

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie November/Dezember 2007 - 28. Jahrg.

## Übersicht

### Katheter-assoziierte Infektionen

Der Einsatz von zentralvenösen Kathetern (ZVK) zur Versorgung schwerkranker Patienten ist in der Intensivmedizin unvermeidlich. Neben den nahe liegenden Vorteilen muss als ein wesentlicher Nachteil ein erhöhtes Risiko für Bakteriämien, Fungämien und die Entstehung einer Sepsis in Kauf genommen werden. Derartige Infektionen verlaufen häufig tödlich und sämtliche Maßnahmen zur Reduktion dieser Komplikationen sind daher dringend geboten.<sup>1</sup> In den vergangenen Jahren wurden neue Erkenntnisse zur Prävention, Diagnose und Behandlung von Katheter-assoziierten Infektionen gewonnen, die im Folgenden zusammengefasst werden.

Verschiedene Arten von zentralvenösen Kathetern werden heute angewandt. Bei kurzen Liegezeiten sind nicht getunnelte ZVK aus Polyurethan oder Siliconmaterialien üblich, die entweder über die Subclavia- oder Jugularisvene eingeführt werden. Getunnelte Katheter werden dagegen zunächst für einige Zentimeter unter der Haut bis zur entsprechenden Vene vorgeschoben. Hinsichtlich der Fixierung ist diese Art der Anwendung deutlich günstiger, die Wahrscheinlichkeit für ein akzidentelles Herausziehen des Katheters wesentlich geringer und eine längere Verweildauer wird damit möglich. Eine weitere Modifikation liegt bei dem so genannten Groshong Katheter vor, der durch einen speziellen Ventilverschluss gekennzeichnet ist. Ein Abklemmen oder ein Heparinblock sind dann nicht notwendig. Der Katheter ist automatisch verschlossen, wenn er nicht benutzt wird, Komplikationen werden so weiter reduziert.

### Diagnostik

Infektiöse Komplikationen können sich als lokal begrenzte Inflammation oder als systemische Infektion manifestieren. Beide Komplikationen können zusammen auftreten, aber eine lokal begrenzte entzündliche Reaktion stellt keinen sicheren Hinweis

## Inhalt

# 6/2007

<b>Übersicht</b>	
– Katheter-assoziierte Infektionen	Seite 51-54
<b>Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (24)</b>	
– Clostridium difficile	Seite 53
<b>Neueinführung</b>	
– Anidulafungin	Seite 54-57
<b>Influenza</b>	
– Vakzination in Europa	Seite 57
– Kontinuierliche Vakzination wirksam	Seite 58
<b>Mittel der Wahl</b>	
– Perforierte Appendizitis – welches Antibiotikum?	Seite 58
– Menschliche Bisswunde – welches Antibiotikum?	Seite 58-59
– Piperacillin/Tazobactam – Dauerinfusion empfehlenswert?	Seite 59
<b>Respiratorische Infektionen</b>	
– Ambulant erworbene Pneumonie – Differenzierung notwendig?	Seite 59
– Verhindern Antibiotika Komplikationen?	Seite 59-60
<b>Nebenwirkungen</b>	
– Weniger C. difficile Infektionen bei Tigecyclin?	Seite 60

auf eine Septikämie dar. Eine systemische Beteiligung ist gegeben, wenn der Patient bei einer bestehenden Bakteriämie bzw. Fungämie Fieber, Schüttelfrost und Blutdruckabfall entwickelt, ohne dass es eine andere Ursache dafür gibt. Die Diagnose einer Katheter-assoziierten Infektion muss gestellt werden, wenn eine oder mehrere Kulturen von Blutproben aus einer peripheren Vene positiv sind und keine Hinweise auf andere mögliche Ausgangspunkte für die Septikämie vorliegen.

Die „Infectious Disease Society of America“ (IDSA) weist in ihren Leitlinien darüber hinaus auf die beiden folgenden Kriterien

hin, um die Diagnose einer Katheter-assoziierten Sepsis (catheter-related blood stream infection, „CRBSI“) zu sichern:

1. positive Kultur des Katheters (quantitativ oder semiquantitativ),
2. bei gleichzeitiger Abnahme von Blut aus einer peripheren Vene und dem Katheter werden fünfmal höhere Keimzahlen in der Katheterprobe bestimmt oder es besteht eine Zeitdifferenz von mindestens zwei Stunden bis zur Positivität der Proben.<sup>2</sup>

Die Sensitivität und Spezifität der zuletzt genannten diagnostischen Methode („Zeit-

differenz bis zur Positivität der Proben“) wurden in einer Metaanalyse mehrerer Publikationen mit jeweils fast 90% bestimmt, wenn es sich um Katheter mit kurzer Verweildauer handelte. Bei längeren Liegezeiten lag die Spezifität des Nachweises zwar nur noch bei etwa 70%, trotzdem handelt es sich bei der Bestimmung der Zeitdifferenz zwischen der Positivität beider Proben um einen aussagekräftigen und relativ einfach zu bestimmenden Parameter.<sup>3</sup> Für die mikrobiologische Bewertung von Blutproben werden heute Systeme benutzt, welche während der Kulturdauer alle 15 Minuten eine automatische Überprüfung auf Keimwachstum durchführen. Wenn eine Zeitdifferenz von mehr als zwei Stunden im Wachstum der Erreger in den beiden Proben besteht, ist die Diagnose „Katheter-assoziierte Sepsis“ weitgehend gesichert. Eine Einschränkung besteht allerdings, wenn zur Zeit der Probenentnahme durch den Katheter Antibiotika verabreicht wurden.<sup>1,3</sup>

Als weitere, rasch durchzuführende diagnostische Möglichkeit ist die direkte mikroskopische Untersuchung von Blutproben aus dem Katheter nach Zentrifugation und Färbung mit Acridinorange und eventuell zusätzlicher Gramfärbung des Präparates zu nennen. Es ist darüber hinaus vorgeschlagen worden, eine spezielle Bürste in das Katheterlumen einzuführen und anschließend auf mögliche Erreger zu untersuchen. Dieser Ansatz wird jedoch derzeit nicht für die Routineanwendung empfohlen.

Andere diagnostische Methoden erfordern die Entfernung des Katheters. Bereits vor 30 Jahren wurde erstmals vorgeschlagen, die Katheterspitze direkt zu untersuchen, in dem sie mehrfach auf einer Blutagarplatte gerollt wird. Sensitivität und Spezifität dieser Methode wurden in zahlreichen Studien überprüft, sie waren vor allem bei längeren Liegezeiten teilweise nicht überzeugend. Zu bedenken ist, dass bei diesem Ansatz nur die Erreger auf der äußeren Seite des Katheters nachgewiesen werden.

Um die Erreger auch auf der Innenseite zu erfassen, kann die Katheterprobe vor der mikrobiologischen Untersuchung durch Zentrifugation, Vortexen oder mit Hilfe von Ultraschall behandelt werden. Diese Schritte tragen dazu bei, die verursachenden Keime zu „mobilisieren“, jedoch können auch nicht ätiologische Erreger aus dem Biofilm freigesetzt werden, oder die ursächlichen Keime werden zerstört. Insgesamt stellen diese Methoden daher in den meisten Fällen keinen eindeutigen Fortschritt gegenüber der einfachen Untersuchung der Katheterspitze dar, möglicherweise verbessert die Ultraschallbehandlung den Keimnachweis bei Kathetern mit langer Verweildauer.

## Prävention

Vor einigen Jahren wurden vom HIPAC (‘‘Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee’’) einige Leitlinien veröffentlicht, die heute als Standard angesehen werden, wenn es um die Prävention der Katheter-assoziierten Sepsis geht.<sup>4</sup> Im Vordergrund steht dabei die entsprechende Schulung des Personals und die Einhaltung der Vorschriften bei einer sachgerechten Anlage und Pflege des Katheters. Neben den nahe liegenden hygienischen Maßnahmen wird als wesentlich empfohlen, die Verweildauer des Katheters so kurz wie möglich zu halten und die Häufigkeit systemischer Katheter-assoziiierter Infektionen in jedem Krankenhaus zu überwachen.

