

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie November/Dezember 2012 - 33. Jahrg.

Übersicht

Unerwünschte Wirkungen von β -Laktamantibiotika

“The widespread use of antimicrobial agents may have completely resolved many perplexing problems in the field of infectious diseases but it has also created many new and even more perplexing ones.”

(Finland & Weinstein, 1953)

Mit diesen Worten begann vor etwa 60 Jahren eine der ersten umfangreichen Übersichtsarbeiten zu den unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit einer Antibiotikatherapie.¹ Damals waren es neben den Sulfonamiden und Penizillinen vor allem die ersten Tetrazykline und Aminoglykoside, deren charakteristische unerwünschte Wirkungen diskutiert wurden. Im Mittelpunkt der Betrachtungen stehen auch heute oft die neuen Präparate, während die Nebenwirkungen von älteren Arzneistoffen weniger beachtet werden. Zu den am längsten bekannten Gruppen gehören die β -Laktamantibiotika, die sich im Allgemeinen durch eine gute Verträglichkeit auszeichnen. Das geringe toxische Potenzial wird meist damit erklärt, dass β -Laktame bei Bakterien die Zellwandsynthese beeinflussen und Zellwände im Säugetierorganismus nicht vorkommen. Das geringe Verteilungsvolumen der β -Laktame ist aber wahrscheinlich ebenso wichtig für die gute Verträglichkeit. Diese Antibiotika verteilen sich fast ausschließlich extrazellulär und lassen sich in den Zellen kaum nachweisen.

Die Erfahrung mit den Methylthiotetrazol (NMTT)-Cephalosporinen in den 1980er Jahren zeigte, dass wesentliche toxische Effekte auch durch die Seitenketten der Antibiotika bedingt sein können. Der NMTT-Substituent in Substanzen, wie zum Beispiel Cefamandol oder Moxalactam (beide nicht mehr im Handel), verursachte eine Hemmung der Blutgerinnung und induzierte darüber hinaus eine Alkoholunverträglichkeit sowie eine Hemmung der Spermatogenese im Tierexperiment. Diese Derivate sind daher nach einiger Zeit wieder vom

Inhalt

6/2012

Übersicht

– Unerwünschte Wirkungen von β -Laktamantibiotika Seite 51-54

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (54)

– MRSA II: Diagnostik und Übertragungsdynamik Seite 53

Neueinführung

– Ceftarolin-Fosamil Seite 54-55

Respiratorische Infektionen

– Mittelschwere COPD-Exazerbation – Antibiotika? Seite 55-56

– COPD-Exazerbation: Moxifloxacin versus Coamoxiclav Seite 56

– Azithromycin: Exazerbationsprophylaxe bei Bronchiektasen Seite 56-57

Helicobacter pylori

– Vierfachtherapie erfolgreich? Seite 57

– Levofloxacin versus Clarithromycin Seite 57-58

Harnwegsinfektionen

– Asymptomatische Bakteriurie behandeln? Seite 58

Kontrollierter Antibiotikaeinsatz

– Infektionsteams reduzieren Antibiotikagebrauch Seite 58-59

Toxoplasmose

– Therapie in der Schwangerschaft Seite 59

Leserbrief

– Fidaxomicin Seite 59-60

Zum Schluß

– Hautinfektionen nach Tätowierung Seite 60

Markt genommen worden. Allerdings sind auch mit den heute üblichen β -Laktamantibiotika diverse unerwünschte Wirkungen bekannt und müssen bei der Nutzen-Risiko-Bewertung berücksichtigt werden. Zu den wichtigsten Nebenwirkungen gehören gastrointestinale Störungen und verschiedene Formen allergischer Reaktionen.

Gastrointestinale und hepatobiliäre Störungen

Insbesondere nach oraler Verabreichung können β -Laktamantibiotika gastrointestinale Nebenwirkungen verursachen. Dabei handelt es sich vor allem um Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöen. Stoffe, die

Überempfindlichkeitsreaktionen auf β -Laktamantibiotika	
Zeitpunkt des Auftretens	Beispiele
Sofort, IgE-verursacht (< 1 h bis 72 h)	Urticaria Larynxödem Bronchospasmus Hypotension Lokalisierte Schwellungen Angioödem
Verzögert (> 72 h)	Morbilliformes Exanthem Makulopapuläres Exanthem Serumkrankheit Urticaria (selten als Spätreaktion) Stevens-Johnson-Syndrom Interstitielle Nephritis Pulmonale Infiltration Vaskulitis Hämolytische Anämie Neutropenie Thrombozytopenie

in geringerem Ausmaß resorbiert werden und damit höhere Stuhlkonzentrationen erreichen, wie zum Beispiel Ampicillin (AMPICILLIN RATIOPHARM u.a.), verursachen häufiger Durchfälle als Amoxicillin (diverse Warenzeichen), das eine etwa doppelt so hohe Bioverfügbarkeit hat. Durch die Kombination mit Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.) wird die Verträglichkeit schlechter. Kombinationspräparate, die einen relativ geringen Anteil des β -Laktamaseinhibitors haben (125 mg plus 875 mg Amoxicillin) scheinen besser verträglich zu sein, als Präparate mit einer relativ höheren Dosierung (125 mg plus 500 mg). In jedem Fall muss aber damit gerechnet werden, dass Diarrhöen häufiger vorkommen, als bei einer Behandlung mit dem Antibiotikum alleine.

Die Möglichkeit einer *C. difficile*-Infektion als Folge einer Behandlung mit β -Laktamantibiotika wird häufig ignoriert. Ursächlich ist eine Beeinflussung der physiologischen anaeroben Flora. Mehrere Studien haben insbesondere die Cephalosporine mit Oximino-Seitenkette und hoher β -Laktamasestabilität als Ursache für ein relativ hohes Risiko für CDAD (*C. difficile* associated disease) erkannt. Das Risiko für diese im Extremfall tödliche Komplikation kann reduziert werden, wenn Derivate mit eher schmalen Spektrum angewandt werden und die Dauer der Therapie möglichst kurz ist.

Hepatobiliäre Nebenwirkungen sind ebenfalls als eine mögliche Nebenwirkung der β -Laktamantibiotika bekannt. So ist zum Beispiel bei einer Behandlung mit Amoxicillin / Clavulansäure eine Cholestase mit Ikterus möglich, in seltenen Fällen kann

diese Komplikation tödlich verlaufen. Akute Hepatitiden können in sehr unterschiedlicher Ausprägung auftreten. Die Mechanismen der idiosynkratischen, hepatotoxischen Nebenwirkungen der β -Laktame wurden in einer früheren Ausgabe dieser Zeitschrift ausführlich dargestellt (ZCT 2010; 31: 31-35; www.zct-berlin.de).

Ceftriaxon (diverse Warenzeichen) unterscheidet sich von allen anderen β -Laktamantibiotika durch seine lange Eliminations-Halbwertszeit von etwa acht Stunden. Bis zu 40% des Arzneistoffs wird biliär ausgeschieden, die Konzentrationen in der Gallenflüssigkeit können mehr als 10-fach höher sein als im Blut. Das Cephalosporinmolekül bindet an Calcium und kann Präzipitate und eine Pseudolithiasis hervorrufen - ein Phänomen, das häufig auch bei Kindern beobachtet wird. Dosierungen von mehr als 80 mg/kg Körpergewicht sollten daher möglichst vermieden werden. Ebenso ist eine langsame Infusion über 20 bis 30 Minuten empfehlenswert. Die Häufigkeit solcher Präzipitationen lag in einigen Studien bei über 30%. Das erhöhte Ausfallungsrisiko bei Neugeborenen ist durch das geringere Blutvolumen und durch die längere Halbwertszeit bedingt.

