

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Juli/August 2005 – 26. Jahrg.

## Übersicht

### Bakteriurie – Prävalenz und Therapie

Der Nachweis von Bakterien im Urin ist für Patienten oft beunruhigend und auch für den behandelnden Arzt ergeben sich aus dem Befund nicht selten Fragen hinsichtlich des Handlungsbedarfs. Wann kann das mikrobiologische Ergebnis ignoriert werden, wann muss antibiotisch behandelt werden? Seit Jahrzehnten werden diese Fragen in der medizinischen Literatur diskutiert, etliche Studien wurden durchgeführt, die zumindest in einigen Aspekten Antworten auf naheliegende Fragen liefern. Die „Amerikanische Infektiologische Gesellschaft (IDSA)“ hat unlängst die publizierte Literatur zusammenfassend bewertet und Richtlinien zur „Diagnose und Therapie der asymptomatischen Bakteriurie bei Erwachsenen“ veröffentlicht.<sup>1</sup>

### Mikrobiologie

Eine „asymptomatische Bakteriurie“ bei Frauen liegt vor, wenn in zwei aufeinander folgenden Urinproben mehr als  $10^5$  Bakterien pro Milliliter nachgewiesen werden. Die Angabe erfolgt als KBE (= Koloniebildende Einheiten) / ml. Zwei wichtige Voraussetzungen für diese mikrobiologische Diagnose sind ferner (a) eine adäquate Gewinnung des Urins, um die Risiken für eine Kontamination zu minimieren und (b) ein rascher Transport ins Untersuchungslabor. Bei Männern ist bereits eine entsprechend positive Urinprobe ausreichend. Im Katheterurin ist eine geringere Keimzahl von mindestens  $10^2$  KBE / ml als pathologisch zu bewerten.

Eine asymptomatische Bakteriurie ist häufig – die Prävalenz ist jedoch in Abhängigkeit vom Geschlecht, dem Lebensalter und bestimmten Grunderkrankungen sehr unterschiedlich. Bei gesunden Frauen nimmt die Prävalenz mit dem Lebensalter zu: sie beträgt etwa 1% bei Schülerinnen, bei gesunden Frauen mit 80 und mehr Lebensjahren liegt sie bei > 20%. Bei verheirateten Frauen vor der Menopause lag die Prävalenz bei 4,6%, bei gleich alten Frauen ohne sexuelle Aktivität jedoch nur bei 0,7%. Bei Männern nimmt die Häufigkeit einer Bakteriurie jenseits des 60. Lebensjahres deutlich zu, wahrscheinlich durch die zunehmend häufigere Ob-

struktion der Harnwege und Blasenentleerungsstörungen aufgrund einer Prostatahypertrophie. Bei 6 bis 15% der Männer mit mehr als 75 Jahren wurde eine Bakteriurie festgestellt.

Während bei Frauen mit Diabetes die Prävalenz höher ist als bei Frauen ohne diese Grunderkrankung, scheint ein Diabetes die Prävalenz bei Männern nicht zu erhöhen. Unabhängig vom Geschlecht weisen Patienten mit

## Inhalt

# 4/2005

### Übersicht

– Bakteriurie – Prävalenz und Therapie Seite 25–26

### Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (10)

– Enterococcus faecium Seite 27

### Neueinführung

– Truvada Seite 27–28

### Mittel der Wahl

– Therapie der Legionärspneumonie Seite 28

– Echinacea bei „Common Cold“? Seite 28

– Malaria-Therapie Seite 28–29

### Helicobacter-Infektionen

– Helicobacter pylori-Resistenzen beachten! Seite 29

### Clostridium difficile-Diarrhöen

– Was ist die optimale Therapie? Seite 29–30

– Antibiotika als Risikofaktoren Seite 30

### Resistenzen

– Acinetobacter-Infektionen im Irak Seite 30

– Resistenz bei Pseudomonas zunehmend Seite 30–31

– Erstmals Vancomycin-resistenter *S. aureus* Seite 31

### Nebenwirkungen

– Protease-Inhibitoren und QT-Intervall Seite 31

– Tenofovir und Nierenfunktion Seite 31–32

– Langer Antibiotikagebrauch – Risiko für Brustkrebs? Seite 32

### Letzte Meldung

– Antibakterielle Reinigungsmittel sinnvoll? Seite 32

Die Zeitschrift für Chemotherapie kann ab Januar 2006 nur noch im Abonnement bezogen werden. Falls Sie weiterhin Interesse am Bezug der ZCT haben, senden Sie uns bitte den Bestellschein auf der letzten Seite dieser Ausgabe. Vielen Dank für Ihr Interesse.

chronischen Erkrankungen, die zu Blasenentleerungsstörungen führen, sehr häufig eine Bakteriurie auf. Bei etwa jedem dritten Hämodialyse-Patienten muss mit einer Bakteriurie gerechnet werden. Noch höher ist die Prävalenz bei Bewohnern von Pflegeheimen. Die Mehrzahl dieser alten Patienten leidet an chronisch-neurologischen Erkrankungen und die klinische Beurteilung der Frage, ob eine asymptomatische Bakteriurie oder symptomatische Infektion vorliegt, kann schwierig sein. *Escherichia coli* wird bei Frauen mit Bakteriurie am häufigsten nachgewiesen. Die Stämme sind weniger virulent, als jene *E. coli*-Stämme, die bei Frauen mit Harnwegsinfektion vorkommen. Gleichfalls häufig werden andere Erreger, wie *Klebsiella pneumoniae*, Koagulase-negative Staphylokokken, Enterokokken, Streptokokken der Gruppe B und *Gardnerella vaginalis* isoliert. Bei Männern werden neben den gramnegativen Stäbchenbakterien häufig auch Enterokokken und Koagulase-negative Staphylokokken nachgewiesen. Bei Patienten mit urologischen oder anderen Grunderkrankungen kommt ein breiteres Spektrum von Bakterienspezies in Betracht (*P. mirabilis*, *Ps. aeruginosa*, *P. stuartii*, *M. morgani* etc.).

