. OWENS, R.C. et al.
Clin Inf Dis 2006; 43: 1603-1611
2. RAY, W.A. et al.
N Engl J Med 2004; 351: 1089-1096
3. MILBERG, P.
J Pharmacol Exper Ther 2002; 303: 218-225
4. RAY, W.A. et al.
N Engl J Med 2012; 366: 1881-1890

HIV

Zidovudin plus Nevirapin bei Neugeborenen HIV-infizierter Mütter

Mehrere Studien sind zur Frage der perinatalen HIV-Übertragung durchgeführt worden. Wenn Zidovudin (RETROVIR u.a.) innerhalb von 48 Stunden an die Kinder von unbehandelten, nicht stillenden Müttern verabreicht wird, kann die Übertragungsrate reduziert werden. Allerdings muss mit einer Infektion bei einem erheblichen Teil der Neugeborenen gerechnet werden. Eine Studie in Südafrika hatte gezeigt, dass Infektionen der Neugeborenen mit Nevirapin (VIRAMUNE) ähnlich gut verhindert werden können, wie mit Zidovudin: 7,3 bzw. 11,1 % der Kinder wurden infiziert.¹ Nun wurde an insgesamt 1684 Kindern überprüft, ob mit einer Kombinationstherapie aus beiden Wirkstoffen bessere Erfolgsraten erzielt werden könnten.²

Die Infektion wurde bei drei von vier Frauen erst während der Entbindung mit einem Schnelltest festgestellt. Zwei Gruppen mit jeweils mehr als 500 Kindern erhielten entweder Zidovudin alleine für sechs Wochen oder in Kombination mit Nevirapin (drei Dosen innerhalb der ersten acht Tage). Zusätzlich wurde eine weitere Gruppe mit Zidovudin plus Nelfinavir (VIRACEPT) plus Lamivudin (EPIVIR), also mit einer Kombination aus zwei Nukleosid-Analoga und einem Proteaseinhibitor behandelt. Zidovudin wurde auch in dieser Gruppe sechs Wochen lang gegeben, die Kombinationspartner wurden zwei Wochen lang verabreicht. Die Neugeborenen wurden innerhalb der ersten zwei Lebenstage behandelt (Median: 29 bzw. 28 Stunden). Im Alter von drei Monaten wurden die Kinder hinsichtlich einer HIV-Infektion untersucht. Die Kinder wurden nicht gestillt. Das mittlere Lebensalter der Schwangeren lag bei 26 Jahren, etwa jede 10. Frau war an Syphilis erkrankt.

Bei 8,5 % der Kinder konnte eine HIV-Infektion festgestellt werden, 2,6 % starben während des Beobachtungszeitraums. Insgesamt 5,7 % der Neugeborenen hatten sich pränatal infiziert. Die Häufigkeit der während der Geburt erworbenen Infektionen unterschied sich in den drei Gruppen: sie lag bei 4,8 % (Zidovudin), 2,2 % (Zidovudin plus Nevirapin) und 2,4 % (Zidovudin plus Lamivudin plus Nelfinavir). Bei der Planung der Studie war man davon ausgegangen, dass die Dreierkombination der Kombination aus Zidovudin plus Nevirapin überlegen sei; das etwa gleiche Resultat in den beiden Gruppen war insofern überraschend.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Neugeborenen von HIV-infizierten, nicht antiretroviral behandelten Frauen, reduziert eine Kombinationstherapie aus Zidovudin (RETROVIR u.a.) und Nevirapin (VIRAMUNE) die Transmission effektiver als Zidovudin alleine. Eine Dreierkombination aus zwei Nukleosidanaloga und einem Proteaseinhibitor war nicht wirksamer als die Zweierkombination.

1. GRAY, G.E. et al.
AIDS 2005; 19: 1289-1297
2. NIELSEN-SAINES, K. et al.
N Engl J Med 2012; 366: 2368-2379

Resistenz

Bakterielle Resistenzlage in Abhängigkeit von der Jahreszeit

Die Prävalenz resistenter Bakterien wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst. Innerhalb der Krankenhäuser konnte gezeigt werden, dass die Resistenz der Erreger mit dem Ordnungsverhalten der Ärzte korrelierte – die „Verzögerungsphase“ betrug lediglich ein bis drei Monate. Ähnliche Daten wurden auch für die Situation im ambulanten Bereich publiziert. Da Antibiotika im Winter häufiger verschrieben werden als im Sommer, kann eine Korrelation zwischen der Jahreszeit und der Resistenz vermutet werden. Wissenschaftler aus New Jersey, USA, haben diese Hypothese überprüft. Sie benutzten umfangreiche Daten zur bakteriellen Resistenz aus den Jahren 1999 bis 2007 (*The Surveillance Network, TNS*). Zur Auswertung kamen 2,5 Millionen Untersuchungen von *E. coli* hinsichtlich der Resistenz gegen Aminopenicillin und Cotrimoxazol (diverse Handelsnamen). Tetracykline und Fluorchinolone waren weitere Antibiotikagruppen, die überprüft wurden. Diese Informationen wurden verglichen mit Daten zum Antibiotikaverbrauch in den USA (*IMS Health's Xponent database*).