Im Einzelnen werden die nachfolgend beschriebenen Maßnahmen empfohlen.<sup>1,4</sup> Neben dem Tragen von sterilen Handschuhen ist auch sterile Kleidung (Mantel, Haube, Maske) erforderlich; die Vorbereitungen vor dem Anlegen eines zentralen Venenkatheters sollten denen vor einem operativen Eingriff entsprechen. Hinsichtlich der antiseptischen Behandlung der Haut vor Anlage des Katheters kommt bevorzugt eine Chlorhexidin-Lösung in Frage. Im direkten Vergleich mit Povidon-Jod-Lösung war eine Chlorhexidin-haltige Lösung überlegen.<sup>5</sup> Die Verwendung von Chlorhexidin getränkten Waschlappen hatte im Vergleich zu Wasser und Seife beim Waschen der Patienten auf Intensivstationen ebenfalls eine protektive Wirkung hinsichtlich schwerer Katheter-assoziiierter Septikämien.<sup>6</sup>

Die Nützlichkeit kleiner Chlorhexidin-impregnierter Schwämme, die über die Eintrittsstelle des Katheters als Infektionsschutz appliziert werden können, ist umstritten, so dass hierzu keine Empfehlung abgegeben wird, obwohl in einer aktuellen Auswertung mehrerer Studien, ein Trend zu einer geringeren Sepsisrate errechnet wurde.<sup>7</sup>

Die Verwendung von Chlorhexidin-beschichteten Kathetern wird nicht generell empfohlen. In Studien konnte zwar eine Abnahme der bakteriellen Kolonisation gezeigt werden, aber nicht eine Abnahme von systemischen Infektionen. Dies gilt auch für andere Wirkstoffe, wie zum Beispiel die Beschichtung mit Sulfadiazin-Silber. In den USA ist ein Antibiotika-beschichteter Katheter zugelassen, mit dem in insgesamt fünf prospektiven Studien gezeigt werden konnte, dass sich die Sepsishäufigkeit durch Verwendung des Katheters reduzieren lässt.<sup>1</sup> Der Katheter ist auf der Innen- und Außenseite mit den Antibiotika Minocyclin (diverse Generika) und Rifampicin (RIFA u.a.) impregniert. Bedenken bestehen hinsichtlich der Selektion resistenter Erreger gegen

die zur Beschichtung angewandten Antibiotika; eindeutige Evidenzen liegen jedoch nicht vor.

Die Füllung des Katheterlumens mit einigen Millilitern Flüssigkeit (‘‘Katheterblock’’) wird routinemäßig durchgeführt, um die Risiken für Thrombenbildung und Infektionen zu reduzieren. Es wurde bereits vor etlichen Jahren gezeigt, dass Heparin-Lösungen bei dieser Anwendung wirksam sind, physiologische Kochsalz-Lösung scheint aber ebenso effektiv zu sein. Als Ersatz für Heparin ist in Studien auch EDTA-Lösung angewandt worden. In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit eines Katheterblocks mit Antibiotikallösungen [z. B. Minocyclin oder Vancomycin (VANCOMYCIN CP u. a.)] untersucht. Gegen Staphylococcus aureus und Candida parapsilosis erwies sich in vitro eine Kombination aus den drei Wirkstoffen Minocyclin, EDTA und Ethanol (25%) als besonders wirksam bei der Beseitigung der Erreger aus dem Kathetermaterial. Eine Überprüfung der Effektivität dieser Lösung unter klinischen Bedingungen steht jedoch noch aus.<sup>8</sup>

In einer umfangreichen Studie, die an insgesamt 108 Intensivabteilungen im US-Bundesstaat Michigan von 2004 bis 2005 durchgeführt wurde, konnte eine erhebliche Reduktion von Katheter-assoziierten systemischen Infektionen festgestellt werden, wenn die wichtigsten der oben erwähnten Empfehlungen der CDC (‘‘Centers for Disease Control and Prevention’’) konsequent befolgt wurden.<sup>4,9</sup> Die folgenden fünf Maßnahmen wurden im Rahmen eines strikten Schulungsprogramms konsequent umgesetzt:

1. Angemessene Händedesinfektion
2. Maximale Sterilbedingungen
3. Chlorhexidin-Lösung zur Präparation der Einstichstelle
4. Bevorzugung der V. subclavia zur Positionierung des Katheters
5. Entfernung des Katheters, wenn er nicht mehr benötigt wird.

Die Häufigkeit der Katheter-assoziierten systemischen Infektionen konnte so von 7,7 Infektionen auf 1,4 Infektionen pro 1000 Kathetertage reduziert werden. Dabei wurden insgesamt mehr als 375.000 Kathetertage ausgewertet. Trotz der beeindruckenden Ergebnisse sind auch Bedenken gegenüber dieser Studie geäußert worden. Dies gilt insbesondere für die Interpretation der Daten hinsichtlich der einzelnen, speziellen Interventionen. In einer Beobachtungsstudie zur Häufigkeit nosokomialer Infektionen in Deutschland konnte gezeigt werden, dass allein durch die Teilnahme an einer Studie auch ohne spezielle Intervention die Infektionshäufigkeit reduziert wird. So ging zum

## Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (24)

### Clostridium difficile

**Morphologie und Kultur:** *Clostridium difficile* ist ein obligat anaerobes, grampositives Stäbchenbakterium mit einer Länge von 3-6 µm und einer Breite von ca. 0,5 µm. Die Gattung *Clostridium* gehört zur Familie der *Bacillaceae*. Die Entdeckung von *C. difficile* als ein wichtiger Erreger der Antibiotika-assoziierten Kolitis erfolgte Ende der 70er Jahre. Der Name *C. difficile* geht auf das langsame Wachstum in der Kultur und die schwierige Isolierung des Bakteriums zurück. Auf supplementierten Blutagar-Platten wachsen große, grau durchscheinende Kolonien ohne Hämolyse. Wie alle Clostridien besitzt *C. difficile* die Fähigkeit zur Sporenbildung. Auf diese Weise können die Bakterien auch unter extremen Umweltbedingungen überleben.

**Epidemiologie:** Gesunde Erwachsene tragen zu 2-7% *C. difficile* im Gastrointestinaltrakt. Dagegen ist der Magen-Darm-Trakt bei 65% der gesunden Neugeborenen mit dem Erreger besiedelt. In Krankenhäusern ist die Prävalenz aufgrund der Übertragung des Erregers zumeist deutlich erhöht (10-25%). In Ausbruchssituationen kann der Anteil sogar noch höher sein. Risikofaktoren für den Erwerb von *C. difficile* sind u.a. Alter (> 65 Jahre), Schwere der Grunderkrankung, Dauer des Krankenhausaufenthaltes (> 3 Tage) sowie Antibiotika-Therapie in den letzten drei bis sechs Monaten.

Die Mehrzahl der bei Krankenhausaufnahme positiven Patienten zeigt keine Infektionssymptomatik. In zahlreichen Ländern ist aber eine z.T. dramatische Zunahme von Patienten mit *C. difficile*-assoziiierter Erkrankung (CDAD, *C. difficile* associated disease) festzustellen. In Deutschland stieg die Anzahl der Patienten mit CDAD von 7,4 pro 100.000 stationärer Aufnahmen im Jahr 2000 auf 39,3 im Jahr 2004. Im April 2007 wurde bundesweit erstmals auch der besonders virulente PCR-Ribotyp O27 nachgewiesen. In den USA wird auch über eine Zunahme ambulant erworbener CDAD Fälle berichtet. Die CDAD stellt eines der größten nosokomialen Probleme dar. *C. difficile* kann bei mindestens 20-30% der Patienten mit Antibiotika-assoziiierter Diarrhö, 50-70% der Patienten mit Antibiotika-assoziiierter Kolitis und bei >90% der Patienten mit pseudomembranöser Kolitis isoliert werden. Nach einer Schätzung erhöht sich der Krankenhausaufenthalt von CDAD-Patienten um bis zu drei Wochen. Die Kosten für das Management von Patienten mit CDAD in Europa wurden mit ca. 3 Milliarden Euro pro Jahr berechnet.

**Pathogenese und Krankheitsbilder:** Während einer Antibiotika-Therapie wird der protektive Effekt der physiologischen Flora gestört und es kann zum Überwuchern von *C. difficile* im Darm kommen. Die einzelnen Stämme von *C. difficile* können erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Virulenz aufweisen. Hieraus ergibt sich, dass die Schwere der Krankheitssymptome von Patient zu Patient stark variieren kann. Als Virulenzfaktoren gelten in erster Linie ein Enterotoxin (Toxin A) und ein Zytotoxin (Toxin B). Darüber hinaus besitzen einige Stämme das Gen für das kürzlich entdeckte binäre CDT (ADP-Ribosyltransferase), das als weiterer Virulenzfaktor diskutiert wird.

Die in den USA, Kanada und einigen europäischen Ländern isolierten Epidemiestämme besitzen sowohl die Gene für die Toxine A (*tdcA*) und B (*tdcB*) als auch das Gen für das CDT A/B (*cdtA/cdtB*). Zudem ist die Zytotoxizität bei diesen Stämmen aufgrund einer Deletion im Regulationsgen *tdcC* deutlich erhöht. Die überwiegende Zahl dieser Stämme zeigte bisher den PCR-Ribotyp O27. Stämme, die keine Gene zur Toxinbildung besitzen, gelten als apathogen.

Die CDAD beginnt meist unter oder kurz nach einer Antibiotika-Therapie. Das klinische Bild reicht von leichter Diarrhö bis zur schweren pseudomembranösen Kolitis mit Fieber und krampfartigen Bauchschmerzen, in dessen Folge schwere Komplikationen wie Kolonperforation, Sepsis und toxisches Megakolon auftreten können. Die CDAD ist üblicherweise mit einer Letalität von 1-2% belastet. Bei pseudomembranöser Kolitis steigt sie jedoch auf 6-30%.