#### Häufigkeit der Bakteriurie

Gesunde Frauen (prämenopausal)	1,0–5,0%
Schwangere	1,9–9,5%
Frauen (postmenopausal, 50 bis 70 Jahre)	2,8–8,6%
Diabetiker	
Frauen	9,0–27%
Männer	0,7–11%
Ältere Personen (> 70 Jahre) <sup>a</sup>	
Frauen	10,8–16%
Männer	3,6–19%
Ältere Personen in Pflegeeinrichtungen	
Frauen	25–50%
Männer	15–40%
Patienten mit spinalen Verletzungen, intermittierender Kathetergebrauch	23–89%
Sphinkterotomie und Katheter	57%
Patienten mit Hämodialyse	28%
Patienten mit Dauerkatheter	
kurzfristig	9–23%
langfristig	100%

a = nicht in Pflegeeinrichtungen oder Krankenhäusern

#### Therapie nur bei bestimmten Patientengruppen

Bei vielen Patientengruppen mit asymptomatischer Bakteriurie ist eine Therapie nicht indiziert. Es ist daher auch nicht sinnvoll, ein mikrobiologisches Screening durchzuführen. Dies gilt für

- nicht-schwangere Frauen vor der Menopause
- Diabetikerinnen<sup>2</sup>
- ältere Personen
- Patienten mit Rückenmarkserkrankungen
- katheterisierte Patienten, solange der Katheter liegt.

Außerdem sollte beachtet werden, dass eine Pyurie bei asymptomatischer Bakteriurie keine Indikation für eine antibiotische Behandlung darstellt!

Eine Antibiotikatherapie kann bei Frauen mit asymptomatischer Bakteriurie erwogen werden, wenn die Bakteriurie 48 Stunden nach Entfernen eines Dauerkatheters persistiert. Eine Behandlung ist auch sinnvoll bei Schwangeren und bei urologischen Eingriffen.

#### Bakteriurie in der Schwangerschaft

Mehrere prospektive Studien haben gezeigt, dass durch konsequente Behandlung einer Bakteriurie in der Schwangerschaft das Risiko für eine Pyelonephritis deutlich reduziert werden kann. Das Risiko liegt bei 20 – 35% ohne Therapie und reduziert sich auf Werte von etwa 1% bei Behandlung der asymptomatischen Frauen. Dies wird auch in aktuellen Studien bestätigt.<sup>3</sup> Angesichts der Tatsache, dass eine Pyelonephritis in der Schwangerschaft eine Frühgeburt begünstigt, ist der Nutzen der Therapie für Mutter und Kind eindeutig belegt.

Bei Schwangeren ist eine kulturelle Untersuchung des Urins wenigstens einmal in der Frühschwangerschaft indiziert, beim Nachweis einer Bakteriurie sollte eine Behandlung durchgeführt werden. Anschließend wird ein weiteres regelmäßiges Screening empfohlen, um Rückfälle zu erkennen. Hinsichtlich der Frage, ob bei negativem Ergebnis der ersten Untersuchung der Urin wiederholt untersucht werden sollte, kann aufgrund der mangelnden Datenlage keine Empfehlung gegeben werden. Ebenso bestehen noch Unklarheiten hinsichtlich der optimalen Dauer der antibiotischen Therapie, derzeit wird eine Behandlung für drei bis sieben Tage empfohlen. Die Antibiotikaauswahl ist in der Schwangerschaft aufgrund möglicher toxikologischer Risiken für den Embryo bzw. Fetus bei einigen Substanzklassen limitiert.<sup>4</sup> Nicht empfohlen werden zum Beispiel Chinolone, als Mittel der Wahl gelten  $\beta$ -Laktamantibiotika. Allerdings ist angesichts der kontinuierlichen Resistenzentwicklung gegen Amoxicillin (AMOXYPEN u.a.) die Auswahl auch in der Klasse der  $\beta$ -Laktamantibiotika oftmals ein Problem. Oralcephalosporine, wie zum Beispiel Cefuroxim-Axetil (ELOBACT u.a.), gelten als geeignet, allerdings sind Daten zur Sicherheit auch für dieses seit langem eingesetzte Cephalosporin nicht ausreichend. In Polen wurde eine Studie an den Kindern von insgesamt 78 Frauen durchgeführt, die während der Schwangerschaft mit Cefuroxim-Axetil wegen einer Infektion behandelt wurden. Während einer 18-monatigen Beobachtungszeit wurden keine Hinweise auf eine mögliche pränatale Beeinflussung bei den Kindern gefunden, allerdings waren nur 13 Schwangere im ersten Trimenon behandelt worden.<sup>5</sup>

