

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie September/Oktober 2012 - 33. Jahrg.

Übersicht

Empfehlungen zur Therapie der akuten bakteriellen Rhinosinusitis

Die akute Rhinosinusitis wird definiert als eine Entzündung der Schleimhäute im Bereich der Nase und der paranasalen Höhlen über einen Zeitraum von bis zu vier Wochen. Das Krankheitsbild kann ausgelöst werden durch unterschiedliche Faktoren wie Allergene, Umweltfaktoren sowie Infektionserreger wie Viren, Bakterien oder Pilze. Eine virale Ätiologie existiert bei 90 bis 98 % aller akuten Rhinosinitiden und nur in 2 bis 10 % wird von einer primären bzw. sekundären bakteriellen Infektion ausgegangen. In den westlichen Industrieländern liegt die Inzidenz bei 13,4 % jährlich bei Erwachsenen. Bei Kleinkindern bis zum 35. Monat wird mit sechs Episoden pro Patientenjahr gerechnet.¹ Trotz der dominierenden viralen Ätiologie der akuten Rhinosinusitis ergab eine Analyse der Antibiotikaverschreibungen für dieses Krankheitsbild, dass 81 % der Erwachsenen antibiotisch behandelt wurden.² Unter Berücksichtigung dieser hohen Anzahl von antibiotischen Behandlungen sowie auch der zunehmenden Resistenzentwicklung führender bakterieller Erreger versucht eine aktuelle Leitlinie der amerikanischen Gesellschaft für Infektiologie (IDSA) verbesserte diagnostische Hinweise zur Unterscheidung einer viralen von einer bakteriellen Infektion zu geben, um den exzessiven Antibiotikaeinsatz zu vermindern.

Symptomatik

Als Hauptsymptome einer Rhinosinusitis werden eine purulente nasale Sekretion, eine nasale Einengung sowie Schmerzen, Völlegefühl oder Druck über den paranasalen Sinus, Geruchsverminderung oder -verlust sowie Fieber bewertet. Zweitrangige Symptome sind Kopfschmerzen, Druck oder Schmerz im Ohrbereich, Mundgeruch, Zahnschmerzen, Husten und allgemeines Krankheitsgefühl. Radiologische Befunde sind allerdings genauso wenig wie die dargestellten Symptome geeignet, um zwischen

Inhalt		5/2012
Übersicht		
– Behandlung der bakteriellen Rhinosinusitis		Seite 41-45
Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (53)		
– MRSA		Seite 43-44
Neueinführung		
– Fidaxomicin		Seite 45-46
Intensivmedizin		
– Schwere Sepsis: Kombinationstherapie notwendig?		Seite 46-47
– Betalaktamdosierungen bei kritisch kranken Patienten zu niedrig		Seite 47
MRSA-Therapie		
– Daptomycin bei Vancomycin-Resistenz?		Seite 47-48
– Linezolid-Drugmonitoring erhöht Verträglichkeit		Seite 48
Prophylaxe		
– Gelenkprothesen-spezifische Empfehlungen sinnvoll?		Seite 48-49
Therapie-Probleme		
– Gonorrhö nicht mehr behandelbar?		Seite 49
– Odontogene Infektionen - Resistenz beachten		Seite 49-50
– Erythema migrans – wie lange Doxycyclin?		Seite 50

einer viralen und bakteriellen Ätiologie zu unterscheiden.

Virale versus bakterielle Infektion

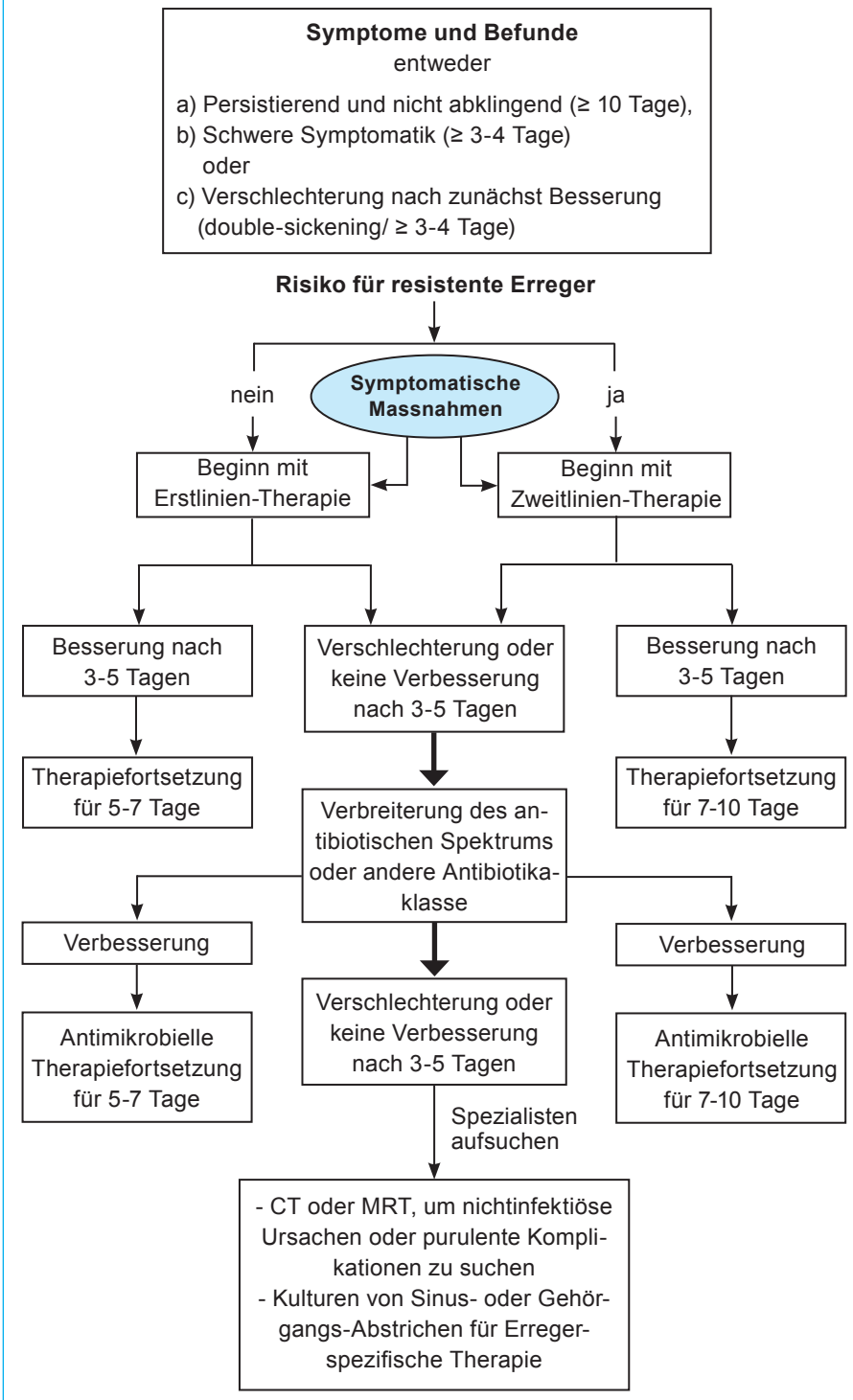
Die virale Infektion beginnt in der Regel mit uncharakteristischen konstitutionellen Symptomen wie Kopfschmerzen und Myalgien, Halsschmerzen und unproduktivem Husten sowie einem klaren wässrigen Nasensekret. In den nächsten Tagen danach wird das Sekret häufig purulent und zum Tag vier bis sieben mukoid und klar. Zumeist haben die Patienten mit unkomplizierter viraler Rhinosinusitis kein Fieber. Bei viralen Infektionen mit Fieber klingt dieses typischerweise zusammen mit den konstitutionellen Symptomen innerhalb von zwei

bis drei Tagen wieder ab. Insgesamt vermindern sich die typischen Symptome bei unkomplizierten Verläufen innerhalb von drei bis sechs Tagen.

Im Gegensatz zu diesem unkomplizierten Verlauf einer viralen Infektion werden bei der bakteriellen Rhinosinusitis von den Experten drei typische klinische Krankheitsbilder beschrieben:

1. Die zuvor beschriebenen Anfangssymptome persistieren über mehr als sieben bis zehn Tage und verbessern sich nicht.
2. Ein Beginn mit schweren Symptomen, wie hohem Fieber bis mindestens 39°C und einer purulenten Nasensekretion über mindestens drei bis vier Tage.

Behandlung der akuten bakteriellen Rhinosinusitis



Chow, A.W. et al. IDSA Guideline for ABRs. Clin Infect Dis 2012; 54: e72

3. Ein erneutes Auftreten von zunächst abgeklungenen Symptomen fünf bis sechs Tage nach Beginn der Erkrankung (double-sickening).

Diese drei beschriebenen Verläufe sind nach Expertenmeinung wesentlich häufiger mit einer bakteriellen Ätiologie korreliert als die übliche Triade aus Kopfschmerzen, Gesichtsschmerz und Fieber, wie sie zumeist in den Lehrbüchern dargestellt wird (s. Abbildung).