Allergien

Die chemischen Strukturen der Penizilline, Cephalosporine und Carbapeneme weisen große Gemeinsamkeiten auf. Der für alle charakteristische viergliedrige β -Laktamring vermittelt die Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese. Über diese Struktur kann es aber auch zur Haptenbildung mit körpereigenen Proteinen und in der Folge zu allergischen Reaktionen kommen. We-

gen der großen Ähnlichkeit wird häufig angenommen, dass ein erhebliches Potenzial für Kreuzallergien besteht - Penizillin-allergische Patienten werden zum Beispiel daher nicht mit Cephalosporinen behandelt. Eine genaue Betrachtung der verantwortlichen Proteinaddukte zeigt jedoch, dass Penizillinmoleküle recht stabile Bindungen eingehen, während die Cephalosporine nach der Bindung an Proteine in Bruchstücke zerfallen. Dies erklärt, warum Kreuzallergien seltener beobachtet werden, als aufgrund der ähnlichen Struktur anzunehmen wäre. Daten aus den 1970er Jahren legten eine zu hohe Rate an Kreuzallergien nahe, die mit bis zu 10% angegeben wurde. Eine Ursache für diese Fehleinschätzung könnte darin liegen, dass die alten Cephalosporin-Zubereitungen nicht hochgereinigt waren und geringe Anteile von Penizillinen enthielten. Andererseits können Allergien auch durch die Seitenketten vermittelt werden. So ist zum Beispiel die Seitenkette im Aztreonam (CAYSTON) mit dem Substituenten des Ceftazidim (FORTUM u.a.) identisch und eine Allergie kann gegenüber beiden Substanzen bestehen. Cephalosporine, die Substituenten aufweisen, welche den Seitenketten der Penizilline nicht ähnlich sind, führen in der Regel nicht zu Überempfindlichkeitsreaktionen bei Penizillin-allergischen Patienten.^{2,3}

Wie aus der Tabelle ersichtlich, können die Manifestationen einer Überempfindlichkeitsreaktion auf β -Laktamantibiotika sehr vielfältig sein. Die durch IgE-Antikörper vermittelten Typ I-Reaktionen sind am gefährlichsten, weil sie rasch tödlich verlaufen können und der Schweregrad bei wiederholter Exposition zunimmt. Häufiger als eine Anaphylaxie sind Urticaria, Larynxödem oder Bronchokonstriktion. Die Prävalenz einer schweren anaphylaktischen Reaktion auf Penizilline wird auf 0,01 bis 0,05% geschätzt, bei Cephalosporinbehandlung schwanken die Angaben zwischen 0,1% und 0,0001%. Juckreiz und Hautausschläge sind mit 1 bis 3% deutlich häufiger. Die Bildung von IgG- oder IgM-Antikörpern, die mit Bestandteilen der Zelloberflächen reagieren, kann zur hämolytischen Anämie oder Thrombozytopenie führen. Wenn Antigen-Antikörperkomplexe zur Komplementaktivierung führen, können Symptome einer Serumkrankheit resultieren, die sich in Form von Fieber, Myalgien, Arthralgien, Lymphadenopathien, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö sowie Glomerulonephritis und Hautausschlag manifestieren kann.

Hämatologische Nebenwirkungen

Blutbildveränderungen werden vor allem beobachtet, wenn β -Laktamantibiotika in hohen Dosierungen für längere Zeit verabreicht werden. Eine Agranulozytose ist

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (54)

Methicillin- (Oxacillin-) resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), Teil 2 (Teil 1 in der Ausgabe 5/2012 der ZCT)

MRSA: Diagnostik und Übertragungsdynamik

MRSA-Nachweis

Prinzipiell existieren gegenwärtig zwei Nachweismethoden

1. molekularbiologischer Nachweis mittels PCR
2. kulturbasierte Methoden

1. Molekularbiologischer Nachweis

Mit dieser Methode wird primär das *mecA*-Gen nachgewiesen, wobei dieses nicht nur bei MRSA-Stämmen, sondern auch bei Methicillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken (MRSE) gefunden wird. Es ist daher notwendig über ein weiteres Merkmal sicherzustellen, dass es sich um *S.aureus* handelt. Hierzu dient ein konservierter Genabschnitt genannt *orfX*, ein sogenannter „open reading frame“ in unmittelbarer Nähe von *SCCmec*. Mit molekularbiologischen Methoden werden nicht nur lebende, sondern auch tote Bakterienzellen nachgewiesen. So waren beispielsweise von 1906 Proben 303 MRSA-PCR-positiv, in der Kultur 141, wovon 22% MSSA-Stämme waren.¹ Neben der Spezifität der PCR muss auch die Sensitivität kritisch hinterfragt werden. Die genetische Variabilität des bakteriellen Genoms führt letztlich dazu, dass MRSA-Stämme nicht detektiert werden und so möglicherweise Ausbrüche mit neuen MRSA-Varianten über längere Zeit unentdeckt bleiben;² dieses gilt insbesondere, wenn eine parallele Kultur der Untersuchungsmaterialien nicht durchgeführt wird. Auch ohne Auftreten von neuen genetischen Varianten ist die Sensitivität kommerzieller PCR-Teste in klinischen Studien mit 60-70% erschreckend niedrig.^{3,4}

Obwohl laufend neue Gen-Sequenzen beschrieben werden, wird zudem eine rasche Integration in kommerzielle PCR-Teste, wie sie an vielen Krankenhäusern ohne eigene Mikrobiologie eingesetzt werden, nicht realisierbar sein.

Ein häufig vorgebrachtes Argument für den Einsatz molekularer MRSA-Nachweismethoden ist die relativ kurze Analysendauer von wenigen Stunden. Die Vorstellung ist, MRSA-positive Patienten bereits bei Aufnahme in das Krankenhaus zu erfassen, um entsprechende Isolationsmaßnahmen zur Vermeidung der Entstehung nosokomialer Infektionen einleiten zu können. Obwohl diese Argumentation auf den ersten Blick schlüssig erscheint, sollte die Entscheidung zur Etablierung dieser Methode für jedes Haus sehr kritisch abgewogen werden. Auch wenn die Analysenzeit eines einzelnen Testes unter zwei Stunden betragen kann, stellt die apparative Ausstattung einen möglichen limitierenden Faktor dar, der bei Anfall mehrerer Proben zu einer Gesamtanalysenzeit von über zehn Stunden führt. Durch die geringe Sensitivität der Methode entsteht zusätzlich ein falsches Gefühl der Sicherheit, was

bei weniger geschulten Mitarbeitern dazu führen kann, relevante Hygienemaßnahmen zu vernachlässigen.

2. Kulturbasierte Methoden

Der klassische Kulturansatz unter Verwendung chromogener Medien, eines bluthaltigen Selektivagars sowie einer Anreicherungsbouillon, stellt auch heute noch den „Goldstandard“ dar. Chromogene Medien⁵ erleichtern die Detektion verdächtiger Kolonien und erlauben schon nach 18 bis 24h eine definitive Diagnose über den Nachweis der spezifischen *S.aureus*-Oberflächenantigene, der Koagulase sowie des PBP2a über Agglutinationsschnellteste. Der negative prädiktive Wert bei diesem Vorgehen beträgt nach 24 Stunden ca. 97%. Dies bedeutet, dass nur in seltenen Fällen die Kulturen einschließlich der Anreicherungsbouillon später als 24 Stunden positiv werden. Es handelt sich dann überwiegend um Patienten, mit niedriger Keimdichte und damit einer geringen Übertragungswahrscheinlichkeit (s.u.). Neben den konventionellen Kulturverfahren befinden sich augenblicklich kulturbasierte Schnellverfahren in der Erprobung, die innerhalb von sechs Stunden MRSA-Stämme zuverlässig detektieren können. Falls sich die ersten Ergebnisse bestätigen sollten, bestünde darin eine Alternative zu molekularbiologischen Methoden, zumal die Analysenkosten signifikant niedriger lägen.

Übertragungsdynamik von MRSA-Stämmen von Mensch zu Mensch

Erstaunlicherweise gibt es zu diesem Thema nur wenige Untersuchungen, obwohl dies doch eine eminent wichtige Bedeutung hat bei der Entscheidung zur Durchführung von präventiven Maßnahmen hinsichtlich Screening (wobei die Übertragungsraten von der Untersuchungsmethode PCR bzw. Kultur unabhängig ist),⁶ sowie Präventivmaßnahmen in Bezug auf die Verhinderung einer weiteren Ausbreitung. Je eine Untersuchung aus Kanada⁷ und England⁸ zeigt bei Isolation der Patienten Übertragungsraten von 0,0013 und 0,0044 pro Tag, bei fehlender Isolation von 0,0041 und 0,0049 pro Tag. Bei Betrachtung dieser Übertragungsraten wird deutlich, dass es bei Einhaltung der Basishygiene über einen Zeitraum von 24 Stunden bis zum Nachweis eines MRSA-Trägertums zu keiner signifikanten Erhöhung von sekundär betroffenen Patienten kommen wird.

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

eine extrem seltene Reaktion, die im Zusammenhang mit vielen Arzneistoffen auftreten kann. Es ist geschätzt worden, dass β -Laktamantibiotika etwa für jeden vierten Fall einer medikamentös verursachten Agranulozytose oder schweren Neutropenie verantwortlich sind. In einer Studie waren unter mehr als 13.000 Patienten, die mit Piperacillin (PIPRIIL u.a.) behandelt wurden, fünf Patienten (0,04%) mit Neutropenie.

Eine Thrombozytopenie manifestiert sich

meist erst nach etwa zehn Tagen Behandlung. Initial können Fieber und Schüttelfrost auftreten, ansonsten sind Petechien und Purpura die typischen Symptome. Die betroffenen Patienten haben β -Laktamantibiotika meist in extrem hohen Dosierungen erhalten oder eine bestehende Niereninsuffizienz wurde nicht ausreichend berücksichtigt und hohe Blutspiegel haben daher vorgelegen. Nach dem Absetzen des Antibiotikums steigen die Zahlen der Thrombozyten meist innerhalb weniger Tage.