#### Bakteriurie bei urologischen Eingriffen

Wenn bei Patienten mit asymptomatischer Bakteriurie ein traumatisierender urologischer Eingriff vorgenommen wird, besteht ein

hohes Risiko für eine Bakteriämie und Sepsis. Bei einer transurethralen Prostataresektion trat eine Bakteriämie bei bis zu 60% und eine Sepsis bei 6 bis 10% der Männer mit präoperativer Bakteriurie auf. Retrospektiv und prospektiv angelegte Studien zeigten, dass eine antibiotische Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie geeignet ist, derartige Komplikationen zu vermeiden. Die Datenlage bei anderen urologischen Maßnahmen ist schlechter, allerdings sollte mit einer Risikoerhöhung gerechnet werden, wenn die Maßnahme mit Blutungen verbunden ist.

Vor einer transurethralen Resektion der Prostata wird eine bakteriologische Untersuchung des Urins empfohlen, da aufgrund des mikrobiologischen Resultates die Auswahl des Antibiotikums gezielt erfolgen kann. Die Antibiotikagabe sollte nach dem Eingriff nicht fortgesetzt werden, falls nicht ein Dauerkatheter liegt.

Bei Patienten nach Transplantation einer Niere oder eines anderen Organs kann aufgrund der aktuellen Datenlage keine Empfehlung ausgesprochen werden, ob ein Screening durchgeführt werden soll und eine eventuelle Behandlung angezeigt ist.

**ZUSAMMENFASSUNG: Die Diagnose „asymptomatische Bakteriurie“ sollte auf der mikrobiologisch-kulturellen Untersuchung des Urins basieren. Pyurie bei asymptomatischer Bakteriurie ist keine Indikation für eine antibiotische Behandlung. Bei Schwangeren sollte eine kulturelle Untersuchung des Urins wenigstens einmal in der Frühschwangerschaft erfolgen. Beim Nachweis einer Bakteriurie wird eine antibiotische Behandlung für drei bis sieben Tage durchgeführt. Hinsichtlich der bestgeeigneten Antibiotika für diese Indikation liegen keine ausreichenden Studien vor. Auch vor einer transurethralen Resektion der Prostata oder anderen urologischen Eingriffen wird eine bakteriologische Untersuchung des Urins empfohlen. Eine Antibiotikagabe kurz vor der Operation ist angezeigt. Eine mikrobiologische Untersuchung sowie Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie werden für die folgenden Personengruppen nicht empfohlen:**

- nicht-schwangere Frauen vor der Menopause
- Diabetikerinnen
- ältere Personen, die in eigenem Haushalt leben
- alte Personen in Pflegeheimen etc.
- Patienten mit Rückenmarkserkrankungen
- katheterisierte Patienten, solange der Katheter liegt.

1. NICOLLE, L. E. et al. Clin Infect Dis 2005; 40: 643–654
2. HARDING, G.K. et al. N Engl J Med 2002; 347: 1576–1583
3. HILL, J.B. et al. Obstet Gynecol 2005; 105: 18–23
4. VAZQUEZ, J.C. und VILLAR, J. Cochr Data Syst Rev 2003; Issue 4, D002256
5. MANKA, W. et al. Drug Saf 2000; 22: 83–88

## Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (10)

### Enterococcus faecium

**Morphologie und Kultur:** *Enterococcus faecium* ist koloniemorphologisch nahe mit *Enterococcus faecalis* verwandt. Alle Enterokokken haben das Gruppenantigen D, dabei handelt es sich um eine in der Zellwand lokalisierte Glycerophosphat-Teichonsäure. *E. faecium* wächst auf Schafblut-Agar mit einer deutlichen Vergrünung ( $\alpha$ -Hämolys), während *E. faecalis* meist nicht hämolysierend ist.

**Pathogenese und Krankheitsbilder:** Das Hauptreservoir ist der Gastrointestinaltrakt von Mensch und Tier. *E. faecium* besitzt offenbar eine geringere Pathogenität als *E. faecalis*. Die für *E. faecalis* beschriebenen Virulenzfaktoren konnten bei *E. faecium* nur teilweise nachgewiesen werden. Infektionen durch *E. faecium* betreffen vor allem Patienten mit Abwehrschwäche (Hämatologie, Onkologie, Transplantationschirurgie, Nephrologie). Sie treten insbesondere bei Patienten mit längerem Krankenhausaufenthalt und/oder unter einer *E. faecium*-selektierenden Antibiotikatherapie auf. In den letzten Jahren hat der Anteil von *E. faecium* an allen Enterokokken-Infektionen deutlich zugenommen. Hauptursache für diese Beobachtung dürfte sein, dass *E. faecium* häufiger gegen Antibiotika resistent ist als *E. faecalis*.

**Diagnostik:** Die Differenzierung zwischen *E. faecium* und *E. faecalis* erfolgt auf der Basis von biochemischen Merkmalen wie der Spaltung verschiedener Zucker. Die Bestimmung der Antibiotikaempfindlichkeit ist von großer Bedeutung. Im Gegensatz zu *E. faecalis* hat bei *E. faecium* die Resistenz gegen Ampicillin (BINOTAL u.a.) in den letzten Jahren erheblich zugenommen. Bei dem Resistenzmechanismus handelt es sich um Veränderungen in den Penicillin-Bindeproteinen, den Zielstrukturen für  $\beta$ -Laktamantibiotika. Die Resistenz gegen Glykopeptide hat sich ebenfalls ausgebreitet.