Antimikrobielle Therapie

Seit 2005 sind fünf systematische Übersichtsarbeiten oder Metaanalysen zu Studien mit einem Vergleich von antibiotischer Therapie versus Plazebo bei der akuten Rhinosinusitis publiziert worden. Daten von 17 Studien bei Erwachsenen und drei aus dem pädiatrischen Bereich stehen zur Analyse zur Verfügung. Das Problem dieser Studien bestand vorwiegend in den gewählten Ein-

schlusskriterien, die zum einen Patienten mit nur Symptomen über sieben Tage in die Studie aufnahmen und zum anderen radiologische Befunde als diagnostisches Einschlusskriterium akzeptierten. Beide Einschlusskriterien haben eine unzureichende Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Diagnose einer akuten bakteriellen Rhinosinusitis. Bei der Gesamtauswertung dieser Studien mit insgesamt 1665 erwachsenen Patienten ergab sich ein klinischer Erfolg in 72,9 % versus 65 % bei den 521 Patienten mit Plazebobehandlung. Dieses war zwar statistisch signifikant, jedoch bedeutet es, dass 13 Patienten mit Antibiotika behandelt werden müssen, bevor ein Patient davon profitiert. Bei den drei Studien mit insgesamt 192 Kindern war der Erfolg mit 78,5 % günstiger gegenüber der Plazebogruppe mit 118 Kindern und einem klinischen Erfolg von 59,7 %. Hier ergab sich eine needed-to-treat-Zahl von fünf. Bei Einschluss von Kindern mit den zuvor genannten strengeren Definitionskriterien werden allerdings spontane Heilungsraten unter Plazebo von nur 32 % nach 14 Tagen beschrieben im Gegensatz zu klinischen Erfolgen von 64 % in der Vergleichsgruppe mit einer Coamoxiclav-Behandlung.³

Die häufigsten Erreger der akuten bakteriellen Rhinosinusitis sind auf der Basis neuerer Studien bei Erwachsenen zu gleichen Anteilen Streptococcus pneumoniae (38 %) und Haemophilus influenzae (36 %) gefolgt von Moraxella catarrhalis (16 %), Staphylococcus aureus (13 %) sowie Streptococcus pyogenes (4 %). In 36 % der aus Sinus-Aspiraten gewonnenen Materialien ergab sich kein Wachstum. Die entsprechenden bakteriologischen Befunde bei Kindern ergaben ebenfalls häufig Streptococcus pneumoniae und Haemophilus influenzae sowie in geringerer Anzahl Moraxella catarrhalis; Staphylokokken und S. pyogenes wurden bei Kindern nicht nachgewiesen, kein Wachstum war bei 29 % der untersuchten Proben von Kindern zu verzeichnen.

In einem Zeitalter der zunehmenden Resistenzprobleme sollten die Risiken hierfür bei jedem Patienten unbedingt berücksichtigt werden. Hierzu gehören ein sehr junges Alter unter zwei Jahren und die Betreuung in einem Kindergarten oder ein höheres Lebensalter über 65 Jahre; weiterhin sind eine vorangegangene antibiotische Therapie im letzten Monat vor der akuten Infektion sowie auch eine vorangegangene Hospitalisierung in den letzten fünf Tagen, chronische Grunderkrankungen und eine immunsuppressive Situation als Risiken für eine resistente Erregerflora anzusehen.

Auswahl der Antibiotika

Während in den vorangegangenen Leitlinien allgemein Amoxicillin (CLAMOXYL

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (53)

Methicillin- (Oxacillin-) resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Die Resistenz gegen β -Laktamantibiotika - inklusive Carbapeneme - von *Staphylococcus aureus* wird durch den Erwerb des veränderten Penicillinbindeprotein (PBP) 2 verursacht, welches als PBP 2a oder PBP2' bezeichnet wird. Durch die verringerte Affinität von β -Laktamen an dieses Protein verläuft der Aufbau der Zellwand trotz Anwesenheit der Antibiotika ungestört, d.h. Wachstum und Vermehrung der Bakterienzellen werden nicht oder nur gering beeinflusst. Ausnahmen bilden zwei neue Cephalosporine (Ceftobiprol, Ceftarolin), die eine hohe Affinität für PBP2a besitzen.^{1,2} Das sogenannte *mecA*-Gen für PBP2a findet sich auf einem mobilen genetischen Element, welches als „staphylococcal cassette chromosome“ (*SCCmec*) bezeichnet wird. Bis heute wurden 11 verschiedene *SCCmec* (I-XI) mit unterschiedlicher Größe beschrieben.

MSSA-Stämme können sich durch den Erwerb des SCC von Koagulase-negativen Staphylokokken zu MRSA wandeln.³ Auf unterschiedlichen *SCCmec* können neben *mecA* weitere Gene für Resistenzen z.B. gegen Makrolide, Lincosamide und andere Antibiotika kodiert sein, was dann zu einer Multiresistenz führt.

Mit der Einführung des Präparates CELBENIN mit dem Wirkstoff Methicillin in die Therapie von Infektionen mit Penicillin-resistenten *S.aureus*-Stämmen traten bereits vor etwa 50 Jahren auch schon die ersten MRSA-Stämme auf.⁴ In Deutschland lag nach Untersuchungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft der MRSA-Anteil bis zum Beginn der 1990er Jahre zwischen einem und fünf Prozent. Hierauf folgte ein starker Anstieg auf etwa 20 bis 22 %, der sich in den vergangenen Jahren annähernd auf diesem Niveau gehalten hat und sogar einen rückläufigen Trend erkennen lässt (Robert Koch-Institut: ARS, Datenstand 20.4.2012). Ursache des Anstiegs des MRSA-Anteils scheint der verbreitete Einsatz von Cephalosporinen der Gruppe 3 sowie von Fluorchinolonen gewesen zu sein, welche Mitte bis Ende der 80er Jahre in die Therapie eingeführt wurden.^{5,6} Allerdings ist zu beachten, dass der MRSA-Anteil in Abhängigkeit von der Patientenpopulation eines Krankenhauses oder einer Abteilung innerhalb einer medizinischen Einrichtung stark schwanken kann. Bei ambulanten Patienten beträgt der MRSA-Anteil ca. 13 % (Robert Koch-Institut: ARS, Datenstand 20.4.2012).

Bezogen auf die Patientenzahl sind nach belgischen Daten ca. 3 % der Patienten bei Aufnahme in ein Krankenhaus MRSA-positiv,⁷ nach eigenen Untersuchungen aus Berlin ca. 4 %, wobei in der Altersgruppe zwischen 60 und 70 Jahre 3,8 % positiv sind, zwischen 70 und 80 Jahre 4,9 % und in höherem Alter knapp 6 %.

Epidemiologisch können gegenwärtig drei große Gruppen von MRSA-Populationen unterschieden werden, die auch einen unterschiedlichen genetischen Hintergrund haben:

- HA-MRSA: healthcare-associated/hospital-acquired MRSA
- CA-MRSA: community-associated MRSA
- LA-MRSA: livestock-associated MRSA

HA-MRSA

Die Mehrzahl der HA-MRSA-Stämme beherbergt die *SCCmec* Typen I, II und III verbunden mit einer Multiresistenz und fehlenden PVL-Genen (Panton-Valentin Leukozidin; benannt nach Philip N. Panton und Francis Valentine). Genetisch unterscheiden sich diese Stämme von der CA- und LA-Population. Eine Analyse der Populationsdynamik verschiedener MRSA-Typen [Resistenz

gegen einzelne Antibiotika oder klonale Komplexe (clonal complex = CC) bzw. *SCCmec*-Typ] zeigt eine hohe Variabilität über die Zeit hinweg innerhalb eines Klinikums.^{8,9} Es bleibt gegenwärtig spekulativ, welche biologischen Prozesse diese epidemiologischen Veränderungen hervorrufen.

Patienten mit HA-MRSA-Risiko sind Personen, die innerhalb der vorangegangenen sechs Monate mindestens vier zusammenhängende Tage im Krankenhaus verbracht haben, und folgende Risikofaktoren aufweisen:

MRSA-positiv (auch in der Anamnese) bzw. zwei oder mehr der nachfolgenden Risikofaktoren:

- chronische Pflegebedürftigkeit (mindestens Stufe 1),
- Antibiotikatherapie in den vorangegangenen sechs Monaten,
- liegende Katheter (z.B. Harnblasenkatheter, PEG),
- Dialysepflichtigkeit,
- Hautulkus, Gangrän, chronische Wunde/n, tiefe Weichgewe-beinfektionen.

Nach Schätzungen des nationalen Referenzzentrums für nosokomiale Infektionen waren im Jahr 2008 ca. 130.000 Patienten mit MRSA besiedelt bzw. infiziert, darunter waren 34.000 nosokomiale Fälle. Der Nachweis von MRSA in Blutkulturen und Liquores ist nach dem IfSG meldepflichtig, damit ergibt sich 2010 eine Inzidenz in Deutschland von 1,94/100.000 Einwohner.¹⁰ Wesentliche Krankheitsbilder mit MRSA-Ätiologie sind Wund-, Haut- und Weichgewebeinfektionen, Osteomyelitis, nosokomiale Pneumonie sowie Harnwegsinfektionen.