**Diagnostik:** Für den Antigen- und Toxinnachweis stehen Agglutinationsteste und ELISAs zur Verfügung. Da es Toxin-A-negative / Toxin-B-positive Stämme gibt, sollten nur solche Toxin-ELISAs verwendet werden, die zum Nachweis beider Toxine geeignet sind. Darüber hinaus sollte eine Stuhlkultur angelegt werden. Bei einer Häufung von CDAD ist dies sogar zwingend erforderlich. Der Toxinnachweis kann dann auch mittels Zytotoxizitätstest erfolgen. Der Vorteil dieser Methode liegt in der hohen Sensitivität und Spezifität bezüglich des Toxin-B-Nachweises. Zeitlicher und finanzieller Aufwand sind allerdings recht hoch. Ein Real-Time-PCR Assay basiert auf dem Nachweis beider Gene. *C. difficile* kann unter obligat anaeroben Bedingungen auf geeigneten Nährböden (Cycloserin-Cefoxitin-Fruktose-Agar) isoliert werden. Die Identifizierung mittels biochemischer Leistungsmerkmale erfolgt über den Nachweis der Prolin-Arylamidase. Bei kulturellem Nachweis stehen die Erreger auch für die Erstellung eines Antibiogramms und Typisierungsverfahren zur Verfügung. Die Infektion mit dem PCR-Ribotyp O27 ist mit einem schweren Krankheitsverlauf und erhöhter Letalität assoziiert. Da der Stamm auch bei jüngeren, ambulanten Patienten zum Teil zu sehr schweren Krankheitsverläufen geführt hat, sollten auch niedergelassene Ärzte bei schweren Durchfallerkrankungen an eine CDAD denken.

**Therapie:** Die Behandlung einer CDAD besteht primär in der Beendigung der ursprünglichen Antibiotika-Therapie (sofern möglich) sowie ggf. der Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution. Die Therapie mit antiperistaltischen Medikamenten wie Loperamid (IMODIUM u.a.) wird nicht empfohlen. Asymptomatische Träger sowie Patienten mit geringer Infektionssymptomatik bedürfen keiner spezifischen Behandlung.

Eine antibiotische Therapie ist angezeigt bei einer Kolitis, schwerer oder anhaltender Diarrhö oder wenn die ursprüngliche Antibiotika-Therapie nicht abgesetzt werden kann. Als Mittel stehen Metronidazol (CLONT u.a.; dreimal tägl. 500 mg p.o.) und alternativ Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.; viermal tägl. 125 mg p.o.) zur Verfügung. Wenn eine orale Therapie nicht möglich ist, kann Metronidazol auch infundiert werden. Vancomycin wirkt nicht nach i.v. Gabe. Der Einsatz von Vancomycin wird bei Unverträglichkeit von Metronidazol, Versagen der Metronidazol-Therapie und bei Schwangeren empfohlen. Die Dauer der antibiotischen Therapie beträgt 10-14 Tage. Bei ca. 10-20% der Patienten treten rezidivierende Infektionen auf. Diese Patienten können mit dem gleichen Antibiotikum nochmals behandelt werden. Das Risiko eines Rezidivs kann durch die Gabe von Probiotika (*Saccharomyces boulardii*) vermindert werden. Bei mehreren Rezidiven wird eine Behandlung mit Metronidazol oder Vancomycin über 4-6 Wochen empfohlen.

**Prävention und Kontrolle:** Wichtigste Maßnahmen zur Eindämmung der Ausbreitung von CDAD sind die sofortige Kontaktisolation und strikte Einhaltung von Hygienemaßnahmen. Weitere Maßnahmen finden sich auf den Internetseiten des Robert Koch-Institutes ([www.rki.de](http://www.rki.de)).

Beispiel die Häufigkeit von systemischen Katheter-assoziierten Infektionen von 2,1 auf 1,7 Infektionen pro 1000 Kathetertage - also um 20 % - zurück.<sup>10</sup>

## Therapie

Wird die Diagnose einer Katheter-assoziierten Infektion gestellt, muss zunächst entschieden werden, ob der Katheter entfernt werden muss oder ob er eventuell unter Anwendung eines antimikrobiellen Blocks belassen werden kann. Zweitens gilt es zu entscheiden, ob und wie lange eine systemische Antibiotikatherapie erfolgen soll. Diese Entscheidungen hängen vor allem von der Art des ätiologischen Erregers und der Grunderkrankung der Patienten (z.B. Neutropenie) ab.

Staphylococcus epidermidis und andere Koagulase-negative Staphylokokken sind nicht nur die häufigsten Erreger einer Katheter-assoziierten Infektion, sondern auch die häufigsten Kontaminanten von Blutkulturen. Während früher die Entfernung des Katheters bei entsprechenden Infektionen als unumgänglich angesehen wurde, gilt heute, dass fast 80 % der Infektionen mit Glycopeptiden behandelt werden können, ohne den Katheter zu entfernen. In etwa jedem fünften Fall wird die Bakteriämie allerdings wieder auftreten. Eine relativ lange Dauer der Behandlung mit Vancomycin von 10 bis 14 Tagen wird empfohlen.<sup>2</sup> Da Vancomycin nicht ausreichend wirksam ist gegen die Staphylokokken im Biofilm, wurden andere Wirkstoffe zur Katheterblockade vorgeschlagen (z. B. Minocyclin, EDTA, Ethanol). Die Datenlage lässt derzeit keine eindeutige Aussage zu möglichen Alternativen zu. Zur systemischen Therapie kommen alternativ auch Daptomycin (CUBICIN) und Linezolid (ZYVOXID) in Frage. Aktuelle Ergebnisse einer klinischen Vergleichsstudie zwischen Linezolid und Vancomycin zeigten jedoch, dass Todesfälle bei einer Behandlung mit Linezolid häufiger waren als bei Behandlung mit anderen Antibiotika, wie Vancomycin oder Staphylokokken-Penicillinen (21,5 % vs. 16 %). Der Unterschied war abhängig von der Art des Erregers: wenn nur grampositive Erreger nachgewiesen wurden, war die Häufigkeit eines tödlichen Ausgangs der Infektion nicht signifikant unterschiedlich (16,7 % vs. 17,2 %).<sup>11,12</sup>

Infektionen durch Staphylococcus aureus verlaufen häufig kompliziert durch metastatische Absiedlungen, septische Thrombosen oder Endokarditiden, die typischerweise durch diese Erreger hervorgerufen werden. Ein Katheterblock mit Vancomycin erwies sich bei Dialysepatienten in den meisten Fällen als unwirksam. Auch bei unkomplizierten Fällen führt die Entfernung des Venenkatheters zu einem ra-

scheren Therapieerfolg und ist mit einer geringeren Rückfallquote verbunden. Zur systemischen Therapie kommt neben Vancomycin auch Daptomycin in Frage. Wenn die Erreger Methicillin-empfindlich sind, stellen auch Staphylokokken-Penicilline, wie Oxacillin (INFECTOSTAPH), oder Cephalosporine, wie Cefazolin (diverse Generika) eine therapeutische Alternative dar. Die empfohlene Therapiedauer liegt meist bei 10 bis 14 Tagen. Bei persistierendem Fieber wird länger behandelt, eine transösophageale Echokardiographie sollte zum Ausschluss einer Endokarditis durchgeführt werden.

Gramnegative Bakterien sind nur relativ selten die Ursache für eine Katheter-assoziierte systemische Infektion. K. pneumoniae, Enterobacter spp., Pseudomonas spp., Acinetobacter spp. und Stenotrophomonas maltophilia sind jedoch als Erreger beschrieben worden. Die Daten zur Wirksamkeit eines antimikrobiellen Katheterblocks bei diesen Infektionen sind unzureichend, eine Entfernung des Katheters und eine adäquate systemische Antibiotikagabe für sieben Tage wird daher in jedem Fall empfohlen.

Bei Patienten mit erwiesener oder vermuteter Candidämie sollte der Katheter spätestens innerhalb von 72 Stunden entfernt werden. Insgesamt fünf prospektive Studien haben gezeigt, dass die Entfernung des Katheters das Therapieergebnis bei diesen Patienten verbessert. Zur systemischen Therapie eignen sich neben Amphotericin B (AMPHOTERICIN u. a.) auch Fluconazol (DIFLUCAN u. a.) oder ein Echinocandin. Aus dieser Wirkstoffgruppe steht neben dem Caspofungin (CANCIDAS) nun auch Anidulafungin (ECALTA) zur Verfügung, das sich im Vergleich mit Fluconazol als mindestens ebenso wirksam erwiesen hat.<sup>13</sup> (vgl. diese Ausgabe der ZCT, S. 54). Bei der Entscheidung für ein Antimykotikum muss die schlechte Verträglichkeit von Amphotericin B berücksichtigt werden. Fluconazol ist problematisch in jenen Kliniken, in denen ein hoher Anteil von resistenten C. glabrata- und C. krusei-Stämmen vorkommt. Hinsichtlich der Verträglichkeit und des Wirkspektrums sind die Echinocandine den älteren Antimykotika überlegen. Die antimykotische Therapie sollte für zwei Wochen durchgeführt werden.