**Therapie:** Aufgrund der natürlichen und erworbenen Resistenz stehen zur Behandlung von *E. faecium*-Infektionen nur wenige Antibiotika zur Verfügung. Die bei *E. faecalis*-Infektionen bewährte Kombination aus Ampicillin und einem Aminoglykosid [Gentamicin (REFOBACIN u.a.), Streptomycin (STREPTOFATOL u.a.)] kommt in den meisten Fällen nicht in Betracht. Bei Vorliegen einer Ampicillin-Resistenz und/oder Hochresistenz gegen Aminoglykoside (MHK von Gentamicin und Streptomycin > 500 mg/l bzw. > 1.000 mg/l) versagt die ansonsten bewährte synergistische Wirkung der Kombination. Carbapeneme sowie Fluorchinolone sind zumeist ebenfalls nicht ausreichend wirksam.

Bei schweren Infektionen wie der Endokarditis wird ein Glykopeptid [Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u.a.), Teicoplanin (TARGOCID)] in Kombination mit Gentamicin oder Streptomycin empfohlen. Allerdings stellt die Resistenz gegen Glykopeptide inzwischen auch in Deutschland ein Problem dar.

Alternativen bei Resistenz gegenüber beiden Glykopeptiden sind Linezolid (ZYVOXID) und Quinupristin/Dalfopristin (SYNERCID), wobei letzteres nur gegen *E. faecium* wirksam ist. Eine Reihe von Stämmen ist auch noch empfindlich gegenüber Cotrimoxazol (EUSAPRIM u.a.) und Rifampicin (RIFA u.a.). Rifampicin darf nur in der Kombination mit anderen Antibiotika angewendet werden. Cotrimoxazol erwies sich bei der Behandlung der experimentellen Endokarditis als unwirksam. Die Einführung von Daptomycin, das in vitro eine konzentrationsabhängige bakterizide Wirkung aufweist und in den USA bereits erhältlich ist, wird in Europa im kommenden Jahr erwartet.

## Neueinführung

### Truvada – ein neues Kombinationspräparat zur antiretroviralen Therapie

Etwa 20 Jahre nach der Entwicklung von Zidovudin (RETROVIR) als erstem Nukleosid-analogon zur Therapie der HIV-Infektion stehen heute zahlreiche Virustatika aus mehreren Wirkstoffklassen zur Verfügung. Einen Überblick über die derzeit verfügbaren Virustatika mit HIV-Wirksamkeit geben die Tabellen auf unserer Seite im Internet unter [www.zct-berlin.de/Tabellen](http://www.zct-berlin.de/Tabellen). Bisher ist kein Wirkstoff gefunden worden, der den Erreger völlig beseitigen könnte oder der zur Monotherapie geeignet wäre. Gegen alle antiretroviral wirksamen Substanzen entwickelt das HIV-Virus rasch Resistenz, wenn sie allein gegeben werden; eine lebenslange Einnahme einer Arzneimittelkombination ist daher zwingend notwendig, um die Infektion soweit zu unterdrücken, dass eine dauerhafte klinische Besserung eintritt. Die Fortschritte auf dem Gebiet der spezifischen Therapie der HIV-Infektion beschränken sich daher auf die Optimierung der bekannten therapeutischen Möglichkeiten im Sinne einer besseren Wirksamkeit und Verträglichkeit, sowie die Entwicklung von günstigeren Einnahmebedingungen. Unter diesen Aspekten sind in den vergangenen Jahren vermehrt Arzneistoffe zur einmal täglichen Verabreichung und fixe Kombinationspräparate entwickelt worden.

Tenofovir Disoproxilfumarat (VIREAD) und Emtricitabin (EMTRIVA) wurden in den Jah-

ren 2002 und 2003 zugelassen. Eine ausführliche Beschreibung der Eigenschaften dieser Wirkstoffe erfolgte in der Zeitschrift für Chemotherapie bereits früher (s. ZCT Heft 3, 2002 und Heft 1, 2004 oder [www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen](http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen)). Die Fixkombination aus Tenofovir und Emtricitabin ist in Deutschland und anderen europäischen Ländern seit Februar 2005 unter dem Namen TRUVADA verfügbar.<sup>1,2</sup> Eine Filmtablette enthält 300 mg Tenofovir Disoproxilfumarat und 200 mg Emtricitabin pro Tablette, beides Hemmstoffe der reversen Transkriptase (NRTI). Das Präparat ist für die Behandlung von HIV-1 infizierten Erwachsenen in Kombination mit anderen antiretroviral wirksamen Substanzen zugelassen. In den USA wurde TRUVADA bereits einige Monate zuvor eingeführt. Das U.S. Department of Health and Human Services (DHHS) empfiehlt in seinen Richtlinien zum Einsatz von antiretroviralen Substanzen die beiden Wirkstoffe des Präparates für erwachsene HIV-Infizierte in der Initialtherapie als Basis einer Kombination mit einem Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI), wie zum Beispiel Efavirenz (SUSTIVA).<sup>3</sup> Als vorteilhaft muss dabei angesehen werden, dass das neue Kombinationspräparat nur einmal pro Tag eingenommen werden muss. Dies kann wesentlich zu einer besseren Compliance der Patienten beitragen und damit den Therapieerfolg steigern.

### Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit

Vorläufige Daten einer 48-Wochen-Studie (GS-934) wurden auf der ICAAC 2004 und

ICAR 2005 vorgestellt.<sup>4,5</sup> In dieser großen Multizenterstudie wurden an mehr als 500 therapie-naiven Patienten die Kombinationen aus Tenofovir und Emtricitabin (TRUVADA) mit der Kombination Zidovudin plus Lamivudin (COMBIVIR) offen gegeneinander getestet (alle Patienten erhielten außerdem Efavirenz). In der 48-Wochen-Auswertung zeigte sich ein höherer Anteil von Patienten im „Truvada-Arm“ mit weniger als 50 Kopien/ml (77% versus 68%, p=0,03). COMBIVIR erwies sich als das Präparat mit schlechterer Verträglichkeit: unter dieser Kombination gab es 9% Therapieabbrüche, verglichen mit 4% bei den Patienten, die mit TRUVADA behandelt worden waren. Die häufigsten Abbruchgründe waren Anämie, Übelkeit und andere gastrointestinale Nebenwirkungen. Virologisches Versagen und Resistenz-Mutationen kamen in beiden Armen etwa gleich häufig vor.

In einer weiteren Studie wurde die Wirksamkeit der TRUVADA-Kombination bei Gabe zusammen mit dem „geboosterten“ Protease-Inhibitor Lopinavir (KALETRA) bei nicht vorbehandelten Patienten mit relativ weit fortgeschrittenem Immundefekt überprüft. Etwa 40% der Patienten hatten zu Therapiebeginn CD4-Zellen < 200 / $\mu$ l. Nach 48 Wochen lagen die HIV-RNA-Werte bei 70% der Patienten, die einmal täglich die Kombination erhalten hatten, unterhalb von 50 Kopien/ml.<sup>2</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG: TRUVADA ist ein neues Kombinationspräparat mit den beiden antiretroviralen Wirkstoffen Emtri-**

**citabin (EMTRIVA) und Tenofovir (VI-READ), die bereits seit einiger Zeit als Monopräparate im Handel sind. Die Möglichkeit der einmal täglichen, gleichzeitigen Einnahme von zwei Wirkstoffen in einer Tablette verbessert die Zuverlässigkeit der Einnahme und kann daher als Fortschritt angesehen werden. Klinische Daten bestätigen die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit der beiden Wirkstoffe in Kombination mit Efavirenz (SUSTIVA) oder Lopinavir (KALETRA).**

#### Hinweis:

Dieser Artikel und mehr als 130 weitere, ausführliche Beschreibungen von Arzneimitteln zur antiinfektiösen Therapie stehen auf unserer Internetseite [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) unter der Rubrik „Neueinführungen / Kurzbeschreibungen“ zur Verfügung. Dort werden auch die im Artikel zitierten Arbeiten aufgeführt.

## Mittel der Wahl

### Therapie der Legionärskrankheit: Makrolide oder Fluorchinolone?

Pneumonien durch *Legionella pneumophila* stellen in manchen Ländern, wie z.B. Spanien, einen bedeutsamen Anteil an ambulant erworbenen Pneumonien dar. Aus Spanien sind kürzlich zwei Publikationen erschienen, die sich mit der optimalen antibiotischen Therapie dieser Pneumonien beschäftigen. In der ersten Studie aus Barcelona wurden in den Jahren 1995 bis 2003 134 *Legionella pneumophila*-Pneumonien hinsichtlich des Verlaufes der antibiotischen Behandlung, der Letalität, der Komplikationen und anderer Faktoren analysiert.<sup>1</sup> Insgesamt sieben von 139 Patienten (5%) verstarben innerhalb von 30 Tagen nach der Krankenhauseinweisung. Bei 120 Patienten wurde eine korrekte initiale empirische Therapie eingeleitet; 80 Patienten erhielten Makrolid-Antibiotika und 40 Patienten Levofloxacin (TAVANIC). Bei einem Vergleich der beiden Antibiotika-Therapieformen fand sich unter Levofloxacin eine schnellere Entfieberung (2,0 versus 4,5 Tagen) und auch eine schnellere klinische Stabilisierung (3 versus 5 Tage). Keine signifikanten Unterschiede wurden bezüglich der Inzidenz der Komplikationen (25% in beiden Gruppen) und auch der Häufigkeit eines tödlichen Verlaufs (2,5% versus 5%) registriert. Die mediane Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug acht Tage bei den Patienten mit einer Levofloxacin-Therapie und zehn Tage bei der Behandlung mit Makroliden, was statistisch signifikant war.