CA-MRSA

Diese Form der MRSA-Population trat in den 1990ern unabhängig von der HA-MRSA-Epidemiologie zuerst in bestimmten Populationen, z.B. Aborigines in Australien, Heimbewohner, Bewohner von Indianerreservaten^{11,12} auf, und verbreitet sich gegenwärtig in einigen Ländern wie den USA rasch bei Menschen ohne die für HA-MRSA bekannten Risikofaktoren. CA-MRSA besiedelt gesunde Personen, kann aber auch Haut- und Weichgewebeinfektionen bis hin zu einer häufig tödlich verlaufenden nekrotisierenden Pneumonie verursachen. Beschrieben sind Ausbrüche in Gefängnissen, bei Football-Mannschaften, Kindern, Menschen ohne festen Wohnsitz, Drogenabhängigen oder bei Männern, die Sex mit Männern haben.^{13,14}

CA-MRSA-Stämme gehören verschiedenen genetischen Linien an, und zeigen weltweit eine unterschiedliche Epidemiologie: in den USA überwiegen der USA300-Klon (ST8-IVa: sequence type 8 – *SCCmec* IVa),¹⁵ ST39-IVc und ST93-IVa in Australien und Neuseeland; ST59-IVa, ST59-V und ST72-IVc in Asien; ST-22-IV und ST-772 V in Indien sowie ST88-IV in Afrika. Die Untersuchung von europäischen CA-MRSA-Stämmen ergab ein heterogenes Bild der Verteilung einzelner Klone wie USA300, ST-59, ST80 („europäischer Klon“) sowie ST772, wobei innerhalb eines Landes bis zu zehn unterschiedliche Klone gefunden wurden.¹⁶

Ein wichtiger Virulenzfaktor bei CA-MRSA-Stämmen ist das Panton-Valentine-Leukozidin, ein binäres zytolytisches Enzym. Die Gene für das Leukozidin (*lukF-PV* und *lukS-PV*) werden durch bestimmte Bakteriophagen übertragen. Dies erklärt auch das vom

Fortsetzung auf Seite 44

genetischen Hintergrund bzw. vom Klon unabhängige Auftreten des Virulenzmarkers, d.h. nicht alle CA-MRSA sind PVL-positiv bzw. auch MSSA-Stämme können diese Gene tragen.

Eine zunehmende Zahl von Patienten mit CA-MRSA-Infektionen bzw. die asymptomatische Besiedlung gesunder Personen einschließlich Pflegepersonal in Krankenhäusern wird dazu führen, dass diese Stämme auch häufiger auf hospitalisierte Patienten oder Personen in Pflegeheimen übertragen werden.¹⁷ Damit besteht die Möglichkeit bzw. Gefahr eines gemeinsamen Auftretens von HA- und CA-MRSA-Stämmen in dieser Umgebung. In Ländern wie Indien mit einer hohen CA-MRSA-Prävalenz (z.B. CA-MRSA-V ST772) werden die in Krankenhäusern endemischen HA-MRSA-Stämme zunehmend von CA-MRSA-Stämmen verdrängt.¹⁸ So wurde ein Ausbruch auf einer neonatologischen Intensivstation durch CA-MRSA-V ST772 mit dem Besitz von PVL-Genen, Enterotoxin-Genen sowie Resistenz gegen Makrolide und Aminoglykoside beschrieben.¹⁹

Bei einer weiteren Ausbreitung der CA-MRSA-Stämme ist nicht auszuschließen, dass bei einer neuerlichen Influenza-Epidemie vermehrt Pneumonien durch diese Stämme hervorgerufen werden,^{20,21} was zu einem Therapieversagen führen kann, wenn nach den Leitlinien für eine ambulant erworbene Pneumonie (z.B. primäre Therapie mit einem Cephalosporin bzw. einem Penicillin mit β -Laktamaseinhibitor) vorgegangen wird.²²

LA-MRSA

Bereits 1972 wurden MRSA-Stämme bei Rindern mit Mastitis beobachtet.²³ Inzwischen hat sich ein neuer klonaler Komplex (clonal complex), CC398 genannt, unter Nutztieren ausgebreitet, der

auch bei menschlichen Infektionen vorkommt. Im CC398 sind die Sequenztypen (ST) 398 und nah verwandte STs zusammengefasst, wobei nicht alle Stämme gegen Methicillin resistent sind. In einigen Teilen der Niederlande ist MRSA CC398 in bis zu 25 % aller menschlichen MRSA-Isolate nachweisbar.²⁴ Eine Theorie besagt, dass CC398 MSSA-Stämme vom Menschen auf Nutztiere übertragen wurden und in der Tierpopulation ein SCCmec mit dem mecA-Gen erwarb.²⁵ MRSA wird durch eine Reihe von Breitpektrum-Cephalosporinen aber auch durch Gabe von Zink in der Tiermast selektioniert. Tatsächlich kann bei vielen LA-MRSA-Stämmen mit dem SCCmec Vc das Gen für eine Zink-Resistenz gefunden werden.

LA-MRSA wurden bei einer Vielzahl von Nutztieren nachgewiesen: MRSA ST398 bei Pferden sowie beim Personal in einer Pferdeklinik in der Schweiz;²⁶ in Belgien MRSA ST398 bei Schweinen in 44 % der insgesamt 1500 untersuchten Tiere (insgesamt 68 % der Höfe betroffen);²⁷ in Deutschland Detektion von MRSA CC398 in Milch, bei Milchkühen, Kälbern, im Staub von Schweinekoben, bei Hunden, Pferden, Schafen sowie beim Menschen.²⁸

Personen mit Kontakt zu MRSA-positiven Schweinen und Kälbern sind zu 23-38 % LA-MRSA positiv sowie 4 % der Familienmitglieder dieser Personen.³² In Deutschland in einem Gebiet mit intensiver Schweinehaltung (Münsterland) sind 22 % der MRSA-Patienten bei Krankenhausaufnahme LA-MRSA positiv.³³

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

u.a.) als Mittel der ersten Wahl empfohlen wurde, ist es in der neuesten Leitlinie zu einer Veränderung gekommen. Es wird nun sowohl bei Kindern wie auch bei Erwachsenen Coamoxiclav (AUGMENTAN u.a.) als primäre Therapie empfohlen, da in den USA aber auch in Europa eine deutliche Zunahme von Ampicillin-resistenten *H. influenzae* und *M. catarrhalis*-Stämmen bei der Rhinosinusitis zu beobachten ist. In den USA liegen die Resistenzraten in den Jahren 2005 bis 2007 bei 27 % bis 43 % für *Haemophilus influenzae* und bei 90 % für *M. catarrhalis* gegenüber Amoxicillin; sämtliche Stämme waren durchweg sensibel gegenüber Coamoxiclav.⁴ Die Autoren der Empfehlung weisen darauf hin, dass die Kombination von Clavulansäure plus Amoxicillin die Kosten erhöht, vermehrt Diarrhöen erzeugt und auch häufiger zu Hypersensitivitätsreaktionen führt als die Gabe von Amoxicillin allein. Bei schweren Verläufen der akuten bakteriellen Rhinosinusitis wird eine hohe Dosis von Coamoxiclav mit 2g oral zweimal täglich bzw. zweimal 90 mg/kg täglich empfohlen.

Fluorchinolone wie Levofloxacin (TAVANIC) und Moxifloxacin (AVALOX) haben in Doppelblindstudien zu äquivalenten klinischen Ergebnissen in der Therapie der akuten Rhinosinusitis wie Coamoxiclav geführt. Wegen der nicht geringen Zahl an

möglichen Unverträglichkeitsreaktionen bei einer Fluorchinolon-Therapie und zur Schonung dieser Antibiotika-Gruppe für andere bedeutsamere bakterielle Infektionen werden die Fluorchinolone nicht für die initiale empirische Behandlung empfohlen. Allerdings stehen sie als Mittel der Reserve bei Versagen der Erstlinientherapie ohne Einschränkung zur Verfügung.

Andere Antibiotika-Gruppen wie die Makrolide, Oralcephalosporine oder auch Cotrimoxazol (diverse Handelsnamen) werden ebenfalls nicht für die empirische Anfangstherapie empfohlen. Die zunehmende Resistenz von Pneumokokken und β -Laktamase-produzierenden *H. influenzae* und *M. catarrhalis*-Stämmen ist die Basis für diese Empfehlungen. Unter den oralen Cephalosporinen sind Cefpodoxim (PODOMEXEF u.a.), Cefuroxim Axetil (CEFUROXIM HEXAL u.a.) sowie Cefdinir (OMNICEF, in Deutschland nicht im Handel) nur mäßig aktiv gegen Penicillin-intermediär sensible Pneumokokken gefolgt von Cefixim (CEFIXIM u.a.), während Cefaclor (PANORAL u.a.) nicht wirksam ist. Sämtliche Oralcephalosporine sind nicht wirksam gegen Penicillin-resistente Pneumokokken. Für hospitalisierte Patienten mit schweren Infektionen sind allerdings für die intravenöse Therapie Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) sowie Cefotaxim (CLAFORAN

u.a.) unverändert wirksam gegenüber Pneumokokken einschließlich der Penicillin-resistenten Stämme.

Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.) ist in vielen Ländern noch erstaunlich aktiv gegenüber den führenden Erregern von Atemwegsinfektionen, so dass diese Substanz bei Erwachsenen als kostengünstige Alternative in der Zweitlinientherapie durchaus empfohlen wird. Die Evidenz für diese Empfehlung beruht allerdings nur auf fünf randomisierten kontrollierten Studien in der englisch-sprachigen Literatur seit 1980, so dass beim Einsatz dieser Substanz die lokale Resistenzsituation unbedingt berücksichtigt werden muss. Doxycyclin kann auch als Alternative bei Patienten mit Penicillinallergie verabreicht werden, eine andere Alternative ist ein Pneumokokken-wirksames Fluorchinolon.

Behandlungsdauer

Hinsichtlich der Behandlungsdauer der akuten bakteriellen Rhinosinusitis wurden kürzlich in einer Metaanalyse zwölf randomisierte kontrollierte Studien bewertet,⁵ wobei sich kein Unterschied darstellte zwischen einer Kurzzeittherapie über drei bis sieben Tage versus einer zehntägigen Antibiotikagabe. Die Experten empfehlen daher in der Regel eine Behandlung über fünf bis

sieben Tage vorzunehmen unter Berücksichtigung des individuellen Verlaufes; eine Therapiedauer von mehr als zehn Tagen bei einem unkomplizierten Verlauf wird als nicht angemessen eingestuft.

Symptomatische ergänzende Therapie

Auf der Basis der verfügbaren Literatur wird in den Leitlinien die intranasale Spülung mit physiologischer oder hypertoner Kochsalzlösung als zusätzliche Behandlungsmaßnahme empfohlen. Dieses gilt vorwiegend für Erwachsene, bei jungen Kindern wird dieses Vorgehen weniger gut toleriert und sollte unterbleiben. Auch intranasale Kortikosteroidapplikationen, zumeist in Sprayform, werden empfohlen, insbesondere bei Patienten mit einer anamnestisch bekannten allergischen Rhinitis. Allerdings war der Effekt dieser Maßnahme im Vergleich zu Placebo nicht sehr eindrucksvoll und sollte deshalb vorwiegend Patienten mit einer bekannten allergischen Rhinitis vorbehalten bleiben. Die häufig eingesetzten topischen oder oralen Schleimhaut-abschwellenden Substanzen [z.B. Oxymetazolin (NASIVIN u.a.)] werden nicht empfohlen. In kontrollierten Studien konnte kein zusätzlicher Effekt bezüglich einer schnelleren Rückbildung der Symptomatik oder eines kürzeren Krankheitsverlaufes registriert werden. Einige Befunde deuten sogar darauf hin, dass diese Arzneimittel zu einer vermehrten Inflammation der nasalen Schleimhaut führen können.

Zusammengefasst werden in den Leitlinien als symptomatische zusätzliche Therapie nur Kochsalzspülungen, nasale Kortikosteroidsprays, systemische Analgetika bzw. Antipyretika und eine ausreichende Hydratation empfohlen.

ZUSAMMENFASSUNG: Über 90 % aller Rhinosinitiden werden primär durch Viren ausgelöst. Die Differenzierung einer viralen von einer bakteriellen Ätiologie ist schwierig; in den vorliegenden aktuellen Empfehlungen werden drei unterschiedliche und typische Verläufe für eine bakterielle Rhinosinitis dargestellt. Die führenden Erreger sind bei Erwachsenen und Kindern unverändert Pneumokokken und Haemophilus influenzae, sowie bei Erwachsenen zusätzlich Moraxella catarrhalis und selten auch S. aureus. Wegen der vermehrten Resistenzentwicklung dieser Keime wird als Mittel der Wahl bei bakterieller Genese für die empirische Anfangstherapie Coamoxiclav (AUGMENTAN u.a.) empfohlen. In zweiter Linie kommen Pneumokokken-wirksame Fluorchinolone wie Levofloxacin (TAVANIC) und Moxifloxacin (AVALOX) und durchaus auch Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.)

in Betracht. Makrolidantibiotika, Cotrimoxazol (EUSAPRIM u.a.), Clindamycin (SOBELIN u.a.) sowie Oralcephalosporine werden nicht mehr als ausreichend wirksam betrachtet. Die zusätzliche symptomatische Behandlung sollte aus nasalen Spülungen mit Kochsalzlösung, lokalen Steroidaerosolen, Antipyretika, Analgetika und ausreichender Hydratation bestehen.

1. CHOW, A.W. et al.
Clin Infect Dis 2012; 54: e72-e112
2. YOUNG, J. et al.
Lancet 2008; 371: 908-914
3. WALD, E.R. et al.
Pediatrics 2009; 124: 9-15
4. HARRISON, C.J. et al.
J Antimicrob Chemother 2009; 63: 511-519
5. FALAGAS, M.E. et al.
Br J Clin Pharmacol 2009; 67: 161-171

Neueinführung

Fidaxomicin – eine neue Option bei C. difficile-Infektionen

Infektionen durch *Clostridium difficile* haben in den vergangenen Jahren zugenommen. Etwa 20 bis 30 % aller Diarrhöen, die im Zusammenhang mit einer Antibiotikatherapie stehen, werden durch das grampositive, anaerobe Bakterium verursacht. Bedenklich ist die Tatsache, dass die Infektionen heute oftmals einen schwereren Verlauf zeigen und Rezidive häufiger auftreten als früher. Dies hängt unter anderem mit der Verbreitung hypervirulenter Stämme zusammen, wobei zum Beispiel der NAPI/BI/027-Stamm besondere Beachtung gefunden hat. Therapeutisch stehen mit Vancomycin (VANCOMYCIN ENTEROCAPS) und Metronidazol (CLONT u.a.) zwei unterschiedliche antibakteriell wirksame Stoffe zur Verfügung. Da nach einer Behandlung mit beiden Therapeutika häufig Rezidive vorkommen, besteht ein Bedarf für bessere Arzneimittel zur Behandlung der potenziell tödlich verlaufenden Erkrankung (vgl. Zeitschrift für Chemotherapie 2006; 27:21-24; www.zct-berlin.de).

Fidaxomicin (DIFICLIR) ist ein Makrozyklin-Antibiotikum, das auch als OPT-80 oder Lipiarmycin bekannt geworden ist.¹ Nach der chemischen Struktur weist das Antibiotikum Ähnlichkeiten mit Makroliden auf, es besitzt jedoch einen 18-gliedrigen Laktoring als Grundstruktur, während die meisten Makrolide einen 14-gliedrigen Ring besitzen. Auch die Unterschiede im Wirkungsmechanismus lassen erkennen, dass

keine Verwandtschaft mit anderen verfügbaren Antibiotika besteht.^{2,3}

Antibakterielle Eigenschaften

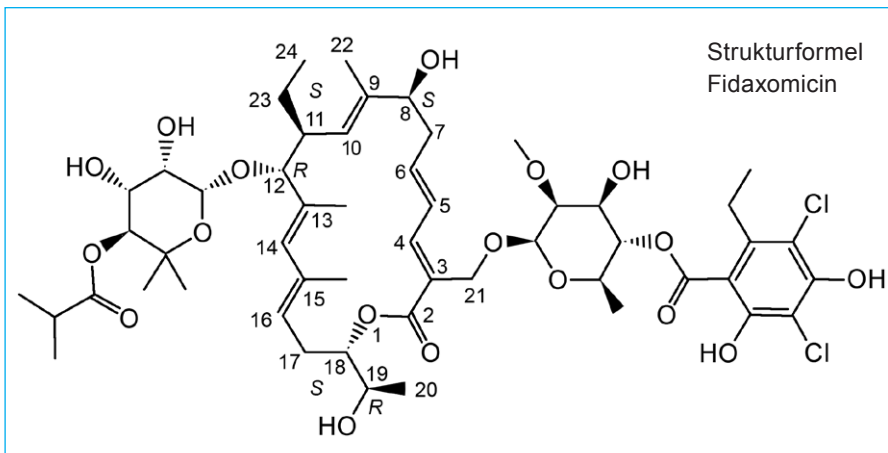
Fidaxomicin hemmt die bakterielle RNA-Synthese. Ähnlich wie Rifampicin (RIFA u.a.) beeinflusst es die RNA-Polymerase, allerdings tritt es mit dem bakteriellen Enzym an anderer Stelle in Wechselwirkung als die Rifamycine.⁴ Es ist bakterizid wirksam und besitzt ein schmales antibakterielles Spektrum. Therapeutisch verwendet wird die gute Aktivität gegen *Clostridium difficile*. Die Hemmung der RNA-Polymerase von Clostridien tritt in einer Konzentration ein, die 20-mal niedriger ist als bei dem entsprechenden Enzym von E. coli. Die MHK90 von Fidaxomicin gegenüber *C. difficile* liegt bei 0,25 mg/l. Damit ist die in vitro-Aktivität achtfach höher als die von Vancomycin (MHK90: 2,0 mg/l). Fidaxomicin hemmt die Sporenbildung von *C. difficile* in vitro.^{3,4}