**ZUSAMMENFASSUNG: Obwohl in den vergangenen Jahren Fortschritte hinsichtlich der Diagnose, der Prävention und der Therapie von Katheter-assoziierten systemischen Infektionen erkennbar waren, sind weitere Verbesserungen der Situation bei diesen häufigen und mit erheblichen Konsequenzen belasteten Infektionen dringend wünschenswert. Die wesentlichen Entschei-**

**dungen über die Frage, ob ein zentralvenöser Katheter entfernt werden muss oder nicht, sowie die Entscheidung über die Art und die Zeitdauer der systemischen antimikrobiellen Therapie sind primär von der Art des Erregers und der Grunderkrankung abhängig. Nur bei Nachweis von S. epidermidis ist es nicht in jedem Fall erforderlich, den Katheter zu entfernen. Zur Therapie der meist durch grampositive Erreger hervorgerufenen Infektionen stehen neben Vancomycin (VANCOMYCIN CP u. a.) auch Linezolid (ZYVOXID) und Daptomycin (CUBICIN) zur Verfügung.**

1. RAAD, I. et al. Lancet Inf Dis 2007; 7: 645 - 657
2. MERMEL, L.A. et al. Clin Infect Dis 2001; 32: 1249 - 1279
3. SAFDAR, N. et al. Ann Intern Med 2005; 142: 451 - 466
4. O'GRADY, N.P. et al. MMWR RECOMM REP 2002; 51: 1 - 26
5. MIMOZ, O. et al. Arch Intern Med 2007; 167: 2066 - 2072
6. BLEASDALE, S.C. et al. Arch Intern Med 2007; 167: 2073 - 2079
7. HO, K.M., LITTON, E. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 281 - 287
8. RAAD, I. et al. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 78 - 83
9. PRONOVOST, P. et al. N Engl J Med 2006; 355: 2725 - 2732
10. GASTMEIER, P. et al. J Hosp Infect 2006; 64: 16 - 22
11. Mitteilung der Food and Drug Administration vom 26. März 2007 ([www.fda.gov/cder](http://www.fda.gov/cder))
12. TACK, K.J. et al. 47<sup>th</sup> ICAAC, September 2007, Abstract K-1748
13. REBOLI, A.C. et al. N Engl J Med 2007; 356: 2472 - 2482

## Neueinführung

### Anidulafungin - ein neues Echinocandin-Antimykotikum

Antimikrobiell wirksame Naturstoffe sind nur selten zur direkten Verwendung als Arzneimittel geeignet. In den meisten Fällen erfolgt eine halbsynthetische Modifikation, um typische Nachteile, wie Toxizität, mangelnde Löslichkeit oder Instabilität in wässrigen Lösungen zu beseitigen. Dies trifft auch für die Echinocandine zu. Erste Publikationen über die Naturstoffe erschienen bereits in den 1970er Jahren.<sup>1,2,3</sup> Damals wurde Echinocandin B als ein Stoffwech-

**Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie**

Letzte Aktualisierung dieser Seiten:  
20. November 2007

Zeitschrift für  
**CHEMOTHERAPIE**

**Die Zeitschrift**

- Aktuelle Ausgabe
- Frühere Ausgaben und Register als PDF

**Antinfektiva**

- Neueinführungen; Kurzbeschreibungen
- Strukturformeln
- Dosierung bei Niereninsuffizienz
- Interaktionen
- Übersichtstabellen

**Mikrobiologie & Therapie**

- Antibiotika im ärztlichen Alltag: Kasuistiken
- Wichtige Erreger in Klinik und Praxis
- Leitlinien zur Therapie von Infektionskrankheiten **NEU**

**Sonstiges**

- Raritäten: Kurzweiliges
- Internet-Empfehlungen der ZCT
- Impressum, Copyright, Haftungsausschluss
- Kontakt

**Willkommen bei der ZCT!**

Die "Zeitschrift für Chemotherapie" (ZCT) erscheint im Jahre 2007 im 28. Jahrgang. Seit über zwei Jahrzehnten sind Herausgeber und Redaktion bemüht, Sie kontinuierlich und aktuell über wichtige Entwicklungen im Bereich der antinfektiven Chemotherapie zu informieren. Die vollständige Ausgabe der Zeitschrift ist nur im **Abonnement** erhältlich. Ältere Jahrgänge stehen auch als PDF-Dateien zur Verfügung.

Wir bieten Ihnen auf diesem Wege ebenfalls alle Artikel der Rubrik "Neueinführungen" und einige andere regelmäßige Beiträge aus der ZCT an. Eine Ausgabe der ZCT in spanischer Sprache steht unter [www.antibioticooterapia.com](http://www.antibioticooterapia.com) zur Verfügung. Ausgewählte aktuelle Informationen aus dem Bereich der antinfektiven Therapie werden an dieser Stelle vorab publiziert.

**ZCT AKTUELL November 2007**

Therapie mit Levofloxacin im Kindesalter

Chinolon-induzierte Sehnenschäden (New England Journal of Medicine)

Wir hoffen, Ihnen durch die sachliche, neutrale und objektive Information zur antinfektiven Therapie ein wenig bei den Problemen des ärztlichen Alltags in diesem Bereich zu helfen.

Ihre Herausgeber der ZCT  
Prof. Dr. med. H. Lode, Prof. Dr. med R. Stahlmann

**Die ZCT im Internet**

- aktuell
- informativ
- kritisch

Spanische Ausgabe  
seit 2001  
(auch als PDF-Dateien)

[www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)

**Neueinführungen**

(Alphabetische Listen: [A-F](#), [G-L](#), [M-R](#), [S-Z](#) verfügbar)

[ZCT-Startseite](#)

letzte Änderung 08.11.2007

Ausgabe	No.	Freiname	Handelsname
6/2007	143	Anidulafungin	ECALTA
4/2007	142	Telbivudin	SEBIVO
2/2007	141	Darunavir	PREZISTA
6/2006	140	tetravalenter Impfstoff	PRIRORIX TETRA
5/2006	139	Entecavir	BARACLUDE
4/2006	138	Daptomycin	CUBICIN
3/2006	137	Tigecyclin	TYGACIL
2/2006	136	Tipranavir	APTIVUS
		Posaconazol	NOXAFIL
		Amphotericin B als Lipidkomplex-Zubereitung	AMPHOTERICIN B
		Colistin	COLISTIN, DIARÖNT MONO
		Truvada	TRUVADA
		Palivizumab	SYNAGIS
		Miltefosin	IMPAVIDO
		Itraconazol i.v., Itraconazol Lösung	SEMPERA KONZENTRAT
6/2004	128	Azithromycin i.v.	ZITHROMAX
5/2004	127	Fosamprenavir	TELZIR
4/2004	126	Nadifloxacin	NADIXA
2/2004	125	Atazanavir	REYATAZ
1/2004	124	Emtricitabin	EMTRIVA

Kurzbeschreibungen von 143 Arzneimitteln zur antiinfektiven Therapie („Neueinführungen“) finden Sie auf unserer Seite im Internet.

selbsterzeugtes Produkt von *Aspergillus nidulans* var. *echinulatus* beschrieben, einem Pilz der ursprünglich von Buchenblättern isoliert wurde. Heute steht Anidulafungin (ECAL-TA) als ein halbsynthetisches, gegenüber dem Ausgangsstoff optimiertes Antimykotikum zur Verfügung.

Es weist wie andere Echinocandine eine zyklische Peptidstruktur auf, charakteristisch für Anidulafungin ist ein Alkoxytriphenyl-Substituent. Es ist lipophil und praktisch unlöslich in Wasser. Zu den Echinocandinen zählt außerdem Caspofungin (CANCIDAS), welches sich in den vergangenen Jahren bereits als eine geeignete Alternative zum schlechter verträglichen Amphotericin B (AMPHOTERICIN) etabliert hat (vgl. ZCT 2002; 23: 3-4). Ein weiterer Wirkstoff aus dieser Gruppe ist Micafungin, das in den USA seit 2005 zugelassen und dort unter dem Namen MYCAMINE im Handel ist.