Neurologische Nebenwirkungen

Bereits in der eingangs zitierten Arbeit von 1953 wird darauf hingewiesen, dass Penizillin in hohen Konzentrationen unerwünschte Wirkungen auf das ZNS haben kann. Dies bezog sich vor allem auf die intrathekale Gabe, die heute nicht mehr üblich ist. Bei Patienten mit Epilepsie oder anderen Erkrankungen des ZNS können aber alle β -Laktamantibiotika unter ungünstigen Umständen neurotoxische Wirkungen

entfalten. Eine Studie mit Imipenem (ZINENAM) bei Kindern mit bakterieller Meningitis musste abgebrochen werden, weil jedes dritte Kind Krampfanfälle nach der Gabe des Antibiotikums entwickelte.⁴ Bei nicht entzündlich veränderten Meningen ist die ZNS-Gängigkeit gering, allerdings muss bei einer Therapie mit Imipenem und anderen β -Laktamantibiotika darauf geachtet werden, dass die maximal empfohlene Dosierung nicht überschritten wird, und eine bestehende Einschränkung der Nierenfunktion berücksichtigt wird.

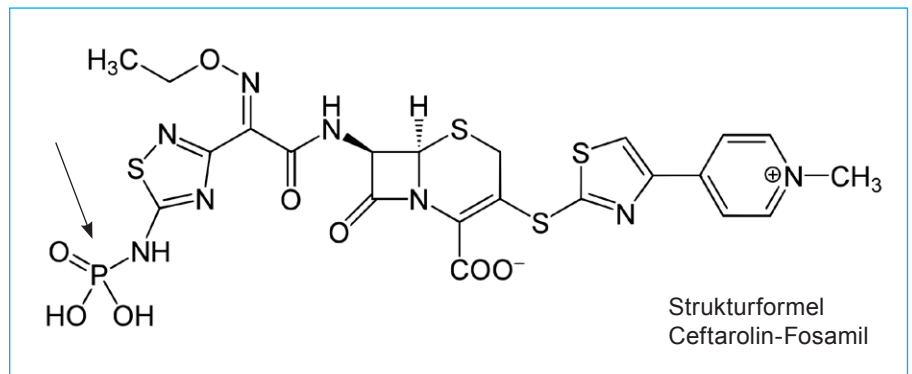
ZUSAMMENFASSUNG: Aufgrund ihres Bakterien-spezifischen Angriffspunktes und der geringen Gewebekonzentrationen, die erreicht werden, ist die Therapie mit β -Laktamantibiotika kaum durch toxische Wirkungen belastet. Allerdings müssen die im Vergleich zu anderen Antibiotikaklassen häufigeren allergischen Reaktionen, die sich klinisch vielfältig manifestieren können, berücksichtigt werden. Häufig kommt es auch zu gastrointestinalen Komplikationen, die überwiegend durch eine Beeinflussung der physiologischen Darmflora hervorgerufen werden. Seltene Effekte auf das Knochenmark, die Leber- oder Nierenfunktion sowie ZNS-Wirkungen sind nach Absetzen der Medikamente meist rasch reversibel. Sie werden in ihrem Pathomechanismus bis heute kaum verstanden.

1. FINLAND, M., WEINSTEIN, L. N Engl J Med. 1953; 248: 220-226
2. LAGACÉ-WIENS, P., RUBINSTEIN, E. Expert Opin Drug Saf 2012; 11: 381-399
3. PICHICHERO, M.E. et al. Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 136: 340-347
4. WONG, V. et al. Pediatr Inf Dis J 1991; 10: 122-125

Neueinführung

Ceftarolin-Fosamil: ein β -Laktamantibiotikum mit Aktivität gegen MRSA

Methicillin war als Therapeutikum nie bedeutsam – bereits rasch nach der Einführung des β -Laktamase-festen Penicillins erwiesen sich die Erreger als zunehmend resistent. Die Substanz ist daher in der Folge als Referenz benutzt worden, um Staphylokokken zu charakterisieren, die gegen Methicillin und andere β -Laktamantibiotika resistent sind (MRSA = Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus). Ursächlich für die Multiresistenz gegen alle Penicilline, Cephalospori-



ne und Carbapeneme ist in diesen Bakterien eine Änderung am Angriffspunkt der Antibiotika, den Penicillin-bindenden Proteinen. Resistente Erreger produzieren ein modifiziertes Penicillin-bindendes Protein, das PBP2a, mit dem die üblichen β -Laktamantibiotika nicht interagieren. Erstmals steht nun mit Ceftarolin-Fosamil (ZINFORO) ein β -Laktamantibiotikum zur Verfügung, dass auch bei diesen Erregern therapeutisch einsetzbar ist.^{1,2}

Das halbsynthetische Antibiotikum mit der Prüfbezeichnung TAK-599 ist das Resultat einer gezielten Suche nach einem Cephalosporin mit hoher Affinität für das PBP2a. Einige Vorläufersubstanzen waren bereits durch diese Eigenschaft charakterisiert, konnten aber nicht weiterentwickelt werden, da sie entweder nicht ausreichend wasserlöslich waren oder eine mangelnde physiko-chemische Stabilität in wässrigen Lösungen aufwiesen. Erst durch Modifizierung der Prüfsubstanz T-91825 mit einer Phosphonogruppe ließ sich ein Prodrug herstellen, das nach intravenöser Gabe durch Phosphatasen rasch zu dem Wirkstoff Ceftarolin umgewandelt wird.³ Nach intravenöser Gabe wird die Phosphonogruppe (Pfeil) rasch abgespalten und das antibakteriell wirksame Ceftarolin wird freigesetzt.

Antibakterielle Eigenschaften

Ceftarolin wirkt gegen ein breites Spektrum von grampositiven und gramnegativen Bakterien. Gegen Staphylococcus aureus wurden MHK₉₀-Werte von 0,5 mg/l ermittelt, wenn die Erreger Methicillin-empfindlich waren. Bei fast 4.000 Methicillin-resistenten Stämmen lagen die minimalen Hemmkonzentrationen zwischen 0,12 und 4,0 mg/l, mehr als 90% der Isolate wurden durch 2 mg/l gehemmt (MHK₉₀). Für Penicillin-empfindliche Streptococcus pneumoniae-Stämme lag der MHK₉₀-Wert bei 0,03 mg/l oder niedriger, bei Penicillin-resistenten Pneumokokken erbrachten die in vitro-Untersuchungen einen Wert von 0,25 mg/l.^{2,4,5}

Auch bei gramnegativen Bakterien, wie Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis oder Neisseria meningitidis besteht

eine hohe Aktivität mit MHK₉₀-Werten unter 0,5 mg/l. Ausreichende Aktivität besteht jedoch *nicht* gegen Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia oder Acinetobacter baumannii.⁴

Ceftarolin wird durch einige β -Laktamasen, wie zum Beispiel die ESBL (*extended spectrum β -lactamases*) und AmpC-Enzyme, aber auch durch die TEM- und SHV-Penicillininasen zerstört. Durch eine Kombination mit Clavulansäure konnte in vitro eine dadurch verursachte Resistenz aufgehoben werden.⁴ Da das Cephalosporin β -Laktamasen von gramnegativen Erregern wie Serratia, Enterobacter, Proteus und anderen induzieren kann, ist eine Anwendung bei entsprechenden Infektionen nicht sinnvoll. Die β -Laktamaseaktivität ist sehr ungewöhnlich für ein Cephalosporin mit Oxyimino-Struktur.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Antibiotikum wird zweimal täglich in einer Dosierung von 600 mg intravenös über eine Stunde verabreicht. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ceftarolin unter diesen Bedingungen wurden bei sechs gesunden Freiwilligen ermittelt und in der Tabelle zusammenfassend dargestellt.

Parameter	Mittelwert (\pm SD)
C _{max} (mg/l)	21,3 \pm 4,1
AUC ₀₋₁₂ (mg/l x h)	56 \pm 9
t _{1/2} (h)	2,6 \pm 0,4
CL _{ss} (l/h)	9,6 \pm 1,4

Ceftarolin wird nur in geringem Ausmaß an Plasmaproteine gebunden (< 20%), das Verteilungsvolumen entspricht mit ca. 20 Litern etwa dem Extrazellulärraum. Das Cephalosporin wird überwiegend unverändert renal eliminiert, in geringem Ausmaß entsteht durch Hydrolyse des β -Laktamringes ein antibakteriell nicht wirksamer Metabolit. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (CL_{crea} zwischen 30 und 50 ml/

Min) wird empfohlen, eine reduzierte Dosis von zweimal täglich 400 mg zu infundieren. Dosierungsempfehlungen für Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz liegen derzeit noch nicht vor.