Pharmakokinetik

Fidaxomicin wird kaum aus dem Magen-Darmtrakt resorbiert und ist damit ein topisch wirksames Arzneimittel, das nicht zur Behandlung systemischer Infektionen angewendet werden kann. Die Konzentrationen in den Fäces sind hoch und übertreffen die minimale Hemmkonzentration des Erregers um den Faktor 1000 oder mehr. Aufgrund der minimalen Resorption sind die Plasmaspiegel sehr niedrig. Bei gesunden Erwachsenen beträgt die C_{max} nach Verabreichung von 200 mg Fidaxomicin nur etwa 0,01 mg/l. Bei Patienten mit *C. difficile*-Infektion fallen die maximalen Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin und seinem Hauptmetaboliten OP-1118 tendenziell zwei- bis sechsmal höher aus als bei gesunden Erwachsenen. Der Metabolit, OP-1118, wird durch Hydrolyse des Isobutyrylesters gebildet. Beide Verbindungen sind Substrate von P-Glykoprotein. Bei gesunden Freiwilligen wurde für die Elimination aus dem Serum eine Halbwertszeit von 11,7 Stunden bestimmt.^{3,4,5}

Klinische Studien

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fidaxomicin wurde in zwei Zulassungsstudien bei Patienten mit *C. difficile*-Infektionen untersucht, die in Nordamerika oder Europa behandelt wurden.^{6,7} In beiden Studien wurde bei jeweils mehr als 500 Patienten die Einnahme von zweimal täglich 200 mg Fidaxomicin mit der oralen Gabe von viermal täglich 125 mg Vancomycin für zehn Tage hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit verglichen. Bezüglich der Heilung nach klinischen Kriterien war Fidaxomicin gleich gut wirksam wie Vancomycin.



Bei den Patienten aus USA und Canada lag die Heilungsrate bei 92,1 % (Fidaxomicin) und 89,8 % (Vancomycin). Fast identische Ergebnisse wurden bei den europäischen Patienten ermittelt. Die Wirkung des Fidaxomicins war jedoch nachhaltiger: deutlich weniger Patienten erlitten ein Rezidiv. Bei der Studie aus Europa war dies bei 9 % (Fidaxomicin) bzw. 23,2 % (Vancomycin) der Fall. Bei den Patienten in USA und Canada wurde der hypervirulente Stamm NAP1/BI/027 deutlich häufiger isoliert als bei den Europäern. Auch in dieser Subgruppe wurde mit etwa 85 % eine gleich hohe Heilungsrate mit beiden Antibiotika erzielt. Bei diesen Patienten war jedoch der Anteil an Rezidiven mit beiden Medikamenten nicht unterschiedlich: bei etwa jedem vierten Patienten kam es in dieser Subgruppe zum Rezidiv.⁸ Bei Patienten mit mehreren Rückfällen ist die physiologische Darmflora nachhaltig gestört. In diesen Fällen scheint Fidaxomicin nicht wirksam zu sein, wie einzelne Fallberichte zeigen. Eine frühzeitige Anwendung ist daher sinnvoll.⁹

Unerwünschte Wirkungen, Interaktionen

Die Verträglichkeit beider Substanzen war in den klinischen Studien gut. Zu den Arzneimittel-bedingten unerwünschten Symptomen zählten gastrointestinale Störungen, wie Übelkeit und Erbrechen. Ein Unterschied in der Verträglichkeit zwischen den Medikamenten war in den Vergleichsstudien nicht erkennbar.^{3,6,7}

Die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin A (SANDIMMUN u.a.) führte bei gesunden Probanden zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin und des Metaboliten OP-1118. Die AUC-Werte der beiden Substanzen erhöhten sich um das Zwei- bzw. Vierfache. Diese Interaktion wird durch die inhibitorische Wirkung von Ciclosporin A auf das P-Glykoprotein erklärt. Ob diese Interaktion klinische Relevanz besitzt, ist derzeit nicht bekannt, die gleichzeitige Gabe des Immunsuppressivums oder anderer Hemmstoffe des Transportproteins wird jedoch nicht empfohlen.³

ZUSAMMENFASSUNG: Fidaxomicin (DIFICLIR) ist ein bakterizid wirkendes Makrozyklin-Antibiotikum, das die bakterielle RNA-Polymerase hemmt und eine hohe Aktivität gegen *Clostridium difficile* aufweist. Weil nach oraler Gabe nur ein sehr geringer Anteil aus dem Magendarmtrakt resorbiert wird, lassen sich hohe Konzentrationen in den Fäces erzielen. Es wird in einer Dosierung von 2 x tgl. 200 mg p.o. zur Therapie der C. difficile-Infektion eingesetzt. In zwei umfangreichen kontrollierten Studien erwies es sich als gleichgut wirksam wie Vancomycin (VANCOMYCIN ENTEROCAPS) in einer Dosierung von 4 x tgl. 125mg oral. Die Häufigkeit von Rezidiven war nach Behandlung mit Fidaxomicin signifikant niedriger als nach Gabe von Vancomycin. Die Verträglichkeit beider Antibiotika war gut. Fidaxomicin stellt bei Patienten mit C. difficile-Infektion eine zuverlässig wirksame Alternative zu der Behandlung mit Vancomycin oder Metronidazol (CLONT u.a.) dar. Die in zwei klinischen Studien beobachtete geringe Rezidivrate nach Behandlung mit Fidaxomicin muss als ein klarer Vorteil angesehen werden. Unklar ist derzeit, ob sich durch eine längere Behandlungsdauer die Rezidivrate weiter reduzieren lässt.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.zct-berlin.de).

Intensivmedizin

Schwere Sepsis: Antibiotische Kombinationstherapie notwendig?

Bei der schweren Sepsis ist die empirische antibiotische Anfangstherapie von besonderer Bedeutung. Falls diese die möglichen bakteriellen Erreger nicht erfasst, steigt die Letalitätsrate signifikant an. In internationalen Empfehlungen zur Therapie der schweren

Sepsis werden zumeist Antibiotikakombinationen mit Erfassung von grampositiven und gramnegativen Erregern empfohlen, insbesondere bei Verdacht auf eine Pseudomonas-Infektion. Die Evidenz für diese Kombinationstherapie ist allerdings unzureichend. In einer prospektiven randomisierten offenen Studie wurde dieser Frage in Deutschland durch das Kompetenznetzwerk „Sepsis“ (SepNET) erneut nachgegangen. Zwischen Oktober 2007 und März 2010 wurden insgesamt 5.607 Patienten auf 44 deutschen Intensivstationen gescreent, von denen letztlich 600 Patienten in die Studie aufgenommen werden konnten.

Von diesen konnten 551 am Ende der Studie evaluiert werden, davon 273 in dem Monotherapie-Arm mit Meropenem (MERO-NEM) und 278 in der Gruppe mit Meropenem plus Moxifloxacin (AVALOX). Die Dosierung für Meropenem betrug dreimal ein Gramm täglich und für Moxifloxacin einmalig 400 mg pro Tag. Die Behandlung sollte für mindestens sieben Tage und bis maximal 14 Tage nach der Randomisierung bzw. bis zum Verlassen der Intensivstation oder bis zum Tode des Patienten durchgeführt werden. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Anzahl der Organversagen gewählt - gemessen mittels SOFA-Score über 14 Tage, wobei der mittlere tägliche SOFA-Score berechnet wurde. Das mittlere Lebensalter der Gesamtpatienten betrug 64,6 Jahre, der APACHE-II-Score 21,6; führende Grunderkrankungen waren Diabetes, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, sowie eine Tumoranamnese. Der häufigste Ausgangsherd für die septische Erkrankung war mit knapp 41 % eine Pneumonie gefolgt von intraabdominalen Infektionsherden (38 %) sowie Urogenitalinfektionen (11,6 %). Die Hälfte der Infektionen war ambulant erworben und unter den Erregern dominierten Staphylokokken, E. coli und Klebsiella Spezies. 183 Patienten (33 %) wiesen positive Blutkulturen auf, in denen E. coli und Methicillin-sensible S. aureus die führenden Erreger waren. Nur bei neun Patienten fanden sich positive Blutkulturen mit Pseudomonas Spezies, davon fünf in der Kombinationsgruppe und vier in der Monotherapiegruppe.

Bezüglich des primären Endpunktes der Studie fanden sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (SOFA-Score 8,3 Punkte in der Gruppe mit Antibiotikakombination versus 7,9 Punkte in der Monotherapiegruppe mit Meropenem). Auch in den sekundären Studienendpunkten der Mortalität nach 28 Tagen und nach 90 Tagen ergaben sich keine statistisch signifikanten Differenzen. Zum Tag 28 wurden 66 Todesfälle (22,9 %) in der Gruppe mit Kombinationstherapie registriert im Vergleich zu 59 Todesfällen (21,9 %) in der Monotherapiegruppe. Zum Tag 90 betrug die entsprechenden Zahlen

96 (35,3 %) versus 84 (32,1 %). Hinsichtlich der Verträglichkeit ergaben sich signifikant mehr Studien-bezogene Unverträglichkeitsreaktionen in der Gruppe mit Kombinationstherapie; allerdings bestanden keine Unterschiede hinsichtlich der Frequenz von schweren Nebenwirkungen zwischen den beiden Behandlungsarmen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser prospektiven randomisierten Therapiestudie bei erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock erwies sich eine Kombinationstherapie aus Meropenem (MERONEM) plus Moxifloxacin (AVALOX) einer Monotherapie mit Meropenem nicht überlegen bezüglich der Verhinderung von Organversagen und auch bezüglich der Letalität zum Tag 28 und 90.