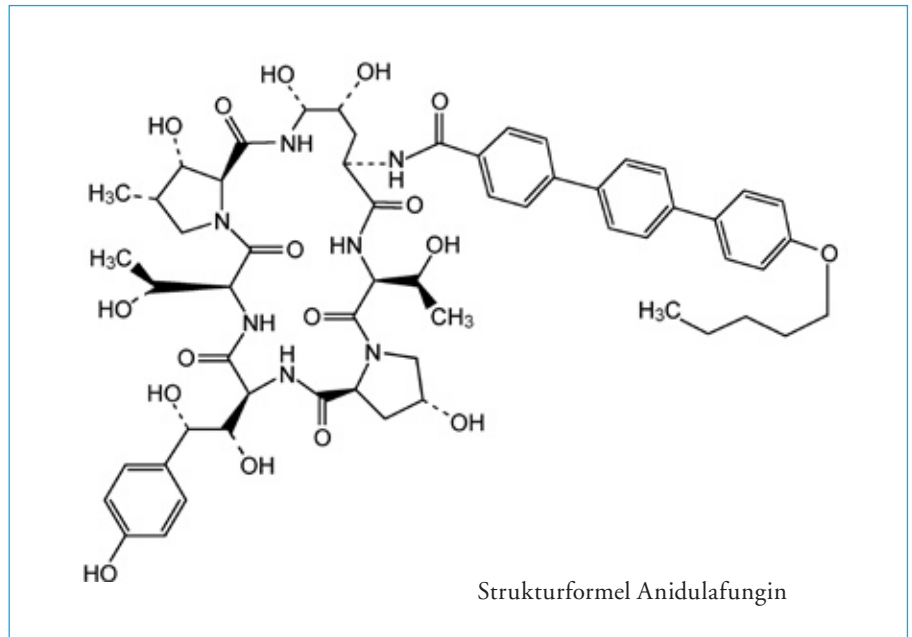
### Antimikrobielle Eigenschaften

Echinocandine hemmen die Zellwandsynthese der Pilze. Angriffspunkt ist das Enzym 1,3- $\beta$ -D-Glucansynthase. Da Glucan in polymerer Form ein essentieller Bestandteil der Pilzzellwand ist, in Säugetierzellen aber nicht vorkommt, erklärt sich die selektive Wirkung auf Pilzzellen. Anidulafungin wirkt fungizid gegen klinisch relevante *Candida*-Arten, wie *C. albicans*, *C. glabrata* oder *C. krusei*.<sup>4</sup> Auch Stämme mit Resistenz gegenüber Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) werden durch niedrige Konzentrationen erfasst. Bei *Aspergillus*-Arten wurde eine fungistatische Wirkung beschrieben. Ausreichende therapeutische Erfahrungen liegen mit Anidulafungin bei *Aspergillus*-Infektionen derzeit nicht vor. Bei einer Beurteilung der in vitro ermittelten Hemmkonzentrationen muss berücksichtigt werden, dass die antimykotische Aktivität der Echinocandine durch Serum zum Teil erheblich reduziert wird.<sup>5,6</sup>

### Pharmakokinetische Eigenschaften

Anidulafungin wird intravenös infundiert. Die empfohlene Dosierung beträgt am ersten Behandlungstag 200 mg, gefolgt von täglichen Dosen von jeweils 100 mg. Die maximale Infusionsgeschwindigkeit liegt bei 1,1 mg pro Minute, bzw. 3,0 ml der Infusionslösung. Die Infusion erfolgt über 1,5 bzw. am ersten Behandlungstag über 3 Stunden.<sup>7</sup>

Anidulafungin verteilt sich rasch, das Verteilungsvolumen liegt bei etwa 30 bis 50 Litern und entspricht damit etwa dem Volumen des Gesamtkörperwassers. Bereits am zweiten Behandlungstag wird ein „steady state“ der Konzentrationen erreicht, die



Spitzen- und Talkonzentrationen im Blut liegen dann bei 7 bzw. 3 mg/l, der AUC-Wert wurde mit 110 mg/l x h berechnet. Die Proteinbindung beträgt 99 %, die in früheren Publikationen angegebenen niedrigeren Werte wurden revidiert. Informationen über Konzentrationen im ZNS oder anderen Geweben des Menschen liegen nicht vor. Eine hepatische Metabolisierung von Anidulafungin wurde nicht beobachtet. Es ist kein Substrat, Induktor oder Inhibitor von Cytochrom P450 (CYP) -abhängigen Monooxygenasen. Der Abbau des zyklischen Peptidmoleküls geschieht durch Öffnung des Ringes und anschließendem weiteren Abbau des Peptids durch Peptidasen. Die Elimination erfolgt überwiegend über die Galle. Die dominante Halbwertszeit wird mit etwa 24 Stunden angegeben, für die terminale Elimination wurde eine Halbwertszeit von ca. 40 bis 50 Stunden ermittelt.<sup>7,8</sup>

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz muss die Dosierung nicht angepasst werden. Die Konzentrationen unterscheiden sich bei Personen mit terminaler Niereninsuffizienz nicht von denen gesunder Probanden. Anidulafungin ist nicht dialysierbar und kann unabhängig vom Zeitpunkt der Hämodialyse gegeben werden. Die Plasmakonzentrationen des Antimykotikums wurden auch bei Patienten mit Leberinsuffizienz bestimmt (Child-Pugh-Klassen A, B und C); sie waren unter diesen Bedingungen im Vergleich zu Probanden nicht erhöht.<sup>7,8</sup>

### Therapeutische Wirksamkeit

Anidulafungin ist zur Behandlung der invasiven Candidiasis bei erwachsenen, nicht neutropenischen Patienten zugelassen.<sup>7</sup> Es wurde zunächst bei Patienten mit Candida-Infektion des Ösophagus im direkten doppelblind durchgeführten Vergleich zu oral

verabreichtem Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) untersucht. Die Dosierung lag bei 100 mg am ersten Behandlungstag und wurde dann auf 50 mg täglich reduziert. Es war unter diesen Bedingungen gleich gut wirksam und ähnlich gut verträglich wie Fluconazol, der Therapieerfolg lag in beiden Gruppen bei ca. 99 %.<sup>9</sup>

In einer weiteren Doppelblindstudie wurde das Medikament im Vergleich zu Fluconazol (400 mg/d i.v.) bei Patienten mit Candidämie und invasiver Candidiasis untersucht.<sup>10</sup> Eine Umstellung auf oral verabreichtes Fluconazol war in beiden Gruppen nach dem zehnten Behandlungstag möglich. Am Ende der intravenösen Behandlung wurde die Therapie bei 75,6 % (Anidulafungin) bzw. bei 60,2 % (Fluconazol) der Patienten als erfolgreich eingestuft. Die Überlegenheit war auch zwei Wochen nach Ende der Therapie noch erkennbar, Anidulafungin erwies sich damit in dieser Studie als signifikant besser wirksam als das Azol-Antimykotikum. Auch bei der Überlebensrate zeigte sich für Anidulafungin ein günstigeres, nach üblichen Kriterien allerdings nicht signifikant unterschiedliches Resultat ( $p = 0,1$ ).

### Verträglichkeit

Zur Lösungsvermittlung des Wirkstoffes enthält die fertige Zubereitung 24 Vol % Ethanol, was 6 g Ethanol in der Erhaltungsdosis (100 mg) entspricht. Der Ethanolgehalt muss in der Nutzen-Risiko-Bewertung vor allem bei alkoholabhängigen Patienten, Schwangeren, sowie Patienten mit Leberschäden oder Epilepsie berücksichtigt werden.<sup>7</sup>

Insgesamt wurden in klinischen Studien etwa 900 Patienten mit Anidulafungin behandelt. Das Arzneimittel erwies sich als gut

verträglich.<sup>7,8</sup> Hautrötungen bzw. Hitzewallungen wurden bei 2,3 % der Patienten im Zusammenhang mit der Infusion beobachtet. Weitere, seltener auftretende Symptome waren Pruritus, Hautausschlag und Urtikaria. Darüber hinaus wurden ZNS-Reaktionen (Konvulsionen, Kopfschmerzen) und gastrointestinale Symptome (Durchfall, Erbrechen, Übelkeit) bei ca. 1 bis 2 % der Patienten beobachtet.<sup>7,8</sup> Im direkten Vergleich waren Erhöhungen der Leberenzyme unter Fluconazol signifikant häufiger als unter Anidulafungin (7,2 % vs. 1,5 %,  $p = 0,03$ ). In der gleichen Studie erfolgte ein Abbruch der Behandlung aufgrund von unerwünschten Wirkungen signifikant häufiger in der Fluconazol- als in der Anidulafungin-Gruppe (3,2 % vs. 0,8 %).<sup>10</sup>

Da Anidulafungin nicht die metabolisierenden Cytochrom-Enzyme beeinflusst, sind entsprechende Interaktionen nicht zu erwarten. In Studien mit dieser Fragestellung wurden keine pharmakokinetischen Interaktionen bei gleichzeitiger Gabe von Voriconazol (VFEND), Ciclosporin (SANDIMMUN u.a.) oder Tacrolimus (PROGRAF) beobachtet, die eine Anpassung der Dosierung erforderlich machen würden. Bei gleichzeitiger Gabe mit Ciclosporin waren die Spiegel von Anidulafungin um etwa 20 % erhöht, was nicht als klinisch relevant angesehen wird.<sup>11</sup>