Die zweite Studie befasste sich mit einem großen Ausbruch an Pneumonien in Murcia (Spanien), in dem mehr als 400 Erkrankungen als Legionellen-Infektionen gesichert werden konnten.<sup>2</sup> 292 Patienten wurden in

einer prospektiven, nicht randomisierten Studie in einem Krankenhaus in Murcia behandelt und bezüglich zahlreicher Parameter u.a. auch der Wirksamkeit von Makroliden versus Levofloxacin analysiert. Darüber hinaus erhielten 45 Patienten auch Rifampicin (RIFA u.a.) in Kombination mit Levofloxacin. In dieser bisher größten beschriebenen Legionellen-Epidemie verstarben von den 292 Patienten nur zwei Patienten. Unterschiede bezüglich der Behandlung und anderer Parameter bei leichten bis mittelschweren Pneumonien konnten nicht beobachtet werden. Bei Patienten mit schwerer Pneumonie erwies sich Levofloxacin als den Makroliden überlegen; es traten unter Levofloxacin weniger Komplikationen auf (3,4% versus 27,2%) und auch die Krankenhausaufenthaltsdauer war mit 5,5 versus 11,3 Tagen signifikant kürzer. Die Gabe von Rifampicin zu dem Levofloxacin bei schweren Pneumonien erbrachte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Insgesamt erwies sich in diesen beiden Studien Levofloxacin (TAVANIC) als sehr wirksame Substanz, insbesondere in der Behandlung von schweren Legionellen-Pneumonien. Bei milden und mittelschweren Infektionen waren allerdings die Ergebnisse mit Makrolidantibiotika durchaus vergleichbar. Eine Kombination von Levofloxacin mit Rifampicin (RIFA u.a.) erbrachte keine zusätzlichen klinischen Vorteile.**

1. MYKIETIUK, A. et al.  
Clin Infect Dis 2005; 40: 794-799
2. BLAZQUEZ GARRIDO, R.M. et al.  
Clin Infect Dis 2005; 40: 800-806

### Behandlung des „Common Cold“ mit Echinacea wirksam?

Pflanzliche Arzneimittel sind zunehmend populär und werden von Laienkreisen häufig gegenüber Standardmedikamenten bevorzugt. Amerikanische Indianer sollen die ersten Menschen gewesen sein, die Echinacea, eine Pflanze aus Zentral- und Südwestamerika, für verschiedene Indikationen wie Husten, Halsschmerzen und Tonsillitis eingesetzt haben. Neun unterschiedliche Spezies von Echinacea existieren, jedoch werden nur drei davon, nämlich *Echinacea purpurea*, *Echinacea pallida* und *Echinacea angustifolia* vermehrt zur Behandlung von Erkältungskrankheiten („common cold“) eingesetzt. Von den Wurzeln, dem Samen, den Blüten und den Blättern dieser Pflanze existieren unterschiedliche Präparationen. In den USA werden insgesamt für Echinacea-Präparate mehr als 300 Mio. Dollar jährlich ausgegeben. In der Literatur gibt es 322 Publikationen, die sich mit der Wirkung von Echinacea und Erkältungskrankheiten auseinander setzen. Darunter finden sich auch neun Placebo-kontrollierte klinische Studien. Diese neun Studien wurden auf der Basis von 11 Qualitätsparametern analysiert, wie z.B. doppelter Verblindung, randomisierter Zuordnung,

Kontrolle der Compliance usw. Letztlich erfüllten nur zwei der neun Placebo-kontrollierten Studien sämtliche Qualitätskriterien. Die Ergebnisse dieser beiden Studien waren negativ. Von den nicht optimalen übrigen sieben Studien kamen sechs zu einem positiven Ergebnis und eine Studie war ebenfalls negativ.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Metaanalyse kommt zu dem Ergebnis, dass ein positiver Effekt von Echinacea-Präparaten in der Behandlung von Erkältungskrankheiten („common cold“) nicht gesichert erscheint. Es fehlen darüber hinaus auch experimentelle positive Resultate bezüglich der Wirkungsweise von Echinacea-Präparaten auf das Immunsystem.**

CARUSO, T.J. et al.  
Clin Infect Dis 2005; 40: 807-810

### Malaria-Therapie: Azithromycin plus Chloroquin erfolgreich

Die Ausbreitung von Chloroquin (RESOCHIN)-resistenten *Plasmodium falciparum*-Stämmen hat erhebliche Auswirkungen auf das Gesundheitssystem in Ländern, wo dieser Parasit endemisch vorkommt und in der Malariatherapie berücksichtigt werden muss. Mehrere unterschiedliche Behandlungsverfahren stehen zur Verfügung, haben jedoch auch deutliche Einschränkungen. Pyrimethamin (DARAPRIM) ist zwar sehr preiswert, aber die Resistenzentwicklung in vielen Regionen verbreitet. Artemisinin-Derivate sind sehr wirksam, müssen aber zur Verhinderung von Rückfällen in Kombination mit anderen Substanzen verabreicht werden, darüber hinaus gibt es Probleme bezüglich der Verträglichkeit dieser Substanzen. Chinin ist ebenfalls sehr preiswert und breit verfügbar, jedoch muss die Substanz über sieben Tage verabreicht werden, verursacht nicht unerhebliche Nebenwirkungen und auch die Resistenz in der Monotherapie ist beträchtlich. Gegenwärtig werden vorwiegend Kombinationsbehandlungsformen empfohlen, um die Resistenzentwicklung zu verzögern und auch möglicherweise den Nutzen älterer Substanzen wieder herzustellen; Beispiele hierfür sind die Kombination von Chinin mit Tetracyklinen, Atovaquon mit Proguanil (MALARONE), Proguanil mit Dapson und Artemisinin in Kombination mit zahlreichen anderen Antimalaria-wirksamen Substanzen. Azithromycin (ZITHROMAX) verfügt über eine gute in vitro- und in vivo-Wirksamkeit gegen *P. falciparum*. In einer prospektiven Studie in Indien wurden zunächst 15 Patienten mit Fieber und einem positiven Schnelltest für *Falciparum*-Malaria mit 1 g Azithromycin täglich für drei Tage behandelt, bei der Nachkontrolle nach 28 Tagen waren fünf (33%) der 15 Patienten fieberfrei. In der Vergleichsgruppe wurden 15 Patienten mit ebenfalls gesicherter *Falciparum*-Malaria mit 600 mg Chloroquin Base täglich über zwei Tage und dann mit 300 mg Chloroquin Base am Tag drei behandelt. Vier (27%) der Chloroquin-behandelten Pa-