BRUNKHORST, F.M. et al.
JAMA 2012; 307: 2390-2399

Subtherapeutische Betalaktamkonzentrationen bei kritisch kranken Patienten

In der Therapie von septischen Patienten auf der Intensivstation spielen Betalaktamantibiotika eine bedeutsame Rolle. Bei den Überlegungen zu einer optimalen Dosierung sollten im Rahmen einer empirischen antibiotischen Therapie neben mikrobiologischen Daten auch pharmakokinetische und pharmakodynamische Aspekte berücksichtigt werden. Betalaktamantibiotika verfügen über eine vorwiegend zeitabhängige antibakterielle Wirkung, d.h. idealerweise sollte die proteinfreie Serumkonzentration und auch die Konzentration am Infektionsort für 90 bis 100 % des Dosierungsintervalls über der jeweiligen minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegen. Als optimal wird eine Konzentration vier- bis fünffach oberhalb des MHK-Wertes angesehen.

Auf der anderen Seite häufen sich in den letzten Jahren Publikationen, die darauf hinweisen, dass bei bestimmten Patientengruppen wie Traumatopatienten, Schädel-Hirnverletzten, jungen septischen und auch postoperativen Patienten die renale Clearance unverhältnismäßig hoch sein kann, was noch viel zu wenig bei intensivmedizinisch tätigen Ärzten bekannt ist.

In einer Studie auf einer Intensivstation in Brisbane, Australien, wurde diese Problematik bei insgesamt 48 Patienten mit einem mittleren Lebensalter von 53 Jahren und einem mittleren APACHE-II-Score von 20,3 differenziert untersucht. Die Mehrzahl der Patienten (85 %) wurde beatmet, aller-

dings erhielten nur 25 % Katecholamine. Es handelte sich vorwiegend um postoperative, septische und Polytraumatopatienten. Insgesamt 52 Antibiotika-Behandlungen mit Betalaktamantibiotika wurden durchgeführt, davon knapp die Hälfte (48,1 %) mit Piperacillin (PIPRIL u.a.). Bei allen Patienten wurden im Rahmen des therapeutischen Drugmonitorings Konzentrationsmessungen am Ende des Dosierungsintervalls von sämtlichen Betalaktamantibiotika mittels HPLC durchgeführt. Weiterhin wurde die Kreatinin-clearance über eine achtstündige Messperiode bei jedem Patienten bestimmt. Insgesamt 52 Behandlungen mit Betalaktam-Antibiotika konnten ausgewertet werden. Bei 22 Behandlungen lagen die antibiotischen Konzentrationen am Ende des Dosierungsintervalls unterhalb der MHK-Werte; diese Patienten unterschieden sich nicht bezüglich der demographischen Parameter von den 30 Patienten mit Serumkonzentrationen oberhalb oder im Bereich der MHK-Werte. Die erste Gruppe wies eine mittlere Kreatinin-clearance von 188 ml/min auf im Vergleich zu 95 ml/min in der zweiten Gruppe. 82 % der Patienten mit einer Kreatinin-clearance von ≥ 130 ml/min wiesen eine Talkonzentration unterhalb des MHK-Wertes auf. Die Patientengruppe mit den hohen Kreatinin-clearance-Werten war signifikant jünger als die Patienten der Vergleichsgruppe und wiesen auch eine höhere Inzidenz von pulmonalen Infektionen auf.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei kritisch kranken Patienten in der Intensivmedizin ist noch zu wenig bekannt, dass bestimmte Patientengruppen, wie postoperative, septische oder Polytraumatopatienten eher deutlich erhöhte Kreatinin-clearance-Werte aufweisen, was bei der Medikamentendosierung unbedingt berücksichtigt werden muss. Da Betalaktamantibiotika in hohem Maße renal eliminiert werden, sollten die Dosierungen entsprechend der Kreatinin-clearance gewählt werden und möglicherweise ein therapeutisches Drugmonitoring mit Messung der Talspiegel vorgenommen werden.

UDY, A.A. et al.
Chest 2012; 142: 30-39

MRSA-Therapie

MRSA-Bakteriämien: Daptomycin erfolgreich bei Erregern mit erhöhten Vancomycin-Hemmwerten

Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) gilt als therapeutische Standardsubstanz bei

der Behandlung von schweren Infektionen durch Methicillin-resistente *S. aureus*-Stämme (MRSA). Studien der letzten Jahre zeigten, dass die klinischen Ergebnisse bei bakteriämischen Infektionen durch MRSA mit Vancomycin MHK-Werten von $>1,5$ mg/l ungünstig ausfielen. Dementsprechend empfehlen die derzeitigen Leitlinien bei MRSA-Infektionen mit einem Vancomycin-MHK-Wert von >1 mg/l eine alternative Substanz einzusetzen. Klinische kontrollierte Studien als Basis für diese Empfehlungen liegen allerdings nicht vor.

In einer retrospektiven Fall-Kontrollstudie aus Detroit, von der Herstellerfirma des Daptomycins (CUBICIN) unterstützt, wurde dieses Therapiekonzept erneut analysiert.¹ In der Studie wurden alle Patienten im Zeitraum von 2005 bis 2009 erfasst, die an einer MRSA-Bakteriämie litten mit einem Vancomycin-MHK-Wert von 1,5 oder 2,0 mg/l im E-Test. Insgesamt 541 Patienten mit einer MRSA-Bakteriämie wiesen einen hohen Vancomycin-MHK-Wert auf, von denen 62 (11 %) mit Daptomycin behandelt worden waren. Letztlich wurden 177 Patienten in die Studie aufgenommen, von denen 59 der Daptomycin-Behandlungsgruppe zugeordnet wurden und 118 Patienten blieben als Kontrolle in der Vancomycin-Behandlungsgruppe. Beide Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich des mittleren Lebensalters von 51 Jahren und eines mittleren APACHE II-Score von 14. Auch andere Risikofaktoren waren in beiden Gruppen etwa gleich verteilt. 72 % der MRSA-Stämme hatten einen MHK von 1,5 mg/l, der MHK der übrigen Erreger (28 %) lag bei 2 mg/l. Die Mehrzahl der Daptomycin-Hemmwerte bewegte sich zwischen 0,1 und 0,75 mg/l; nur ein Daptomycin-resistenter Stamm wurde nachgewiesen, der sich bei einem Patienten in der Vancomycin-Behandlungsgruppe fand. Von den 59 mit Daptomycin behandelten Patienten wurden 58 von der initialen Therapie auf Daptomycin umgesetzt, dabei 91 % von einer primären Vancomycin-Behandlung. Die mediane Zeit bis zum Wechsel auf Daptomycin betrug fünf Tage. Ursache für den Therapiewechsel war in 60 % mangelndes Ansprechen auf die primäre Therapie, wobei 48 % der Patienten noch positive Blutkulturen zum Zeitpunkt des Antibiotikawechsels aufwiesen.

Als Endpunkte der Studie zum Tag 60 wurden bewertet die Letalität, das mikrobiologische Ergebnis sowie eine erneute Bakteriämie. Die Daten zeigten einen klinischen Misserfolg in 31 % in der Vancomycin-Gruppe versus 17 % in der Daptomycin-Gruppe, was statistisch nicht signifikant unterschiedlich war. Allerdings fiel die 60-Tage-Letalität mit 20 % in der Vancomycin-Gruppe versus 8 % in der Kontrollgruppe

signifikant zugunsten der Daptomycin-Behandlung aus. In einer statistischen Analyse der verantwortlichen Faktoren für einen letalen Verlauf stellten sich ein akutes Nierenversagen und die Vancomycin-Behandlung als signifikant heraus. Andererseits war eine Bakteriämie mit einer Rechtsherzendokarditis (ein Drittel der Patienten waren Drogenstüchtige mit intravenösem Missbrauch) eine therapeutisch günstige Konstellation.

FOLGERUNG DER AUTOREN UND KOMMENTAR: In einem Kommentar zu dieser Studie² wird auf die Schwächen der Analyse hingewiesen in Form des retrospektiven Designs, der nicht optimalen Vancomycin-Serumkonzentration und der unterschiedlichen Frequenz von infektiologischen Konsultationen. Der einzige signifikante Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war eine Differenz von 11 % in der Letalität. Sowohl die Autoren als auch die Kommentatoren fordern auf der Basis der dargestellten Ergebnisse eine prospektive randomisierte Studie, um zu abschließenden Empfehlungen zu kommen.

1. MOORE, C.L. et al.
Clin Infect Dis 2012; 54: 51-58
2. WESTON, A., BOUCHER, H.W.
Clin Infect Dis 2012; 54: 59-61

Therapeutisches Drugmonitoring erhöht Linezolid-Verträglichkeit

Linezolid (ZYVOXID) hat sich in den letzten zehn Jahren als wirksames Antibiotikum in der Therapie von multiresistenten grampositiven Erregern bewährt. Prinzipiell ist die Substanz nur für eine Therapiedauer von 28 Tagen zugelassen, jedoch werden bei bestimmten Infektionen wie Knochen- und Gelenkinfektionen, rezidivierenden Hautinfektionen, der MDR-Tuberkulose oder der systemischen Nokardiose deutlich längere Behandlungszeiten notwendig. Bei einer längeren Therapiedauer steigt auch das Risiko von Unverträglichkeitsreaktionen an, die offensichtlich sowohl von der Zeitdauer wie auch von den individuellen Serumkonzentrationen abhängig sind.