Während der klinischen Prüfung erhielten einige Patienten neben Anidulafungin auch Metronidazol (FLAGYL u. a.). Obwohl Interaktionen zwischen diesem Anaerobiermittel und Alkohol beschrieben worden sind, traten Antabus-artige Symptome bei gleichzeitiger Gabe der Anidulafungin-haltigen Zubereitung, die 6 g Alkohol als Lösungsmittel enthält, nicht auf. Dies steht in Übereinstimmung mit anderen Arbeiten, in denen ein Nachweis der häufig als „allgemein bekannt“ angesehenen Interaktion zwischen Alkohol und Metronidazol nicht verifiziert werden konnte.<sup>12</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG: Anidulafungin (ECALTA) ist ein Echinocandin-Antimykotikum zur Behandlung systemischer Candida-Infektionen. Es wirkt fungizid gegen Candida-Arten durch Hemmung der Zellwandsynthese der Erreger. Nach intravenöser Gabe verteilt es sich rasch und wird mit einer Eliminationshalbwertszeit von ca. 24 Stunden ausgeschieden. Der Abbau erfolgt über Öffnung der zyklischen Peptidstruktur und ist unabhängig von Cytochrom-abhängigen Monooxygenasen. Das Antimykotikum erwies sich im direkten Vergleich mit Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) als signifikant besser wirksam bei Patienten mit invasiver Candidiasis. Auch hinsichtlich der Verträglichkeit ist es als**

**günstiger einzustufen als das Azol. Neben Caspofungin (CANCIDAS) stellt Anidulafungin nun eine weitere Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten bei Patienten mit systemischen Pilzinfektionen dar. Angesichts der schlechten Verträglichkeit des Amphotericin B (AMPHOTERICIN) ist diese Entwicklung zu begrüßen.**

1. BENZ, F. et al.  
Helv Chim Acta 1974; 57: 2459 - 2477
2. DENNING, D.W.  
Lancet 2003; 362: 1142 - 1151
3. de la TORRE, P., REBOLI, A.C.  
Expert Rev Anti Infect Ther 2007; 5: 45 - 52
4. OSTROSKY-ZEICHNER, L. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3149 - 3154
5. SERRANO, M. C. et al.  
Diagn Microbiol Inf Dis 2003; 45: 131 - 135
6. ODABASI, Z. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 4214 - 4216
7. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) ECALTA, Pfizer UK (online)
8. VAZQUEZ, J.A., SOBEL, J.D.  
Clin Inf Dis 2006; 43: 215 - 222
9. KRAUSE, D.S. et al.  
Clin Inf Dis 2004; 39: 770 - 775
10. REBOLI, A.C. et al.  
N Engl J Med 2007; 356: 2472 - 2482
11. DOWELL, J.A. et al.  
J Clin Pharmacol 2005; 45: 227 - 233
12. VISAPÄÄ, J.P. et al.  
Ann Pharmacother 2002; 36: 971 - 974

## Influenza

### Influenza-Vakzination in Europa

Influenza-Infektionen sind unverändert ein bedeutsames Gesundheitsproblem in Europa, insbesondere unter dem Aspekt, dass jederzeit von einer weltweiten Epidemie ausgegangen werden muss. In der Bevölkerung wird dieses Problem offensichtlich unterschätzt und dementsprechend wird die Impfung ungenügend wahrgenommen. In einer prospektiven Studie in fünf europäischen Ländern (Großbritannien, Frankreich, Italien, Deutschland und Spanien) in den Winterhalbjahren 2002/2003, 2003/2004, 2004/2005 wurde mittels telefonischer Haushalts-basierter Umfrage in den genannten Ländern die Häufigkeit der Influenza-Vakzination ermittelt. Neben ei-

nem Querschnitt der Bevölkerung wurden insbesondere drei Gruppen differenziert betrachtet:

1. Personen in einem Alter von 65 Jahren und älter,
2. Personen mit Tätigkeit im Gesundheitssystem,
3. Personen mit chronischen Grunderkrankungen.

Insgesamt wurden 28.021 Personen befragt. Die durchschnittliche Vakzinationsrate stieg von 21,0 % in der ersten Wintersaison 2002/2003 auf 23,6 % im nächsten Jahr und zuletzt im Jahr 2004/2005 auf 23,7 %. Deutschland hatte in der letzten Saison 2004/2005 mit 26,5 % die höchste Rate an Impfungen, Spanien mit 19,3 % in der Saison 2002/2003 die niedrigste Rate. Bei der Betrachtung der einzelnen Gruppen lag bei den Personen im Alter von 65 und älter die Vakzinationsrate zwischen 61,5 % (2002/2003) und 63,7 % (2004/2005). Bei den Patienten mit chronischen Infektionen und einem Lebensalter von weniger als 65 Jahren lag die Vakzinationsrate zwischen 38,0 % und 39,5 %; bei Personen mit Tätigkeit im Gesundheitswesen lagen die Impfraten in einem niedrigen Bereich zwischen 22,4 % und 23,5 % (2004/2005). Die häufigsten Gründe für eine positive Entscheidung bezüglich der Influenza-Vakzination waren die Empfehlung durch den Hausarzt, die Kenntnisse über einen schweren Verlauf der Influenza-Infektion und auch die Tendenz, Familienmitglieder und Freunde nicht anzustecken. Ablehnende Gründe waren die Erwartung, keine Influenza-Infektion zu akquirieren und eine mangelnde Information aus den Medien oder auch vom Hausarzt.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Erfreulich war ein geringer Anstieg der Häufigkeit der Influenza-Vakzination von der Wintersaison 2002/2003 zum Winter 2004/2005; allerdings gibt es noch erhebliche Verbesserungsmöglichkeiten insbesondere bei Personen, die im Gesundheitswesen tätig sind. Offensichtlich muss der Hausarzt intensiver über die Influenza informiert werden, um seine Patienten zu informieren und auch für die Impfung zu stimulieren.**

MÜLLER, D., SZUCS, T.D.  
Infection 2007; 35: 308 - 319

### Deutliche Effekte der kontinuierlichen Influenza-Impfung

Influenza-Infektionen sind unverändert ein bedeutsamer Faktor im Gesundheitssystem mit hohen Zahlen an zusätzlichen Krankenhauseinweisungen und auch so

genannten Exzess-Todesfällen. Eine Prävention mit einer auf die zirkulierenden dominierenden Influenzaviren abgestimmte Vakzine gilt als sicher und wirksam, jedoch stammt die vorwiegende Literatur zumeist aus Daten über eine oder maximal zwei Winterperioden. In der vorliegenden Studie wurde erstmals über zehn Jahre von 1990 bis zum Jahr 2000 die Wirksamkeit einer Influenza-Vakzination bezüglich der Prävention von Hospitalisierung wegen Pneumonie oder Influenza und auch der Letalität bei den geimpften oder ungeimpften Probanden analysiert. Insgesamt 18 Kohortengruppen aus drei Versicherungsgruppen in den USA (Health Partners in Minnesota und Wisconsin; Kaiser Permanente Northwest in Portland, Oregon und Vancouver; Oxford Health Plans in New York City) wurden in diese Untersuchung eingeschlossen. Insgesamt handelte es sich um knapp 300.000 nicht geimpfte Personen, die mit 415.000 vakzinierten Personen verglichen wurden. Das mittlere Lebensalter in beiden Gruppen betrug knapp 74 Jahre und die vakzinierte Personengruppe hatte mit 55,6% mehr Risiko-behaftete Grunderkrankungen (Diabetes, Herzinsuffizienz, Lungenerkrankungen usw.) als die nicht-vakzinierte Gruppe (45,6%). Insgesamt knapp 714.000 personenbezogene Influenzasaisons konnten beobachtet werden. Die dominierenden zirkulierenden Virusstämme in insgesamt zehn Winterperioden war der Typ A/H3N2 innerhalb sechs Perioden. Während der zehn erfassten Zeiträume wurden 4.599 Krankenhauseinweisungen wegen Pneumonie oder Influenza-Infektionen erfasst und 8.796 Todesfälle. Die geimpften Patienten zeigten im Mittel eine bedeutsame Verminderung der Hospitalisationsfrequenz bezüglich Pneumonie und Influenza mit im Mittel 27%; gleichfalls war bezüglich der Todesraten nach Adjustierung anderer Todesursachen eine Wirksamkeit der Vakzine von 48% zu registrieren. Innerhalb der zehn Influenzaperioden kam es zu einer gewissen Variation der Studienendpunkte; in zwei Influenzaperioden mit einer schlechten Übereinstimmung zwischen den Vakzine-Influenzastämmen und dem zirkulierenden Virusstamm erwies sich die Vakzine in ihrer Effektivität bezüglich tödlicher Verläufe weniger wirksam mit 37%, allerdings war in Jahren mit guter Übereinstimmung zwischen Vakzinestamm und den zirkulierenden Influenzastämmen eine Wirksamkeit von 52% zu registrieren.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Während eines Analysezeitraums von zehn Influenzaperioden von 1990 bis zum Jahre 2000 konnte bei Influenza-geimpften älteren Personen eine signifikante Verminderung der Krankenhauseinweisungen wegen einer Pneumonie oder Influenzainfektionen beobachtet

werden. Auch bei den Todesraten konnte nach Adjustierung und statistischer Berücksichtigung anderer Todesursachen eine eindrucksvolle Verminderung der Todesraten um im Mittel 48% bei den geimpften Personen festgestellt werden. Eine kontinuierliche jährliche Influenza-Impfung bei älteren Personen über 65 Jahre wird auf der Basis dieser Befunde nachdrücklich empfohlen.