tienten blieben am Tag 28 fieberfrei. In der Nachfolgestudie erhielten 67 erkrankte Patienten eine Kombination aus Azithromycin und Chloroquin in der gleichen, wie oben dargestellten Dosierung. Bei 61 Patienten (97 %) waren am Tag sieben das Fieber und die Parasiten nicht mehr nachweisbar und nach vier Wochen fand sich kein klinisches oder parasitologisches Rezidiv.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Monotherapie mit Azithromycin (ZITHROMAX) sollte ebenso wie die alleinige Therapie mit Chloroquin (RESOCHIN) nicht zur Behandlung der Falciparum-Malaria eingesetzt werden. Eine Kombination aus beiden Substanzen über drei Tage wurde in dieser Studie in Indien als hochwirksam nachgewiesen; größere umfangreichere Studien müssen allerdings den Stellenwert dieser Kombination noch weiterhin bestätigen.

DUNNE, M.W. et al.

J Infect Dis 2005; 191: 1582-1588

## Helicobacter-Infektionen

### Helicobacter pylori-Infektionen – Resistenzen beachten

Infektionen mit *Helicobacter pylori* werden in der Regel in der frühen Kindheit erworben, persistieren lebenslang und gehen mit chronischen, meist Antrum-betonten Magenschleimhautentzündungen einher. Aktuell sind in Deutschland etwa 20 bis 30 Millionen Menschen mit *H. pylori* infiziert, wobei bei etwa vier bis sechs Millionen der Infizierten im Verlauf der Infektion mit Komplikationen wie einer Ulkuskrankheit (< 20%), einem Magenkarzinom (< 1%) oder dem sehr seltenen MALT-Lymphom zu rechnen ist. Da sowohl *H. pylori*-assoziierte peptische Ulcera als auch ein Teil der MALT-Lymphome im Frühstadium durch die Beseitigung des Bakteriums geheilt werden, empfiehlt der Maastricht-Konsensus aus dem Jahr 2000 für diese Erkrankung eine antibakterielle Eradikationstherapie. Diese oral durchführbare Behandlung beruht auf der Einnahme einer Kombination verschiedener Antibiotika mit einem Protonenpumpen-Inhibitor (PPI), mit Wismutsalz oder mit beiden. Durch die *H. pylori*-Eradikationstherapie wurde der Durchbruch bei der Behandlung chronischer gastroduodenaler Ulkusleiden erreicht, wodurch eine praktisch rezidivfreie Heilung gelingt. Die Erstbehandlung einer *H. pylori*-Infektion sollte, wenn indiziert, durch eine dem Maastricht-Konsensus 2000 entsprechende Dreifachtherapie erfolgen, wobei zwei Antibiotika mit einem PPI gegeben werden. Bei der sogenannten „Französischen Variante“ der Triple-Therapie werden PPI mit zweimal 500 mg Clarithromycin (BIAXIN u.a.) und zweimal 1000 mg Amoxicillin (AMOXIPEN u.a.)

kombiniert, bei der „Italienischen Variante“ werden PPI zusammen mit zweimal 250 mg Clarithromycin und zweimal 400 mg Metronidazol (CLONT) verabreicht. Mit diesen Therapieschemata wurden in verschiedenen Studien Eradikationsraten von 72-96% erzielt; dies bedeutet allerdings, dass mit der aktuell am häufigsten empfohlenen Therapie in mehr als 10% der Fälle die Infektion nicht ausheilt.