In einer retrospektiven Studie aus Italien wurde analysiert, ob ein therapeutisches Drugmonitoring die Verträglichkeit von Linezolid bei länger dauernder Therapie verbessern kann. Insgesamt 45 Patienten wurden in dieser Studie untersucht, von denen 35 Linezolid als Monotherapie und die restlichen zehn eine Kombination aus Linezolid plus Rifampicin (RIFA u.a.) erhalten hatten. Die Studie wurde zwischen 2004 und 2010 durchgeführt; die Kombina-

tionstherapie mit Linezolid und Rifampicin wurde nur in den Jahren 2004 und 2005 angewandt, da ab 2006 bekannt war, dass Rifampicin zu einer Senkung der Linezolid-Serumspiegel um etwa 30 % führt.² Die Patienten hatten ein Lebensalter von etwa fünfzig Jahren und sie litten vorwiegend an Infektionen von Gelenkprothesen sowie an chronischer Osteomyelitis. Die führenden Erreger waren Methicillin-resistente Koagulase-negative Staphylokokken, Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) sowie *Enterococcus faecalis*. Die mittlere Dauer der antibiotischen Therapie betrug 63 Tage in der Linezolidgruppe und 77 Tage in der Kombinationsgruppe. Obwohl die tägliche Linezoliddosierung in beiden Gruppen gleich war (ca. 15 mg/kg täglich), unterschieden sich die am Ende des Dosierungsintervalls gemessenen Konzentrationen (C_{min}) deutlich: 3,71 mg im Mittel bei Monotherapie versus 1,37 mg/l in der Kombinationsgruppe. Dementsprechend benötigten 40 % der Patienten in der Linezolid-Gruppe eine Dosisreduzierung, hingegen kein Patient in der Kombinationsgruppe.

Ernsthafte hämatologische Unverträglichkeitsreaktionen wie Thrombozytopenie, Anämie oder beides zusammen traten nur in der Linezolid-Monotherapiegruppe auf und nicht in der Vergleichsgruppe. Bei fünf Patienten in der Linezolidgruppe musste wegen ausgeprägter Thrombozytopenie die Therapie beendet werden. Mithilfe einer logistischen Regressionsberechnung kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass eine Minimalkonzentration am Ende des Dosierungsintervalls für Linezolid zwischen 2 und 7 mg/l und/oder eine Fläche unter der Serumkonzentrationskurve (AUC₂₄) zwischen 160 und 300 mg/l x h die Verträglichkeit des Linezolid deutlich erhöht. Hinsichtlich der klinischen Erfolgsraten ergaben sich nach einem Jahr keine Unterschiede, sie lagen bei 71,4 % in der Monotherapie und bei 83,3 % in der Kombinationstherapie.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer retrospektiven Analyse von insgesamt 45 Patienten mit einer länger dauernden Linezolidtherapie (ZYVOXID) erwies sich ein therapeutisches Drugmonitoring mit Bestimmung der Minimalkonzentrationen am Ende des Dosierungsintervalls als hilfreich, um die Verträglichkeit von Linezolid bei länger dauernder Therapie zu erhöhen. Die Autoren schlagen auf der Basis ihrer Messungen vor, Minimalkonzentrationen von 2 bis 7 mg/l nicht zu überschreiten.

1. PEA, F. et al.
J Antimicrob Chemother 2012; 67: 2034-2042
2. GANDELMAN, K. et al.
J Clin Pharmacol 2010; 51: 229-236

Prophylaxe

Infektionen von Gelenkprothesen: Sind spezifische antibiotische Prophylaxe-Empfehlungen sinnvoll?

Mit der zunehmenden Überalterung der Bevölkerung nimmt auch die Zahl der eingesetzten Gelenkprothesen zu. Infektionen dieser Gelenkprothesen sind zwar relativ selten (1 % bis 3 %), jedoch bedeuten sie bei ihrer Manifestation eine beträchtliche Morbidität für den betroffenen Patienten. Zur Verhinderung derartiger Infektionen werden international perioperative antibiotische Prophylaxe-Maßnahmen als sinnvoll angesehen. Gegenwärtig empfiehlt die Mehrzahl der internationalen Leitlinien eine einmalige Gabe von Cefazolin (BASOCEF u.a.) zum Zeitpunkt der Narkoseeinleitung. Diese Empfehlungen basieren auf mikrobiologischen Daten aus randomisierten kontrollierten Studien, die vor 30 bis 40 Jahren durchgeführt wurden.

In einer retrospektiven Kohortenstudie im Staate Victoria, Australien, wurden 9.392 Prothesenoperationen über einen Zeitraum vom Januar 2006 bis zum Dezember 2008 analysiert. 163 Patienten entwickelten eine Protheseninfektion, von denen 125 (77 %) ein Hüftgelenk erhalten hatten und die übrigen 38 Patienten (23 %) ein Kniegelenk. Das mediane Alter der Patienten betrug 73 Jahre und unter den Symptomen dominierte eine purulente Sekretion aus der Operationswunde gefolgt von Schmerzen im gleichen Bereich, Rötung und Fieber. Insgesamt 86 % der Patienten hatten Cefazolin als perioperative Prophylaxe erhalten, davon 16 % in Kombination mit Gentamicin (REFOBACIN u.a.). Bei 6 % war Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) als Antibiotikum eingesetzt worden. Die Mehrzahl der Infektionen traten innerhalb von drei Monaten nach der Operation auf (90 %), 6 % im Zeitraum zwischen drei und 12 Monaten. Unter den Erregern dominierten in 57 % *S. aureus*, davon in 26 % MRSA. In 22 % wurden Methicillin-resistente Koagulase-negative Staphylokokken nachgewiesen. Insgesamt hatten 128 Patienten (84 %) als Erreger grampositive Keime. 63 Patienten (42 %) wiesen darüber hinaus auch gramnegative Erreger auf, wobei *E. coli* in 11 % und *Pseudomonas aeruginosa* in 10 % am häufigsten waren. Unter den 93 Patienten mit einer monomikrobiellen Infektion dominierten in 75 % grampositive Erreger, gefolgt von gramnegativen Keimen in 25 % der Infektionen. Insbesondere Enterokokken und gramnegative Erreger wurden vermehrt bei polymikrobiellen Infektionen isoliert. Hinsichtlich der Resistenzbestimmung der nachgewiesenen Infektionserreger zeigte

sich, dass 63 % dieser Keime nicht auf das in der perioperativen Prophylaxe eingesetzte Cefazolin sensibel waren.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese retrospektive Kohortenanalyse einer großen Anzahl von Patienten mit Infektionen von Hüft- und Kniegelenksprothesen ergab eine beträchtliche Anzahl von polymikrobiellen Infektionen mit Beteiligung von MRSA und gramnegativen Enterobakterien. Bei 63 % dieser Infektionen waren die ursächlichen Keime nicht sensibel gegenüber dem prophylaktisch verabreichten Cefazolin (BASOCEF u.a.). Es wird daher nachdrücklich empfohlen, die perioperative Prophylaxe auf eigene epidemiologische und mikrobiologische Daten zu stützen. Eine erste Empfehlung besteht darin, zur Prophylaxe mit Cefazolin ein Glykopeptid-Antibiotikum in Kombination einzusetzen.

PEEL, T.N. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2012;
56: 2387-2391

Therapie-Probleme

Gonorrhö bald nicht mehr behandelbar?

Weltweit wird die Anzahl der Gonokokken-Infektionen auf mehr als 100 Millionen pro Jahr geschätzt. Jahrzehntlang konnte die Gonorrhö zuverlässig mit Antibiotika behandelt werden. Heute stellt die rasch zunehmende Resistenz von *Neisseria gonorrhoeae* ein wachsendes therapeutisches Problem dar. Wenn die Entwicklung im gleichen Ausmaß weiter fortschreitet, könnte die Gonorrhö bald zu einer nicht mehr behandelbaren Infektion werden. Die Gonokokken sind bereits gegenüber Penicillinen, Tetracyclinen, Makroliden und Chinolonen weitestgehend resistent. Besorgniserregend ist die Tatsache, dass nun auch Stämme beschrieben werden, die gegenüber den üblicherweise angewandten Cephalosporinen, wie Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) und Cefixim (CEPHORAL u.a.), resistent sind. Berichte über Therapieversagen mit diesen Antibiotika kommen aus Japan, Europa und anderen Gebieten. Für einen multiresistenten Stamm mit der Bezeichnung F89, der bei einem homosexuellen Patienten in Frankreich isoliert worden war, konnten unlängst sehr hohe MHK-Werte bestimmt werden (Cefixim: 4 mg/l; Ceftriaxon: 1 bis 2 mg/l). Die Therapie mit Cefixim war bei diesem Patienten nicht erfolgreich.¹

Der wichtigste Mechanismus durch den die Erreger ihre Resistenz erlangen, besteht in einer Modifikation des penA Gens. Dieses