NICHOL, K.L. et al.  
N Engl J Med 2007; 357: 1373 - 1381

## Mittel der Wahl

### Welche Antibiotika bei perforierter Appendizitis von Kindern?

Eine Standardtherapie der perforierten Appendizitis bei Kindern ist die Gabe einer Kombinationsbehandlung aus zwei bis drei Antibiotika unter Einschluss eines Aminoglykosids. In den letzten Jahren ist allerdings auch von einer erfolgreichen antibiotischen Monotherapie berichtet worden, so dass die Autoren dieser Studien analysierten, wie sich eine Monotherapie gegenüber der Kombinationstherapie bezüglich Wiedereinweisung, späten Komplikationen und Klinikaufenthalt verhält. Auf der Basis von Daten aus 32 Kinderkrankenhäusern in den USA konnten 8.545 Verläufe zwischen März 1999 und September 2004 ausgewertet werden. Insgesamt erhielten 58% der Kinder eine antibiotische Kombinationstherapie am ersten postoperativen Tag, wobei diese Rate von 69% im Jahre 1999 auf 52% im Jahre 2004 zurückging. Die Mehrzahl der Monotherapien bestand aus der Gabe eines Zweit-Generations-Cephalosporins. Die Kinder mit einer Monotherapie hatten signifikant häufiger einen laparoskopisch-chirurgischen Eingriff und wiesen seltener einen Abszess auf. Auch der Krankenhausaufenthalt war mit 5,77 versus 6,83 Tagen signifikant kürzer. Wiedereinweisungen innerhalb von 30 Tagen nach der Entlassung waren gleich häufig in den beiden Therapiearmen, allerdings gab es signifikant seltener Wiedereinweisungen unter einer Ceftriaxon- (ROCEPHIN u.a.) Monotherapie. Cefoxitin (in Deutschland nicht im Handel) schnitt bei der Monotherapie besonders im Vergleich zur Kombinationstherapie signifikant besser ab bezüglich der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, der Arzneimittelkosten und der Gesamtkrankenhauskosten.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die vorgelegten Daten deuten darauf hin, dass eine Monotherapie bei Kindern mit perforierter Appendizitis einer Kombi-

nationstherapie absolut gleichwertig ist. Unter den Einzelantibiotika schnitten Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) sowie Cefoxitin (in Deutschland nicht im Handel) am günstigsten ab.

GOLDIN, A.B. et al.  
Pediatrics 2007; 119: 905 - 911

### Menschliche Bisswunde mit Folgen - welches Antibiotikum ist indiziert?

Eine Woche nach dem Ereignis war die Wunde an der Stirn des 32-jährigen Mannes immer noch nicht verheilt. Bei einem Zusammenstoß hatte er heftigen Kontakt mit den Zähnen eines anderen Menschen gehabt. Vom Hausarzt wurde ihm zunächst Flucloxacillin (STAPHYLEX u.a.) in einer Dosierung von viermal täglich 250 mg verordnet. Weitere zehn Tage später wurde in der Wunde Streptococcus milleri nachgewiesen, die Dosis des Penicillins wurde nun verdoppelt. Als er sich wiederum einige Tage später in der Aufnahmestation eines Krankenhauses einfand, entschied man sich zu einer intravenösen antibiotischen Therapie mit Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), Metronidazol (FLAGYL u.a.) und Gentamicin (REFOBACIN u.a.). In der CT-Untersuchung wurden nun auch epidurale und cerebrale Veränderungen nachgewiesen, die zu einer Kraniotomie und Drainage des epiduralen Abszesses führten. Die Antibiotikatherapie wurde auf Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) plus Metronidazol umgestellt. In dem eitrigen Material aus dem Epiduralraum konnten mikroskopisch sowohl grampositive als auch gramnegative Bakterien nachgewiesen werden, kulturell ließ sich wiederum S. milleri nachweisen. Da sich der Zustand des Patienten nicht besserte, wechselndes Fieber bestand und Krampfanfälle auftraten, wurde er nun mit Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.) und Merope-nem (MERONEM) behandelt, nach weiteren operativen Eingriffen jedoch wieder auf Ceftriaxon und Metronidazol umgestellt. Die Therapie wurde dann ambulant 12 Wochen lang durchgeführt, schließlich war der Patient abgesehen von der medikamentös kontrollierten Epilepsie symptomfrei, es gab keine weiteren Hinweise auf eine Septikämie.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Infektionen nach menschlichen Bisswunden werden häufig durch anaerobe und aerobe Bakterien hervorgerufen. S. milleri lässt sich häufig nachweisen, der Erreger gehört zur normalen Flora der Mundhöhle. Der beschriebene Fall dokumentiert, dass nach Menschenbissen eine rasche Therapie mit einem geeigne-

**ten Antibiotikum in ausreichender Dosierung notwendig ist. Mittel der Wahl ist die Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.).**

ENOCH, D. A. u.a.  
Lancet Infect Dis 2007; 7: 694

### **Piperacillin plus Tazobactam: Dauerinfusion besser als Kurzinfusion**

Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* sind aufgrund der geringen Empfindlichkeit des Erregers schwer behandelbare Infektionen. Die Kombination aus Piperacillin plus Tazobactam (TAZOBAC) wird häufig angewandt, um die oftmals lebensbedrohlichen Erkrankungen zu behandeln. In einer retrospektiven Auswertung der Daten von insgesamt etwa 200 Patienten wurde in Albany, New York (USA), untersucht, ob eine dreimal tägliche verzögerte Gabe des  $\beta$ -Laktamantibiotikums in Form einer vierstündigen Infusion wirksamer ist, als die vier- oder sechsmal tägliche Gabe des Präparates in einer 30-minütigen Kurzinfusion. Die Einzeldosis betrug in allen Fällen 3,375 g (Anmerkung: in Deutschland ist diese Einzeldosis nicht üblich, im Handel ist die Mischung aus 4,0 g Piperacillin plus 0,5 g Tazobactam). Die Patienten waren im Mittel etwa 63 Jahre alt, fast jeder Dritte war an Diabetes mellitus erkrankt. *P. aeruginosa* wurde überwiegend aus den Atemwegen isoliert. Patienten, die das Antibiotikum als verzögerte Infusion über vier Stunden erhalten hatten, zeigten ein signifikant besseres Therapieergebnis, als Patienten in der Vergleichsgruppe mit Kurzinfusionen. Die Mortalität bei Patienten mit einem APACHE-II Score von 17 oder mehr lag bei 12,2% im Vergleich zu 31,6% ( $p = 0,04$ ). Dementsprechend war die Zeit des Krankenhausaufenthaltes deutlich und statistisch signifikant verkürzt: zwischen der mikrobiologischen Diagnostik und der Entlassung vergingen 21 Tage (Dauerinfusion) bzw. 38 Tage (Kurzinfusion).

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Die klinischen Ergebnisse dieser retrospektiven Studie zeigen, dass die Dauerinfusion von Piperacillin plus Tazobactam (TAZOBAC) der Kurzinfusion überlegen ist. Damit werden entsprechende Konzepte zur Pharmakodynamik von  $\beta$ -Laktamantibiotika, die sich auf in vitro-Daten und kleinere klinische Studien stützen, bestätigt. Es ist bemerkenswert, dass das bessere Therapieergebnis trotz geringerer Tagesdosis erreicht werden konnte.**