Klinische Studien

Ceftarolin-Fosamil wurde in mehreren klinischen Studien bei Patienten mit komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen und bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie untersucht. Bei fast 80% der Patienten mit Wundinfektionen, Abszessen oder anderen Weichgewebsinfektionen waren Staphylokokken die ursächlichen Erreger. Zum Vergleich wurden Patienten in den CANVAS-Studien mit Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) plus Aztreonam (in Deutschland nicht im Handel) behandelt. Die Heilungsrate lag in beiden Gruppen bei 92% der Patienten. Auch bei MRSA-bedingten Infektionen konnten keine Unterschiede im Therapieergebnis ermittelt werden. Ausgeschlossen waren bei diesen Studien Patienten mit Dekubitusulzera, schweren Verbrennungen, Bissverletzungen, bereits länger als einer Woche bestehenden diabetischen Fußulzera und anderen komplizierenden Faktoren.

In den beiden FOCUS-Studien wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceftarolin (2 x tgl. 600 mg i.v.) im Vergleich zu Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) in einer Dosierung von einmal täglich 1,0 g i.v. untersucht.^{2,6} Nach dem Schweregrad der Pneumonie gehörten alle Patienten zu den Gruppen PORT III und IV. Patienten mit Verdacht oder Nachweis einer Infektion durch MRSA, atypischen oder nosokomial erworbenen Erregern waren in diesen klinischen Studien ausgeschlossen. Ein Erreger konnte bei 333 der 1240 Patienten isoliert werden (26,9%), dominierend war *S. pneumoniae*. Bei einer gemeinsamen Auswertung der beiden Doppelblindstudien lagen die Heilungsraten nach klinischen Kriterien bei 84,3% (Ceftarolin) und bei 77,7% (Ceftriaxon). Die Differenz wurde mit 6,7% berechnet, mit einem Konfidenzintervall von 1,6% bis 11,8% (CI 95%). Die beiden Studien unterschieden sich im Design nur geringfügig. Allerdings wurden in der FOCUS-1-Studie, in der auch Patienten aus Nordamerika behandelt wurden, bei Beginn der Therapie zusätzlich in beiden Gruppen zwei Dosen von 500 mg Clarithromycin (KLACID u.a.) oral verabreicht. Dies hatte aber offensichtlich keinen Einfluss auf das Studienergebnis.

Verträglichkeit

In den Zulassungsstudien wurden insgesamt 1305 Patienten mit der empfohlenen Dosierung von zweimal täglich 600 mg

Ceftarolin behandelt. Zu den häufigsten unerwünschten Symptomen, die während der Behandlung auftraten, zählten Diarrhö, Kopfschmerzen, Übelkeit und Juckreiz. Wesentliche Unterschiede bei den Nebenwirkungen wurden in den Pneumonie-Studien nicht beobachtet, Kopfschmerzen waren etwas häufiger bei Ceftarolin-Behandlung als in der Ceftriaxon-Gruppe (3,4% vs. 1,5%), ein entsprechendes Ergebnis zeigte sich bei Patienten mit Hautinfektionen jedoch nicht. In der Vancomycin / Aztreonam-Gruppe klagten die Patienten häufiger über Juckreiz als in der Ceftarolin-Gruppe (8,2 vs. 3,5%). Bei 3,0 bzw. 4,4% der Patienten wurde die Behandlung mit Ceftarolin vorzeitig wegen unerwünschter gastrointestinaler oder anderer Symptome abgebrochen. In den Vergleichsgruppen waren es 4,8 und 4,1%. Insgesamt ergab sich also eine sehr gute Verträglichkeit, wie es für fast alle β -Laktamantibiotika zutrifft.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Ceftarolin-Fosamil (ZINFORO) ist ein neues β -Laktamantibiotikum, welches erstmals auch das PBP2a inaktiviert und daher eine gute antibakterielle Aktivität gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) besitzt. Es wird intravenös in einer Dosierung von zweimal täglich 600 mg intravenös verabreicht. Die Ausscheidung erfolgt ganz überwiegend über die Niere mit einer Halbwertszeit von etwa zwei Stunden. Es ist zur Behandlung von komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen zugelassen, sowie zur Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie. In umfangreichen Zulassungsstudien erwies es sich als gleichwertig oder tendenziell besser wirksam als die Standardantibiotika. Der Vergleich erfolgte bei Pneumonien mit Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) und bei Hautinfektionen mit der Kombination aus Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) plus Aztreonam (in Deutschland nicht im Handel). Die Verträglichkeit des neuen Antibiotikums war gut. Klinisch relevante Unterschiede zu der Vergleichsmedikation wurden nicht beobachtet.

1. Zinforo, Summary of Product Characteristics; www.ema.europa.eu/docs/
2. POON, H. et al. *Clin Ther* 2012; 34: 743-765
3. ISHIKAWA, T. *Bioorg Medic Chem* 2003; 11: 2427-2437
4. MUSHTAQ, S. et al. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 300-311
5. FARREL, D.J. et al. *Clin Inf Dis* 2012; 55 (Suppl 3): S206-S214
6. FILE, T.M. et al. *Clin Inf Dis* 2010; 51: 1395-1405

Respiratorische Infektionen

Exazerbation der leichten bis mittelschweren COPD - Antibiotika nützlich?

Etwa 50 bis 70% der Exazerbationen einer chronisch obstruktiven Bronchitis (COPD) beruhen auf einer infektiösen Ätiologie. Während bei Exazerbationen der schweren COPD weitgehend in allen nationalen und internationalen Leitlinien eine antibiotische Therapie empfohlen wird, ist der Einsatz dieser Substanzen bei der Exazerbation einer leichten bis mittelschweren COPD umstritten. In einer Doppelblindstudie in 13 allgemeinmedizinischen Zentren in Katalonien (Spanien) wurde dieser Frage im Zeitraum von Oktober 2007 bis Juli 2010 erneut nachgegangen. Insgesamt 353 Patienten wurden primär untersucht, von denen 310 die Einschlusskriterien einer Exazerbation mit mindestens einem Kriterium von drei (vermehrte Atemnot, erhöhtes Sputumvolumen und/oder Sputumpurulenz) erfüllten. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 68 Jahre. Die mittlere Anzahl der Zigarettenpackungsjahre betrug 38 und die Mehrzahl der Patienten wurde mit inhalativen Anticholinergika, Beta-2-Agonisten oder inhalativen Kortikosteroiden behandelt. Die mittlere Einsekundenkapazität (FEV1) lag um 65% des Normalwertes.

Insgesamt 158 Patienten erhielten in randomisierter Zuordnung dreimal täglich 625 mg Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.) und 152 Patienten wurde Placebotabletten dreimal täglich verabreicht. Die Dauer der Behandlung betrug acht Tage. Der primäre Endpunkt der Studie war klinische Heilung oder Besserung zum Ende der Behandlung an den Tagen neun bis elf. 117 Patienten (74,1%) in der Antibiotika-Gruppe und 91 (59,9%) in der Placebo-Gruppe wurden als erfolgreich behandelt eingestuft, was einer signifikanten Differenz von 14,2% entsprach. Zusätzlich orale Kortikosteroide zur Behandlung der Exazerbation wurden bei 26 Patienten (16,5%) im Coamoxiclav-Arm und bei 27 Patienten (17,8%) im Placebo-Arm verabreicht. Unter den sekundären Endpunkten der Studie zeigten sich ebenfalls Unterschiede, so war zum Zeitpunkt Tag 20 nach Beginn der Antibiotikagabe ein signifikanter Therapieerfolg bei 81,6% in der Antibiotika-Gruppe versus 67,8% im Placebo-Arm zu registrieren.

Gleichzeitig gemessene CRP-Konzentrationen deuteten darauf hin, dass in der Placebogruppe bei einer CRP-Konzentration

unter 40 mg pro Liter die klinischen Erfolgsraten mit 87,6% sehr günstig ausfielen. Bei CRP-Konzentrationen über 40 mg pro Liter wiesen nur 34,5% der Placebopatienten einen erfolgreichen Verlauf auf. Alle Patienten wurden über 365 Tage nachbeobachtet, so dass die Zeitperiode bis zur nächsten Exazerbation bestimmt werden konnte. Auch hierbei gab es signifikante Unterschiede zugunsten der Antibiotika-Gruppe mit einer medianen zeitlichen Periode von 233 Tagen bis zur nächsten Exazerbation im Vergleich zu 160 Tagen in der Placebogruppe.