Gen kodiert für das Penicillin-bindende Protein 2 (PBP2), einem wichtigen Enzym der Zellwandsynthese, und damit dem Angriffspunkt dieser Antibiotika. Die weite Verbreitung solcher Stämme erscheint unvermeidbar und wird wegen der bekannten Folgen einer unbehandelten Gonorrhö erhebliche medizinische, soziale und ökonomische Konsequenzen haben. Das häufig als Alternative zur Standardtherapie angegebene Spectinomycin weist einige Nachteile auf und ist in Deutschland nicht mehr im Handel. Weitere Alternativen, wie Gentamicin (REFOBACIN u.a.) und Ertapenem (INVANZ), sind nicht ausreichend untersucht.²

Stämme mit reduzierter Empfindlichkeit (MHK von 0,25 mg/l oder höher) gegen Cefixim wurden vor sechs Jahren in den USA kaum isoliert, im Jahr 2011 lag der Anteil dieser Stämme in Hawaii bereits bei 17 %, in San Diego, Kalifornien, bei 6,4 %. Als Konsequenz aus der beobachteten Abnahme der Empfindlichkeit der Gonokokken gegen Cefixim haben die US-amerikanischen CDC in einer aktuellen Mitteilung empfohlen, auf eine Behandlung mit diesem Oralcephalosporin in der primären Therapie zu verzichten.³ Um eine gleichzeitige Infektion mit *Chlamydia trachomatis* zu erfassen und um die weitere Resistenzausbreitung zu verlangsamen, wird zur primären Behandlung eine Kombination aus Ceftriaxon (einmalig 250 mg intramuskulär) und einer oral verabreichten Einmaldosis von 1,0 g Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) empfohlen. Alternativ zu Azithromycin kann Doxycyclin sieben Tage lang in einer Dosierung von zweimal täglich 100 mg verordnet werden. Die Resistenzlage bei Azithromycin ist jedoch deutlich günstiger als bei Doxycyclin.

Nur wenn Ceftriaxon nicht zur Verfügung steht, sollte nach diesen neuen Empfehlungen Cefixim als Alternative gegeben werden. Bei Allergie gegen Ceftriaxon kann Azithromycin als Einzeldosis von 2,0 g verordnet werden. In diesen beiden Situationen ist allerdings eine Woche nach der Behandlung erneut eine mikrobiologische Untersuchung angeraten, um das Therapieergebnis zu überprüfen. Da meist PCR-Verfahren zur Diagnostik eingesetzt werden, wird in den CDC-Empfehlungen ausdrücklich darauf hingewiesen, dass bei positivem PCR-Nachweis eine Bestätigung und Phänotypisierung des Erregers hinsichtlich der Resistenzeigenschaften durch eine Kultur unbedingt erfolgen sollte.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die zunehmende Resistenzentwicklung bei *N. gonorrhoeae* stellt weltweit ein wachsendes Problem dar. Da kaum noch alternative Antibiotika zur Verfügung stehen,

ist die beobachtete kontinuierliche Abnahme der Empfindlichkeit und auch das Auftreten von Stämmen mit ausgeprägter Resistenz gegen Cephalosporine besorgniserregend. Nach den aktuellen Empfehlungen der US-amerikanischen CDC soll das Oralcephalosporin Cefixim (CEPHORAL u.a.) nicht mehr als primäres Antibiotikum verordnet werden. Standardtherapie ist demnach die einmalige, intramuskuläre Gabe von 250 mg Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) in Kombination mit einer Einmaldosis von 1,0 g Azithromycin (ZITHROMAX u.a.).

1. UNEMO, M. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2012;
56: 1273-1280
2. WHILEY, D.M. et al.
J Antimicrob Chemother 2012; 67: 2059-2061
3. NN
MMWR 2012; 61: 590-594

Odontogene Infektionen: Therapie basierend auf der Resistenz-Epidemiologie

Odontogene Infektionen haben typischerweise eine polymikrobielle Ätiologie und anaerobe Bakterien sind die führenden Erreger. Im Allgemeinen werden für die Behandlung dieser Infektionen Penicilline, Coamoxiclav (AUGMENTAN u.a.) sowie Clindamycin (SOBELIN u.a.) empfohlen, obwohl vermehrt über Resistenzentwicklungen gegen diese Substanzen berichtet wird. Im Rahmen einer prospektiven randomisierten Therapiestudie wurde in Hamburg bei 71 Patienten mit odontogenen Abszessen und Infiltraten der Gingiva die Resistenz der ursächlichen Erreger untersucht. Aus 80 Abstrichen wurden insgesamt 205 Erreger (davon 134 aerobe/fakultativ anaerobe und 71 anaerobe Keime) kultiviert; 89 % der Infektionen waren polymikrobiell. Die häufigsten Erreger waren Prevotella Spezies (n = 56), die Streptococcus mitis-Gruppe (n = 53), andere Viridans Streptokokken (n = 24) und Neisserien Spezies (n = 19). Die Resistenzteste ergaben eine Sensibilität gegen alle getesteten Erreger von 98 % für Moxifloxacin (AVALOX) gefolgt von Coamoxiclav (96 %), Levofloxacin (TAVANIC) (85 %), Penicillin (67 %), Clindamycin (60 %) und Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.) (50 %). Clindamycin wies die beste Aktivität gegen anaerobe Erreger auf, war jedoch nicht aktiv gegen die unterschiedlichen Spezies der Neisserien. Die Autoren fanden mehr Streptococcus anginosus-Gruppen und hämolysierende Streptokokken bei Patienten mit Abszessen, während die Streptococcus mitis-Gruppe, andere Viridans-Streptokok-

ken und Neisserien Spezies häufiger bei den Gingiva-Infiltraten nachgewiesen wurden. Nur bei acht der 71 Patienten kam es zu einem therapeutischen Misserfolg nach chirurgischer Intervention und zusätzlicher antibiotischer Therapie, die bei allen Patienten aus Clindamycin bestand.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die bakterielle Epidemiologie von odontogenen Infektionen zeigt, dass Viridans-Streptokokken und Neisserien neben Prevotella-Spezies eine führende Rolle in der Ätiologie spielen. Clindamycin (SOBELIN) zeigte in dieser Studie nur gegen 60 % der Erreger eine ausreichende Wirkung, während Moxifloxacin (AVALOX) gegen 98 % und Coamoxiclav (AUGMENTAN u.a.) gegen 96 % der Erreger in vitro aktiv waren.

SOBOTKA, I. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2012;
56: 2565-2569

Doxycyclin bei Erythema migrans – 10 oder 15 Tage?

Eine wirksame Behandlung mit Antibiotika beseitigt in der Regel die verursachenden Erreger rasch, die klinische Symptomatik kann jedoch trotz des mikrobiologischen Erfolgs etwas länger anhalten. Daraus ergeben sich häufig Unsicherheiten hinsichtlich der optimalen Behandlungsdauer mit Antibiotika. Für die Behandlung eines Erythema migrans wird von der US-amerikanischen IDSA (Infectious Diseases Society of America) eine orale Therapie mit Antibiotika für 14 bis 21 Tage empfohlen. Einige Studien haben gezeigt, dass auch eine kürzere Dauer klinisch erfolgreich sein kann. Zudem sind gewisse Unterschiede im Verlauf der Borrelien-Infektion in den USA und in Europa beschrieben worden.

Infektiologen aus Ljubljana, Slowenien, untersuchten daher bei mehr als 200 Patienten, ob sich ein Unterschied feststellen lässt zwischen der Behandlung für 10 Tage (108 Patienten) oder 15 Tage (117 Patienten). Alle Patienten nahmen zweimal täglich 100 mg Doxycyclin ein (diverse Handelsnamen). Zu Beginn der Behandlung, sowie nach 2, 6 und 12 Monaten wurden alle Patienten ausführlich nach Krankheitssymptomen befragt und mussten einen Fragebogen ausfüllen, in dem nach insgesamt 14 unspezifischen Symptomen, wie Kopfschmerzen, Vergesslichkeit oder Rückenschmerzen gefragt wurde. In beiden Gruppen besserten sich die Hautsymptome innerhalb von fünf bis acht Tagen. Auch bei der ausführlichen Beurteilung nach zwei Monaten waren keine Unterschiede zwischen den beiden

Gruppen feststellbar. Ein vollständiges Ansprechen wurde bei 84,6 % (10 Tage) bzw. 86,7 % der Patienten (15 Tage) nach zwei Monaten registriert; nach 12 Monaten traf dies in beiden Gruppen für mehr als 90 % der Patienten zu. Bei etwa jedem zweiten Patienten waren bei Therapiebeginn Hautbiopsien zur Erregerbestimmung entnommen worden. Bei diesen Untersuchungen wurden *Borrelia afzelii* (92,2 %) und *Borrelia garinii* (7,8 %) nachgewiesen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Behandlung eines Erythema migrans mit Doxycyclin (diverse Handelsnamen) war rasch wirksam und gut verträglich. Bei insgesamt etwa 200 Patienten war kein Unterschied erkennbar, wenn das Antibiotikum 10 oder 15 Tage gegeben wurde.

STUPICA, D. et al.
Clin Inf Dis 2012; 55: 343-350

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 E-Mail an redaktion@zct-berlin.de oder per Fax an 030-312 47 42

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