LODISE, T.P. et al.  
Clin Infect Dis 2007; 44: 357 - 363

## **Respiratorische Infektionen**

### **Differenzierung der ambulant erworbenen Pneumonie notwendig?**

Vor zwei Jahren ist in den nordamerikanischen Richtlinien zur Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie die so genannte „im Gesundheitswesen erworbene Pneumonie (health care associated pneumonia / HCAP)“ definiert worden. Die hinter dieser Bezeichnung stehende Definition ist durchaus noch umstritten, obwohl in den letzten Monaten mehrere Studien auch aus europäischen Ländern (z.B. Spanien) publiziert wurden, die derartige Pneumonien in einem Umfang zwischen 17 und 40% beschreiben. Ein sehr erfahrenes Zentrum auf dem Gebiet der Pneumonien in den USA ist das Barnes-Jewish Hospital in St. Louis, wo die Arbeitsgruppe von M.H. Kollef zahlreiche wichtige Beiträge in den letzten Jahren zu verschiedenen Aspekten der Pneumonien publiziert hat. In einer retrospektiven Analyse von 639 Patienten mit einer mikrobiologisch gesicherten Pneumonie zwischen Januar 2003 und Dezember 2005 wurde untersucht, wie viele dieser Patienten einer HCAP zuzurechnen sind. Unter einer HCAP wurden alle Patienten subsumiert, die innerhalb der letzten 12 Monate hospitalisiert waren, die eine immunsuppressive Therapie oder Grunderkrankung aufwiesen, die aus Pflegeheimen kamen oder einer chronischen Haemodialyse unterzogen wurden. Insgesamt 67,4% der Pneumonien bei 639 Patienten konnten als HCAP definiert werden, die sich im mittleren Lebensalter und auch in der Geschlechtsverteilung nicht unterschieden von den Patienten mit einer normalen ambulant erworbenen Pneumonie. Mehr als 30% aller Patienten hatten eine Bakteriämie, signifikant mehr Patienten mit HCAP (48,7%) mussten intensivmedizinisch versorgt werden und dementsprechend war auch der Anteil der Patienten mit einer notwendigen Beatmung mit 44,5% versus 31,3% bei dieser Patientengruppe deutlich und signifikant höher. Die führenden Erreger insgesamt bei allen Patienten waren MRSA (157/24,6%) gefolgt von Pneumokokken (130/20,3%) und *Pseudomonas aeruginosa* (120/18,8%) sowie Methicillin-sensitiven Staphylokokken (88/13,8%). Patienten mit HCAP wiesen signifikant mehr MRSA-Stämme, *Pseudomonas aeruginosa* sowie andere gramnegative Stämme wie *Acinetobacter* Spezies, *Stenotrophomonas maltophilia* sowie weitere Enterobacteriaceae auf. Patienten mit einer HCAP erhielten darüber hinaus statistisch signifikant häufiger eine nicht sämtliche Keime erfassende antibiotische Anfangs-

therapie im Vergleich zu den übrigen Pneumoniepatienten (28,3% versus 3,0%). Auch die Todesrate innerhalb des Krankenhauses war mit 24,6% bei den HCAP-Patienten deutlich höher gegenüber der Kontrollgruppe mit 9,1%.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: In einem 1200-Betten-Krankenhaus in St. Louis, USA, war unter 639 Patienten mit einer mikrobiologisch gesicherten Pneumonie der Anteil der HCAP mit 67,4% außerordentlich hoch. Die Besonderheit der mikrobiologischen Ätiologie bei diesen Patienten sollte in der initialen antibiotischen Therapie unbedingt berücksichtigt werden, da nur eine wirksame Anfangsbehandlung die hohe Letalität der HCAP beeinflussen kann. Auch die Kostenträger sollten eine Differenzierung zwischen dieser und anderen Formen der ambulant erworbenen Pneumonie akzeptieren, da die antibiotische Behandlung sehr unterschiedlich ist und damit auch deutlich teurer ausfällt.**

MICEK, S.T. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2007;  
51: 3568 - 3573

### **Verhindern Antibiotika Komplikationen bei respiratorischen Infektionen?**

Der Einsatz von Antibiotika bei der Mehrzahl der Infektionen der oberen und unteren Atemwege ist umstritten. Klinische Empfehlungen wenden sich gegen den routinemäßigen Einsatz von Antibiotika bei Patienten mit Infektionen des oberen Respirationstraktes wie unspezifischen Halsentzündungen und bei der Otitis media. Richtlinien unterscheiden bei Lungeninfektionen zwischen der akuten Bronchitis, bei der keine Antibiotika empfohlen werden, und der Pneumonie, die mit Antibiotika behandelt werden sollte. In Großbritannien ist es mittels intensiver Aufklärung gelungen, den Verbrauch an Antibiotika vom Jahr 1994 bis zum Jahr 2000 um 45% zu senken. Allerdings erhielten im Jahre 2000 immer noch 67% der Patienten mit einem respiratorischen Infekt in den britischen Allgemeinpraxen Antibiotika, von denen über 90% auf Lungeninfektionen, 80% auf Ohrinfektionen, 60% auf Halsinfektionen und 47% auf Infektionen des oberen Respirationstraktes entfielen. In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden Daten aus 162 britischen Allgemeinpraxen vom Juli 1991 bis zum Juni 2001 analysiert, insgesamt handelte es sich um 3,6 Mio. Episoden von respiratorischen Infektionen. Die Autoren analysierten, ob schwerwiegende Komplikationen wie z.B. eine Mastoiditis bei der Behandlung der Otitis media, ein

Peritonsillarabszess bei der Behandlung einer Halsinfektion oder eine Pneumonie bei einer Infektion der tiefen Atemwege durch die Antibiotikatherapie verhindert werden konnten. Es wurde ein Zeitraum von einem Monat nach der akuten Erkrankung statistisch erfasst. Die Resultate zeigten, dass schwerwiegende Komplikationen nach einem Infekt der oberen Atemwege wie einer Halsentzündung oder einer Otitis media außerordentlich selten auftraten; die Zahl der zu behandelnden Patienten, um eine Komplikation zu verhindern, betrug über 4.000. Allerdings war das Risiko einer Pneumonie bei einem nicht behandelten Infekt der tiefen Atemwege deutlich höher und lag insbesondere bei älteren Patienten nur bei 39 (Lebensalter > 65 Jahre) und bei 96 bis 119 bei Patienten im jüngeren Lebensalter.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Infektionen der oberen Atemwege, unspezifische Halsinfektionen oder eine Otitis media benötigen keine antibiotische Therapie, um Komplikationen zu vermeiden. Bei Infektionen der tiefen Atemwege, insbesondere bei älteren Patienten, ist allerdings die Antibiotikatherapie in der Lage, pneumonische Komplikationen zu verhindern.**

PETERSEN, I. et al. Brit Med J 2007; online Oktober 2007

## Nebenwirkungen

### Weniger C. difficile-Infektionen unter Tigecyclin

Clostridium difficile-Infektionen (CDI) werden zunehmend in den USA, aber auch in Europa beobachtet, wobei neben einer häufig zu intensiven Antibiotikagabe auch andere Faktoren, wie z.B. mangelnde Hygiene eine ursächliche Rolle spielen dürften. Bei der Bewertung neuer Antibiotika ist daher auch deren potenzielle Fähigkeit von Bedeutung, ob diese eine Clostridium-Infektion auslösen können. Tigecyclin (TYGACIL) ist in vitro hochaktiv gegen C. difficile mit MHK-Werten zwischen 0,032 und 0,12 mg/l. Auch bei Analyse der epidemisch auftretenden C. difficile-Typen mit dem Ribotypus 027 werden keine höheren MHK-Werte als 0,06 mg/l gemessen. Demgegenüber liegen die Vergleichszahlen bei anderen Substanzen deutlich höher [Ampicillin (BINOTAL u.a.) 1 mg/l, Cefotaxim (CLAFORAN u.a.) > 64 mg/l, Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) 32 mg/l, Meropenem (MERONEM) 4 mg/l und Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC) 4 mg/l.] Die MHK<sub>90</sub>-Werte der hauptsächlichen Therapeutika bei der CDI, Metronidazol (CLONT u.a.) und Vancomycin (VAN-

COMYCIN u.a.), bewegen sich zwischen 1 und 2 mg/l. Die mediane fäkale Tigecyclin-Konzentration bei erwachsenen Probanden lag um 5,6 mg/kg am achten Tag einer Tigecyclin-Verabreichung und damit um ein Vielfaches oberhalb der MHK-Werte. Weiterhin wurde in einem Darmmodell gezeigt, dass alle bakteriellen sensiblen Keime, insbesondere Bifidobakterien und Bacteroides Spezies reduziert wurden, eine Vermehrung von C. difficile-Stämmen wurde jedoch nicht beobachtet. Dieses wurde in den schon erwähnten Untersuchungen mit freiwilligen Probanden unter einer Tigecyclin-Applikation ebenfalls bestätigt.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Trotz des breiten antibakteriellen Spektrums von Tigecyclin (TYGACIL) kommt es unter einer Therapie nicht zu einem vermehrten Risiko von Clostridium difficile-Infektionen. Dieses wurde auch in den bisherigen klinischen Studien bestätigt, in denen bei nur fünf Patienten zumeist nach Beendigung einer Tigecyclin-Therapie eine CDI auftrat, wobei allerdings alle Patienten vorangehend umfangreiche antibiotische Behandlungen erhalten hatten.**

WILCOX, M.H.  
Clin Microbiol Infect 2007; 13: 949 - 952

## 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), Dr. M. Kresken, Bonn, Fr. 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.

**Bestellschein** Als Abonnent erhalten Sie sechs Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von

- 36,- Euro
- 27,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- 66,- Euro für Mehrfachleser
- 48,- Euro für Sendungen ins Ausland

Vor- und Zuname \_\_\_\_\_

Anschrift \_\_\_\_\_

Datum und Unterschrift \_\_\_\_\_

Bitte senden Sie Ihre Bestellung an den Verlag ZCT, Eichenallee 36a, D-14050 Berlin, per Fax an 030-312 47 42 oder per E-Mail an redaktion@zct-berlin.de (schriftl. Widerruf ist innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!