Hinsichtlich der Verträglichkeit berichteten 23 Patienten in der Antibiotika-Gruppe (14,5%) über Nebenwirkungen im Vergleich zu 7,9% in der Placebogruppe; die Mehrzahl der Unverträglichkeitsreaktionen bezogen sich auf den Gastrointestinaltrakt, nur zwei Patienten in der Coamoxiclav-Gruppe beendeten die Studie wegen dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese umfangreiche Doppelblindstudie konnte zeigen, dass bei klar definierten Exazerbationen der leichten bis mittelschweren COPD eine antibiotische Therapie mit Coamoxiclav (AUGMENTAN u.a.) über acht Tage signifikant besser abschneidet als die Placebogabe. Die gleichzeitig bestimmten CRP-Messungen deuten darauf hin, dass eine schnelle Point-of-Care-Bestimmung des CRP die Entscheidung hinsichtlich der Einleitung einer antibiotischen Therapie unterstützen kann.

LLOR, C. et al.
Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 716-723

Akute Exazerbation der COPD: Moxifloxacin versus Coamoxiclav

Die Mehrzahl der internationalen Leitlinien empfiehlt bei der purulenten Exazerbation der mittelschweren bis schweren chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) eine antibiotische Therapie. Zumeist gilt als Standardtherapie Coamoxiclav (AUGMENTAN u.a.) in einer Dosierung von dreimal 625 mg bzw. zweimal 1000 mg täglich oral. In der vorliegenden multinationalen Doppelblindstudie wurde untersucht, ob Moxifloxacin (AVALOX) in einer täglichen Dosierung von 400 mg über fünf Tage äquivalent zu einer Behandlung mit Coamoxiclav in einer Dosierung von 1000 mg zweimal täglich über sieben Tage ist. In die Studie wurden insgesamt 1492 Patienten aus 30 Ländern eingeschlossen, wobei eine mittelschwere bis schwere chronisch obstruktive Bronchitis zugrunde liegen musste mit einem Lebensalter über 60 Jahren und

mindestens zwei Exazerbationen in dem vorangegangenen Jahr. Letztlich waren 1056 Patienten (538 in der Moxifloxacin-Gruppe, 518 in der Coamoxiclav-Gruppe) für die per Protokoll-Analyse auswertbar.

Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 69 Jahre, 24% der Patienten waren kontinuierliche Raucher, mehr als die Hälfte der Patienten nahmen β_2 -Agonisten sowie inhalative Steroide. Die mittlere 1-Sekunden-Kapazität (FEV1% pred.) betrug 39% und alle Patienten wurden ambulant behandelt. 35% der Patienten erhielten zur Exazerbationstherapie zusätzlich orale Glukokortikoide über im Mittel fünf Tage. Bei den primären Endpunkten der Studie, dem klinischen Misserfolg acht Wochen nach Abschluss der Behandlung, stellte sich kein Unterschied heraus: 111 (20,6%) der 538 Patienten in der Moxifloxacin-Gruppe versus 114 (22%) von 518 Patienten in der Vergleichsgruppe wiesen einen therapeutischen Misserfolg auf. Bei insgesamt 260 Patienten in der Moxifloxacin-Gruppe und 261 Patienten in der Vergleichsgruppe konnten Erreger vor Beginn der Therapie nachgewiesen werden, wobei *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* und *Moraxella catarrhalis* führend waren. Bei den Patienten mit nachgewiesenen Erregern konnte in der Intention-to-treat-Analyse eine signifikant niedrigere Misserfolgsrate von 19% in der Moxifloxacin-Gruppe gegenüber 25,4% in der Amoxiclav-Gruppe registriert werden. Generell galt, dass die Patienten mit einer zusätzlichen oralen Glukokortikoidtherapie sowohl eine schlechtere Lungenfunktion als auch höhere Misserfolgsraten in beiden Gruppen gegenüber den Patienten ohne zusätzliche Steroidtherapie aufwiesen.

Die Verträglichkeit beider Antibiotika war günstig. Bei 1,8% der Patienten in der Moxifloxacin-Gruppe und bei 1,3% in der Vergleichs-Gruppe wurde die Therapie vorzeitig wegen Unverträglichkeitsreaktionen abgebrochen. Die häufigsten Arzneimittel-induzierten Unverträglichkeitsreaktionen waren gastrointestinale Symptome. Unter der Coamoxiclav-Behandlung wurden zwei *C. difficile*-Infektionen beobachtet. Ernsthafte Medikamenten-induzierte Reaktionen in der Moxifloxacin-Gruppe waren eine anaphylaktische Reaktion, eine Gastroenteritis und eine Tachyarrhythmie. Die Rhythmusstörung trat bei einer 74 Jahre alten Frau auf und konnte erfolgreich behandelt werden, ohne dass Moxifloxacin abgesetzt werden musste. In der Coamoxiclav-Gruppe ereigneten sich zwei ernsthafte Unverträglichkeitsreaktionen jeweils in Form einer allergischen Dermatitis und einer Lähmung des Nervus radialis. Eine Hospitalisierung war in beiden Studiengruppen im gleichen Umfang notwendig: 6,1% der

mit Moxifloxacin behandelten Patienten und 7,0% der Vergleichspatienten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In der antibiotischen Therapie der Exazerbation einer schweren bis mittelschweren COPD, die mit purulentem Sputum, erhöhtem Sputumvolumen und vermehrter Luftnot einhergeht, erwies sich eine fünftägige Moxifloxacin (AVALOX)-Therapie als äquivalent wirksam zur international empfohlenen Standardtherapie mit Coamoxiclav (AUGMENTAN u.a.) über sieben Tage. Acht Wochen nach Ende der Behandlung ergab sich eine Misserfolgsrate von 20,6% für Moxifloxacin und 22,0% für Coamoxiclav. Die Verträglichkeit beider Substanzen war günstig; die Abbruchraten mit beiden Substanzen lagen bei 1,8% bzw. 1,3%.

WILSON, R. et al.
Eur Respir J 2012; 40: 17-27

Azithromycin wirksam in der Exazerbationsprophylaxe von Bronchiektasen

Bronchiektasen sind charakterisiert durch chronische bakterielle Infektionen und rezidivierende, zumeist purulente Exazerbationen. Patienten mit Bronchiektasen weisen einen progressiven Verlust der Lungenfunktion auf, eine Verminderung der Lebensqualität und eine erhöhte Letalität. Exazerbationen treten in einer Frequenz zwischen ein und sechsmal pro Jahr auf und sind häufig mit Krankenhausaufenthalten verbunden. Auf der Basis der modernen radiologischen Verfahren, insbesondere der Computertomographie werden deutlich mehr Bronchiektasenkrankheiten diagnostiziert und die Anzahl der Krankenhauseinweisungen wegen Bronchiektasenbedingter Exazerbationen sind in den USA in den Jahren 1993 bis 2006 um jeweils 2 bis 3% jährlich angestiegen.

Makrolidantibiotika verfügen über antiinflammatorische und immunmodulatorische Eigenschaften und werden bei Patienten mit zystischer Fibrose und auch bei Patienten mit chronischer Bronchitis und häufigen Exazerbationen mit Erfolg eingesetzt. In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an drei pneumologischen Zentren in Neuseeland wurde prospektiv untersucht, ob Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) einen positiven Einfluss auf die Häufigkeit von Exazerbationen bei Patienten mit nicht durch Mukoviszidose bedingten Bronchiektasen ausüben kann. Insgesamt 141 Patienten wurden randomisiert, davon 71 in die Azithromycin-Gruppe und 70 in die Placebogruppe. Das mittlere

Alter der Patienten betrug 60 Jahre, die 1-Sekunden-Kapazität lag im Mittel bei 67% des Normalwertes und mehr als 80% der Patienten nahmen respiratorisch wirksame Medikamente ein. Die Patienten in der Verumgruppe erhielten dreimal pro Woche jeweils 500 mg Azithromycin über insgesamt sechs Monate; die Adhärenz hinsichtlich der Medikamenteneinnahme lag in beiden Gruppen bei 98%.

Bezüglich des primären Endpunktes der Studie ergaben sich 42 Exazerbationen in der Azithromycin-Gruppe im Vergleich zu 103 im Placebo-Arm. Die Anzahl der Exazerbationen pro Patient betrug 0,59 in der Azithromycin-Gruppe während der sechsmonatigen Behandlung im Vergleich zu 1,57 bei den Patienten in der Placebo-Gruppe. Dieses entsprach einer relativen Verminderung der Exazerbationsfrequenz mit Azithromycin um 62%. Hinsichtlich der Lungenfunktionsparameter (präbronchodilatatorischer FEV1, präbronchodilatatorischer FVC) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auch hinsichtlich der Lebensqualität (St. George Fragebogen) ergaben sich keine Differenzen am Ende des sechsmonatigen Therapieintervalls. Die mikrobiologischen Profile zu Beginn der Studie zeigten keine Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen. Die häufigsten Keime waren Haemophilus influenzae und Pseudomonas aeruginosa. Nach sechsmonatiger Behandlung wiesen sechs Patienten in der Azithromycin-Gruppe und zehn in der Placebogruppe neue Erreger auf. Bei zwei Patienten in der Azithromycin-Gruppe wurden zwei Makrolid-resistente Pneumokokken nach sechsmonatiger Therapie nachgewiesen. Hinsichtlich der Verträglichkeit ergaben sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen, im Azithromycin-Arm wurden vermehrt gastrointestinale Symptome (27% versus 13%) angegeben, wobei Diarrhöen sowie Übelkeit im Vordergrund standen. Jeweils zwei Patienten in beiden Gruppen beendeten die Studie vorzeitig wegen gastrointestinaler Symptome.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) in einer Dosierung von 500 mg dreimal pro Woche erwies sich in der Prävention von Exazerbationen bei Patienten mit nicht durch Mukoviszidose bedingten Bronchiektasen als hochwirksam hinsichtlich der Reduktion der Exazerbationsfrequenz. Diese Prävention sollte Patienten mit anamnestisch bekannten mindestens einmal jährlich auftretenden Exazerbationen vorbehalten bleiben.