Neben *E. coli* wurde die Resistenzepidemiologie von *S. aureus* untersucht. Hier stand neben den Fluorchinolonen das Clindamycin (SOBELIN u.a.) im Focus. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Prävalenz resistenter *E. coli*-Isolate mit der Anzahl der Verschreibungen für die häufig verordneten Aminopenicilline und Fluorchinolone. Den Höchst- und Tiefstwerten des Antibiotikaverbrauchs folgte mit nur einem Monat Verzögerung die Kurve der Resistenzprävalenz. Bei den Antibiotika, die seltener angewandt werden, wie zum Beispiel Cotrimoxazol oder Tetracycline, zeigte sich eine ähnliche, obwohl nicht ganz so deutliche Korrelation. Die jahreszeitlich unterschiedliche Häufigkeit der Verschreibungen für Fluorchinolone zeigte mit einer Verzögerung von einem Monat einen sehr ähnlichen Verlauf wie die Prävalenz der Ciprofloxacin-resistenten MRSA (Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Prävalenz der bakteriellen Resistenz nimmt mit etwa einem Monat Verzögerung zu, wenn in den Wintermonaten vermehrt Antibiotika verordnet werden. Der zunehmende Einsatz im ambulanten Bereich zeigte auch Auswirkungen auf die Resistenzsituation bei stationärer Behandlung. Die Bemühungen um einen restriktiven Antibiotikaeinsatz im Krankenhaus können daher nicht den erwünschten Erfolg haben, wenn nicht auch außerhalb der Krankenhäuser ein unnötiger Antibiotikaeinsatz reduziert wird.

SUN, L. et al.
Clin Inf Dis (advance access, 1. Juli 2012)

Epidemiologie

Syphilis – vermehrt gemeldet

Die Anzahl der dem Robert Koch-Institut (RKI) gemeldeten Syphilis-Fälle ist im Jahr 2011 um 21,9 % im Vergleich zum Vorjahr gestiegen. Während 2010 noch 3.033 Infektionen gemeldet wurden, ergab sich im Jahr 2011 eine erhöhte Melderate mit 3.698 Erkrankungen. Dies entspricht einer bundesweiten Inzidenz von 4,5 Infektionen auf 100.000 Einwohner, der höchsten Inzidenz seit Einführung des Infektionsschutzgesetzes im Jahre 2001. Die Anzahl der Meldungen von 2011 ist damit auf das Niveau von 1986 zurückgekehrt. Die Zahl der Syphilis-Meldungen bei Männern stieg stärker an als die Zahl der Meldungen bei Frauen (23 % versus 13 %). Die höchste Inzidenz war bei 30 bis 39-jährigen Männern (Inzidenz 19,1) und bei 25 bis 29-jährigen Frauen (Inzidenz 1,7) zu beobachten. Zu 2.645 (71,5 %) 

Syphilis-Meldungen liegen Informationen zum wahrscheinlichen Infektionsweg vor. Von diesen wurde bei 83,9 % Sex zwischen Männern (MSM) als wahrscheinlicher Infektionsweg angegeben, heterosexuelle Kontakte spielten bei 16,1 % wahrscheinlich eine Rolle.

Fazit des RKI: Nach einer Periode stagnierender und zuletzt gesunkener Anzahl gemeldeter Syphilis-Fälle ist der Anstieg der Syphilis-Infektionen im Jahr 2011 besorgniserregend. Auch die

ersten beiden Monate im Jahr 2012 weisen bereits höhere Meldezahlen als in den Vergleichsmonaten 2011 auf. Der Anstieg geht in erster Linie auf MSM in Großstädten zurück. Da das Risiko einer HIV-Übertragung bei Vorliegen einer Syphilis-Infektion steigt, ist es wichtig, dass Syphilis-Infektionen frühzeitig erkannt und behandelt werden.

RKI
Epidemiologisches Bulletin 2012; 24: 221-223

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

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

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

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

Kündigung des Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

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

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

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

Abonnement-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!