WONG, C. et al.
Lancet 2012; 380: 660-667

Helicobacter pylori

Vierfachtherapie mit drei Antibiotika in der Helicobacter pylori-Behandlung

Weltweit nimmt der Erfolg der Standardtherapie mit zwei Antibiotika und einem Protonenpumpenhemmer bei der Eradikation von Helicobacter pylori deutlich ab. Daher werden erweiterte und neue Antibiotika-Kombinationen untersucht, um wieder in den Bereich der Eradikationsraten von über 85 bis 90% zu gelangen. Griechische Internisten untersuchten in Rhodos die Wirksamkeit und die Verträglichkeit einer zehntägigen Behandlung mit vier Medikamenten, davon drei Antibiotika, aber ohne Gabe eines Wismut-haltigen Präparates. In einer prospektiven offenen multizentrischen Studie wurden 131 Patienten mit einer gesicherten H. pylori-Infektion untersucht. Die Patienten litten entweder an einer peptischen Ulkuskrankheit oder an Oberbauchschmerzen. Die H. pylori-Infektion wurde mit mindestens zwei der folgenden Methoden gesichert: Urease-Schnelltest, Histologie und/oder ¹³C-Harnstoff-Atemtest. Die Patienten erhielten über zehn Tage jeweils täglich zweimal 40 mg Esomeprazol (NEXIUM), zweimal 1000 mg Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.), zweimal 500 mg Clarithromycin (KLACID u.a.) sowie zweimal 500 mg Metronidazol (CLONT u.a.). Der Therapieerfolg wurde acht Wochen nach Behandlungsbeginn mit dem ¹³C-Harnstoff-Atemtest überprüft. Die Compliance der Patienten, definiert durch eine Medikamenteneinnahme von mehr als 90%, betrug 96,9%. Letztlich konnten 127 von 131 Patienten ausgewertet werden. Die Eradikationsrate betrug in der Intention-to-treat-Analyse 91,6% und in der per-Protokoll-Analyse 94,5%. 42 von 131 Patienten (32,1%) berichteten Nebenwirkungen, die jedoch nicht zum Therapieabbruch führten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine zehntägige Vierfachtherapie bestehend aus Esomeprazol (NEXIUM), Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.), Clarithromycin (KLACID u.a.) sowie Metronidazol (CLONT u.a.) in der ersten Behandlung der Helicobacter pylori-Infektion führte in dieser offenen, nicht vergleichenden Studie zu hohen Eradikationsraten von über 90%. Die Verträglichkeit war günstig und die Compliance mit der umfangreichen Therapie lag bei fast 97%.

GEORGOPOULOS, S. et al.
Helicobacter 2012; 17: 49-53

Levofloxacin versus Clarithromycin in einer Dreifachtherapie gegen Helicobacter pylori

Die zunehmende Resistenz von Helicobacter pylori gegen Clarithromycin (KLACID u.a.) stellt ein Problem bei der Eradikation des Erregers dar. In der vorliegenden monozentrischen, einfach-blinden, prospektiven kontrollierten Studie wurde bei 250 H. pylori-positiven erwachsenen Patienten im Zeitraum zwischen Januar 2009 bis Dezember 2010 in einem Krankenhaus in Laredo (Nordspanien) die Standardtherapie aus Omeprazol (OMEP u.a.), Clarithromycin und Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.) verglichen mit einer Kombination, in der Clarithromycin durch zweimal 500 mg Levofloxacin (TAVANIC) täglich ersetzt wurde. Omeprazol wurde vor den Mahlzeiten verabreicht, während die Antibiotika nach der Nahrungsaufnahme eingenommen wurden; die Therapiedauer betrug bei allen Patienten zehn Tage. Die Diagnose einer H. pylori-Infektion wurde in 88% durch einen Ureasetest gesichert, in 12% zusätzlich auch histologisch. Der Behandlungserfolg wurde mittels ¹³C-Harnstoffatemtest vier Wochen nach Abschluss der Medikamentengabe untersucht. In dem Standardtherapie-Regime mit Clarithromycin wurde in der Intention-to-treat-Analyse in 75% (96/128 Patienten) eine Eradikation erreicht im Vergleich zu 82,8% in der Behandlungsgruppe mit Levofloxacin (101/122 Patienten). In der per-Protokoll-Analyse ergaben sich Eradikationsraten von 78% versus 83,1%; in beiden Auswertungsverfahren (ITT, PP) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auch Subgruppenanalysen bezüglich Alter, Geschlecht, Gebrauch von weiteren Medikamenten oder Zigarettengebrauch ergaben keine signifikanten Differenzen, weder in der univariablen noch in der multivariablen Analyse. Die Adhärenz bezüglich der Tabletteneinnahme lag bei 99%. Etwa jeder zweite Patient berichtete über Unverträglichkeitsreaktionen, die mit 55,7% in der Levofloxacin-Gruppe gegenüber 46,1% in der Standardtherapiegruppe etwas höher ausfielen. Die Mehrzahl der Unverträglichkeitsreaktionen wurde als leicht bewertet, nur zwei Patienten in der Levofloxacin-Gruppe mussten die Behandlung wegen schwerer Unverträglichkeitsreaktionen abbrechen (einmal erhebliche Schlaflosigkeit, zum anderen eine akute Cholezystitis mit notwendiger Cholezystektomie).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Dreifachtherapie bestehend aus Omeprazol (OMEP u.a.) plus Levofloxacin (TAVANIC) plus Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.) erwies sich im Vergleich zur Standardtherapie aus Omeprazol, Clarithromycin (KLACID u.a.) und

Amoxicillin nicht als wirksamer in der Eradikation von Helicobacter pylori. Die Ursache für das nicht überzeugende Ergebnis hinsichtlich der Wirksamkeit von Levofloxacin könnte nach Ansicht der Autoren in der zunehmenden Resistenzentwicklung von H. pylori in Spanien gegenüber Levofloxacin von 6% im Jahre 2006 auf 14,5% im Jahr 2011 liegen. Bei Auswahl der optimalen Dreifachtherapie sollte die lokale Resistenzsituation unbedingt berücksichtigt werden.

CUADRADO-LAVIN, A. et al.
J Antimicrob Chemother 2012; 67: 2254-2259

Harnwegsinfektionen

Asymptomatische Bakteriurie bei jungen Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen

Eine asymptomatische Bakteriurie lässt sich bei etwa 5% der prämenopausalen Frauen nachweisen. Früher wurde angenommen, dass eine Bakteriurie ein Risiko für eine symptomatische Harnwegsinfektion darstellt, und dass eine Eradikation der Erreger sinnvoll sei, wenn sie in signifikanter Anzahl von mindestens 10⁵/ml Urin nachweisbar seien. In den vergangenen Jahren konnte jedoch in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Behandlung einer Bakteriurie nicht mit einem Nutzen verbunden ist. Einige Ausnahmen sind ebenfalls bekannt: eine Behandlung der Bakteriurie in der Schwangerschaft ist sinnvoll, um Komplikationen zu verhindern und Ähnliches gilt zum Beispiel vor invasiven urologischen Interventionen.

Von Interesse ist die Beobachtung, dass die Kolonisierung der unteren Harnwege mit bestimmten E. coli-Stämmen, die in ihrer Virulenz abgeschwächt sind, offensichtlich zu einem gewissen Schutz vor einer Infektion mit pathogenen Stämmen führt. Dieses Phänomen wird als „bakterielle Interferenz“ bezeichnet. Ähnlich wie bei der Kolonisierung der Haut und Schleimhäute entsteht offenbar eine mikrobielle Balance, die einen bedeutsamen Schutzmechanismus vor Infektionen darstellt.¹

Passend zu diesem Konzept sind die Ergebnisse einer aktuellen Studie, die von Urologen in Italien durchgeführt wurde.² Insgesamt 673 sexuell aktive Frauen in einem Alter zwischen 18 und 40 Jahren, bei denen zwischen 2005 und 2009 eine asymptomatische Bakteriurie diagnostiziert wurde, bekamen eine antibakterielle Therapie oder blieben unbehandelt. Alle hatten innerhalb eines Jahres vor Aufnahme in die Studie eine Harnwegsinfektion gehabt, bei Beginn der Studie waren sie jedoch symptomfrei. Etwa ein Drittel der Frauen erhielt Fosfomycin-Trometamol (MONURIL u.a.), ein weiteres Drittel Nitrofurantoin (NITROFURANTOIN u.a.) und jeweils etwa 20% wurden mit Cotrimoxazol (COTRIM u.a.) oder einem Chinolon behandelt.

Nach drei Monaten erkrankten 3,5% der unbehandelten Patientinnen an einer Harnwegsinfektion, im Vergleich zu 8,9% der Patientinnen, die antibiotisch behandelt worden waren. Dieser Unterschied wurde bei einer Kontrolle nach sechs Monaten noch größer und schließlich hatten mehr als dreimal so viele Frauen, die ein Jahr zuvor behandelt worden waren, eine Infektion (s. Abbildung). Wie nachteilig sich die Behandlung bei diesen Patientinnen auswirkte, macht

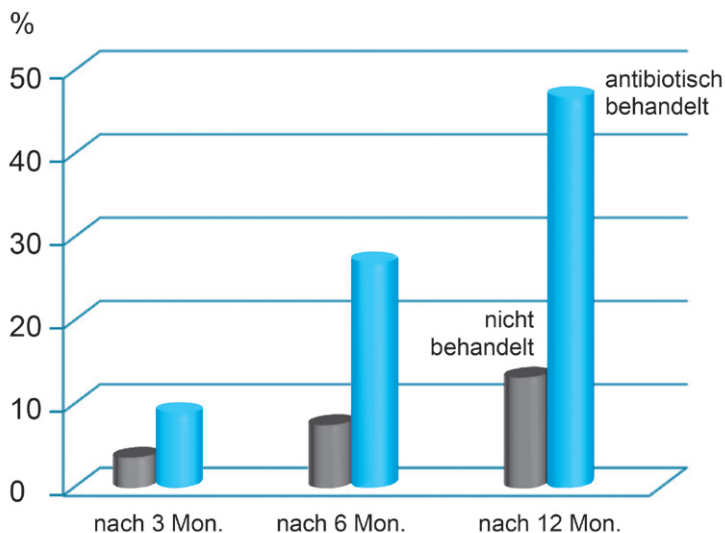
der Vergleich bei den Frauen ohne Behandlung deutlich: innerhalb eines Jahres blieben 76% asymptomatisch, während es bei den antibiotisch Behandelten nur 17% waren. Eine Patientin in der Gruppe A (unbehandelt) entwickelte eine Pyelonephritis, in der Gruppe B (behandelt) waren es zwei Frauen. Ein weiterer interessanter Aspekt betrifft die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen. Während zu Beginn etwa gleich viele Escherichia coli (gramnegativ) und Enterococcus faecalis (grampositiv) isoliert wurden, zeigte sich bei den Behandelten eine Verschiebung in Richtung gramnegative Bakterien, während bei den Unbehandelten der Anteil der grampositiven E. faecalis kontinuierlich größer wurde.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine antibiotische Behandlung von jungen Frauen mit asymptomatischer Bakteriurie ist nicht nur überflüssig, sondern nachteilig. Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen, bei denen eine Bakteriurie festgestellt wurde, entwickeln innerhalb eines Jahres zu 83% ein weiteres Rezidiv, nachdem sie antibiotisch behandelt wurden; dies war nur bei 24% der Frauen der Fall, die unbehandelt blieben. Mit wenigen Ausnahmen, wie in der Schwangerschaft oder vor invasiven urologischen Interventionen, ist eine Antibiotikagabe bei asymptomatischer Bakteriurie nicht indiziert. Die konsequente Befolgung dieser Empfehlung führt zur Kostenreduktion und zu einem reduzierten bakteriellen Selektionsdruck, was sich positiv hinsichtlich der Resistenzentwicklung bei den Erregern von Harnwegsinfektionen auswirken sollte.

CAI, T. et al.
Clin Infect Dis 2012; 55: 771-777

WAGENLEHNER, F., NABER, K.
Clin Infect Dis 2012; 55: 778-780

Anteil der Frauen mit Symptomen einer Harnwegsinfektion zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Diagnose einer asymptomatischen Bakteriurie



Kontrollierter Antibiotikaeinsatz

Beratung durch Infektionsteams und frühe Krankenhausentlassung reduziert Antibiotikagebrauch

Eine nicht unbeträchtliche Anzahl von Krankenhauspatienten werden wegen einer Infektion mit Antibiotika behandelt und könnten prinzipiell nach Entfieberung und mit stabilen Kreislaufverhältnissen schnellstens in die ambulante Weiterbehandlung entlassen werden. Eine derartige konsequent durchgeführte Maßnahme könnte zu erheblichen Kosteneinsparungen führen. In Großbritannien wurde im Jahre

2010 an einem bestimmten Tag in sechs unterschiedlich lokalisierten Krankenhäusern versucht, diesen Ansatz zu realisieren. Ein Infektionsteam, bestehend aus einem Arzt, einer Krankenschwester und einem Antibiotika-erfahrenen Krankenhauspharmazeuten, analysierte bei jedem Patienten, ob eine intravenöse Therapie auf eine orale Applikation umgestellt werden konnte oder eine Beendigung der Antibiotikatherapie möglich war, wieweit die Voraussetzungen für eine Krankenhausentlassung vorlagen und wie die ambulante Versorgung geregelt werden könnte.

Von den 1356 Patienten in den sechs beteiligten Krankenhäusern wurden 429 (32%) mit Antibiotika systemisch behandelt, davon 165 (38%) parenteral und 264 (62%) oral. Bei 99 Patienten (23%) konnte auf der Basis klinischer Befunde die Antibiotikatherapie sofort abgesetzt werden. Die übrigen 330 (77%) Patienten mussten die Antibiotika-Behandlung fortsetzen. Es konnte jedoch bei 47 (34%) von 139 Patienten, die intravenöse auf eine orale Therapie umgesetzt werden. Insgesamt 89 (21%) Patienten wurden als entlassungsfähig beurteilt, von denen 55 ambulant weiter oral behandelt werden sollten, bei 24 Patienten konnten die Antibiotika abgesetzt werden und nur bei zehn Patienten war eine ambulante intravenöse antibiotische Therapie notwendig. Die zugrunde liegenden Infektionen bei diesen Patienten waren viermal Gelenkprotheseninfektionen, zwei intraabdominelle Infektionen und zwei Infektionen der Atemwege sowie je einmal eine Endokarditis und eine Gefäßprotheseninfektion.

Von diesen 89 Patienten wurden letztlich nur 73 Patienten aktuell entlassen. Ursachen für die Nichtentlassung waren eine notwendige kontinuierliche internistische oder chirurgische Versorgung, zusätzliche Grunderkrankungen sowie Rehabilitations- und soziale Versorgungsprobleme. An Einsparungen wurden 483 Bettentage registriert und für die gesamte Patientengruppe eine Kostenersparnis von über 192.000 britische Pfund.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Beratung durch ein Infektionsteam kann in den Krankenhäusern bei antibiotisch behandelten Patienten zu ganz erheblichen Kosteneinsparungen führen. Sowohl das Umsetzen einer intravenösen Behandlung auf die orale Applikation, die Beendigung der antibiotischen Therapie oder die frühzeitige Entlassung in die Ambulanz mit weiterer Fortführung der antibiotischen Behandlung außerhalb des Krankenhauses sind dabei die wesentlichen Einsparpotenziale.

DRYDEN, M. et al.
J Antimicrob Chemother 2012; 67: 2289-2296

Toxoplasmose

Toxoplasmose-Therapie in der Schwangerschaft erfolgreich

Eine primäre Toxoplasma gondii-Infektion während der Schwangerschaft kann zu einer kongenitalen Toxoplasmose des Neugeborenen führen. Eine Infektion des Fötus tritt in einer Häufigkeit von 5 bis 30% bei schwangeren Frauen mit einer primären Infektion in Europa auf. Dieses Risiko besteht kontinuierlich während der gesamten Schwangerschaftsdauer. Im Gegensatz hierzu ist der Schweregrad der klinischen Symptome bei Neugeborenen am stärksten ausgeprägt, wenn die Infektion während des ersten oder zweiten Trimenons erfolgt, insbesondere bei einer Nichtbehandlung. In Deutschland existiert die allgemeine Empfehlung, eine Toxoplasma-Infektion während der Schwangerschaft bis zur 16. Schwangerschaftswoche mit Spiramycin (SELECTOMYCIN) zu behandeln (3 x 3 Millionen internationale Einheiten täglich), danach wird eine Kombination aus Pyrimethamin (DARAPRIM) (Dosierung 50 mg Tag 1, danach täglich 25 mg) plus Sulfadiazin (SULFADIAZIN-HEYL) (3 g täglich bei einem Körpergewicht unter 80 kg, 4 g täglich bei einem Körpergewicht über 80 kg) plus Folsäure (diverse Präparate, 10-15 mg wöchentlich) über vier Wochen verabreicht.

In einer retrospektiven Analyse der deutschen Referenzzentren für Toxoplasmose wurden 685 Frauen mit einer primären Toxoplasmainfektion während der Schwangerschaft und danach auch ihre neugeborenen Kinder untersucht. Alle Frauen hatten die o.g. empfohlene Therapie erhalten und wurden bezüglich des Zeitpunktes ihrer Infektion in drei Zeitperioden eingeteilt: 1.-12. Schwangerschaftswoche, 13.-24. Schwangerschaftswoche und 25. Schwangerschaftswoche bis zum Geburtszeitpunkt. Insgesamt 33 Kinder (4,8%) zeigten die serologischen Befunde für eine kongenitale T. gondii-Infektion. Die Verträglichkeit der Toxoplasmose-Therapie war gut und konnte bei 140 der 685 Patientinnen genauer analysiert werden; die 64 Frauen mit einer Spiramycintherapie wiesen keine Unverträglichkeitsreaktionen auf, während 21% in der Kombinationstherapie Nebenwirkungen angegeben hatten, wobei Übelkeit das führende Symptom war. Hinsichtlich der unterschiedlichen zeitlichen Schwangerschaftsperioden ergab sich das niedrigste Risiko für eine kongenitale Infektion mit 1,3% im ersten Trimenon mit einem Anstieg auf 10,6% im zweiten Trimenon und auf 21,7% im letzten Trimenon. Von den 33 Neugeborenen mit einer kongenitalen Infektion wiesen nur 11 (1,6%)

typische klinische Symptome auf. Auffällig war, dass bei einem erst späten Beginn der Therapie (mehr als acht Wochen nach der Infektion der Mutter), ein vierfach höheres Risiko für das Neugeborene existierte, eine klinisch symptomatische Toxoplasma-Infektion zu entwickeln.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese deutsche retrospektive Analyse einer wirksamen Therapie der Toxoplasma gondii-Infektion während der Schwangerschaft zeigt im internationalen Vergleich ein recht günstiges Ergebnis mit einer niedrigen Transmissionsrate von der infizierten Mutter auf den Fötus von nur 4,8% und nur 1,8% der Neugeborenen wiesen klinische Toxoplasmose-Manifestationen auf. Von Bedeutung scheint besonders der möglichst schnelle Therapiebeginn innerhalb von weniger als acht Wochen nach der Infektionsmanifestation für die Prognose des Neugeborenen zu sein.

HOTOP, A. et al.
Clin Infect Dis 2012; 54: 1545-1552

Leserbrief

Sehr geehrte Damen und Herren,

Ihre Zeitschrift für Chemotherapie lese ich regelmäßig und mit Gewinn.

Bitte gestatten Sie mir folgende, aus meiner Sicht wichtigen Ergänzungen zu Ihrem Artikel in der aktuellen Ausgabe: Fidaxomicin – eine neue Option bei C. difficile-Infektionen:

Fidaxomicin ist nach 25 Jahren das erste Antibiotikum, das zur Behandlung einer CDI zunächst von der FDA zugelassen wurde. Metronidazol oral wird nach den aktuellen Leitlinien der IDSA zur Therapie leichter bis moderater, Vancomycin oral zur Therapie schwerer Infektionen empfohlen.

In der von Ihnen zitierten Phase-III-Studie¹ wurde gefunden, dass Fidaxomicin nicht unterlegen gegenüber Vancomycin oral zur Behandlung von leichten bis moderaten Verläufen einer CDI ist. Patienten mit sehr schweren Verläufen waren explizit von der Studie ausgeschlossen. Die Substanz zeichnet sich durch die geringere Rezidivrate bei Patienten mit einer Infektion ohne hypervirulenten Stamm und durch das enge Wirkspektrum aus. Der Nachweis des Ausmaßes der Wirkung bei schweren und sehr schweren Verläufen und ein Vergleich mit Metronidazol oral, das Mittel der Wahl bei

leichten bis moderaten Verläufen nach den Empfehlungen der IDSA, stehen noch aus.

Mit freundlichen Grüßen,

Jürgen Baumann

Zentralapotheke - Qualitätsmanagement
 Kreiskliniken Esslingen gGmbH
 Paracelsus-Krankenhaus Ruit
 73760 Ostfildern

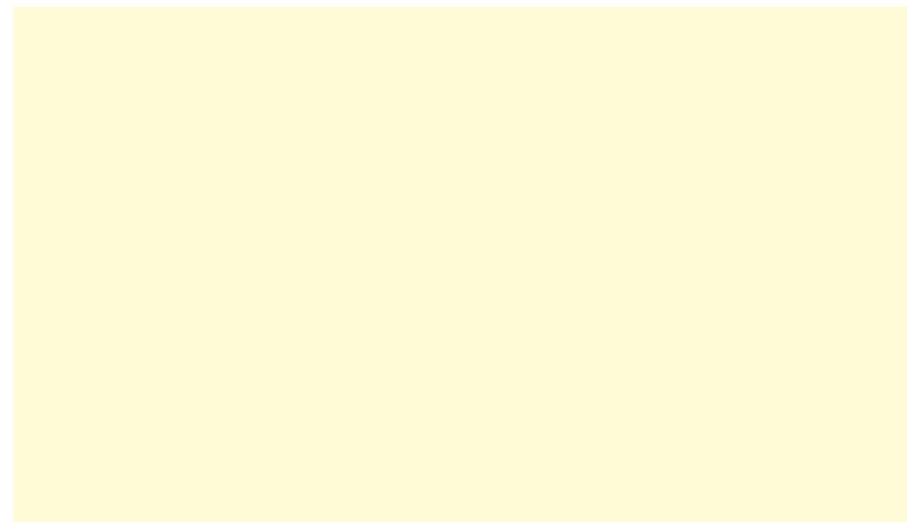
1. Louie, T.J. et al,
 N Engl J Med 2011; 364: 422-431

Zum Schluß

Hautinfektionen nach Tätowierung

In Rochester, im Staat New York, wurde im Januar 2012 ein 20-jähriger Patient von einem Dermatologen wegen einer ungewöhnlichen Hautinfektion untersucht. Er war am Arm einige Monate zuvor tätowiert worden, seitdem hatte sich eine entzündliche Reaktion im Bereich der Tätowierung entwickelt, die zunächst vom Hausarzt ohne Erfolg mit Glukokortikoiden behandelt worden war. Durch eine histopathologische Untersuchung und Kultur einer Hautbiopsie konnte der ursächliche Erreger nachgewiesen werden. Es handelte sich um *Mycobacterium chelonae*. Das atypische Mykobakterium ist insgesamt ein seltener Erreger von Hautinfektionen, im Zusammenhang mit Tattoo-assoziierten Infektionen wird es jedoch zunehmend häufiger beschrieben. Eine Untersuchung des Tätowierungsstudios zeigte, dass dort im Arbeitsablauf keine Mängel herrschten und die hygienischen Voraussetzungen eingehalten wurden. Allerdings war der Patient mit einer Farbe behandelt worden, die mit dem Erreger offenbar schon bei Lieferung kontaminiert war. Durch gezielte Untersuchungen konnten insgesamt 19 Kunden des Studios ermittelt werden, die ähnliche Beschwerden hatten. Bei fast allen gelang durch detaillierte mikrobiologische Untersuchungen der Nachweis des Mykobakteriums. Der Erreger erwies sich als empfindlich gegenüber Clarithromycin (KLACID u.a.) und Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.). Nach entsprechender Behandlung gingen die Symptome zurück. Die Zeit bis zur Besserung war allerdings individuell sehr variabel.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Der Ausbruch zeigt, dass auch unter guten hygienischen Bedingungen in den Studios Komplikationen durch eine Tätowierung auftreten können, weil offenbar die verwendeten Farben nicht ausreichend kontrolliert werden. Mycobacterium



chelonae ist bereits mehrfach in den USA und in Europa als Erreger von Tattoo-assoziierten Hautinfektionen nachgewiesen worden. Die Infektionen können mit Makroliden oder Tetracyklinen behan-

delt werden, eine mikrobiologische Diagnostik sollte jedoch zuvor erfolgen.

KENNEDY, B.S. et al.
 N Engl J Med 2012; 367: 1020-1024

Die Redaktion der Zeitschrift für Chemotherapie wünscht allen Lesern ein Frohes Weihnachtsfest und ein Gesundes Neues Jahr!

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, Prof. Dr. M. Kresken, Bonn, Frau H. Pretorius (Redaktionsassistentin).

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

Kündigung des Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

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

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

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

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!