Vom Nationalen Referenzzentrum für *Helicobacter pylori* am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Freiburg wurden kürzlich die Ergebnisse von Resistenz-Untersuchungen mitgeteilt, die einerseits auf Analysen von Routine-Isolaten beruhten und andererseits auf einer kontrollierten klinisch epidemiologischen Studie (ResiNet-Studie). In der kontrollierten Studie wurden 506 Patienten endoskopiert und standardisierte Untersuchungsmethoden in den beteiligten Studienzentren vorgenommen. Die Daten aus Routine-Untersuchungen bei insgesamt 1.103 Patienten ergaben beträchtliche Unterschiede gegenüber den Studienergebnissen. So betrug die Häufigkeit der Metronidazol-Resistenz in der Routine 68,9%, hingegen in der kontrollierten Studie nur 34,5%, die entsprechenden Daten für Clarithromycin betragen 56,4% versus 15,5%, für Ciprofloxacin wurden nur 12% in der Routine und 14,5% in der ResiNet-Studie angegeben. Bemerkenswert war auch, dass eine kombinierte Resistenz gegenüber Metronidazol und Clarithromycin in nur 10,9% in der ResiNet-Studie gefunden wurde, hingegen in 38,9% bei den Routine-Untersuchungen. Es zeigte sich, dass insbesondere wiederholte Vorbehandlungen mit einer deutlichen und statistisch signifikanten Resistenzzunahme gegenüber Metronidazol (84,2% versus 26,8%), Clarithromycin (81,6% versus 5,5%) und vor allem mit einer kombinierten Resistenz gegenüber beiden Antibiotika (73,7% versus 2,5%) einhergingen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Patienten ohne Vorbehandlung können mit den üblichen Triple-Therapie-Empfehlungen behandelt werden. Die ausschließlich empirische antimikrobielle Therapie begünstigt die Zunahme von Metronidazol (CLONT u.a.), Clarithromycin (BIAXIN u.a.) und vor allem doppelresistenten Isolaten. Bei bereits einmalig erfolglos vorbehandelten Patienten sollte ein kultureller Nachweis von *H. pylori* mit anschließender Resistenzbestimmung angestrebt werden.

RKI, Epidemiologisches Bulletin 2005; 24: 203-206

### Clarithromycin-Resistenz bedeutsam für *Helicobacter pylori*-Therapie

In einer prospektiven Studie aus Korea wurden 114 Patienten mit Oberbauchsymptomen endoskopiert und 64 Duodenal-ULzerationen sowie 50 Magengeschwüre gesichert. Sämtliche Patienten hatten einen positiven *H. pylori*-

ri-Nachweis. Eine Clarithromycin-Resistenz gegenüber *H. pylori*-Isolaten (MHK > 1,0 µg/ml) wurde bei 23 der 114 Patienten (20,2%) vor und nach der Behandlung gefunden. Alle Patienten erhielten eine Dreifachtherapie, die bestehend aus zweimal 20 mg Omeprazol (ANTRA u.a.) zusammen mit zweimal 1 g Amoxicillin (AMOXIHEXAL) und zweimal 500 mg Clarithromycin (BIAXIN HP u.a.) täglich über zehn Tage verabreicht wurde. Sechs Wochen nach der Behandlung wurden alle Patienten nochmals endoskopiert und Biopsien entnommen zu histologischen, bakteriologischen, biochemischen und molekularen Untersuchungen. Alle 23 Patienten mit Clarithromycin-resistenten Stämmen zeigten einen klinischen Misserfolg der eingeleiteten Behandlung. Bei 20 der 23 Clarithromycin-resistenten Isolate konnte eine typische Mutation (A2142G) nachgewiesen werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die erhobenen Daten deuten darauf hin, dass Clarithromycin- (BIAXIN HP u.a.) Resistenz von *H. pylori* bei einer üblichen Triple-Therapie zum Misserfolg führt. Eine Resistenzbestimmung vor Einleitung der typischen antibiotischen Therapie sollte zumindest bei vorbehandelten Patienten vorgenommen werden.

LEE, J.H. et al.

Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1600-1603

## Clostridium difficile-Diarrhöen

### Therapie der *Clostridium difficile*-assoziierten Diarrhö

*Clostridium difficile* wurde vor etwa 25 Jahren als Erreger der „pseudomembranösen Kolitis“ identifiziert. Seitdem haben sich die Empfehlungen zur Therapie der *C. difficile*-assoziierten Diarrhö (CDAD) mehrfach gewandelt. Während zunächst oral verabreichtes Vancomycin (VANCOMYCIN ENTEROCAPS u.a.) als einziges Mittel der Wahl galt, wurden die Empfehlungen vor dem Hintergrund der relativ hohen Behandlungskosten und der Zunahme von Vancomycin-resistenten Erregern auf Metronidazol (CLONT u.a.) erweitert.

Grundlage war eine prospektive vergleichende Therapiestudie aus dem Jahr 1996, in der mit beiden Antiinfektiva klinische Heilungsraten von 94% und identische Rückfallraten von 16% erreicht wurden.<sup>1</sup> Es galt seitdem die Empfehlung, dass Vancomycin nur bei jenen Patienten zum Einsatz kommen sollte, bei denen Metronidazol unwirksam war oder bei denen das Medikament aus Verträglichkeitsgründen nicht gegeben werden konnte.

Neue Studien aus Kanada und den USA weisen jetzt darauf hin, dass die Therapie mit

Metronidazol möglicherweise nicht mehr die erforderliche Zuverlässigkeit besitzt. In Texas wurde eine prospektive Beobachtungsstudie bei 207 Metronidazol-behandelten Patienten durchgeführt. Nur jeder zweite Patient wurde durch die initiale Behandlung geheilt. Bei 22% der Patienten persistierte die Erkrankung für 10 Tage oder länger trotz Therapie; 28% sprachen zwar initial an, hatten aber einen Rückfall innerhalb von 90 Tagen. Die Gesamtsterblichkeit betrug 27%.<sup>2</sup>

Ähnlich bedenklich sind die Ergebnisse aus Kanada. In einer Universitätsklinik in Quebec wurde im Jahre 2002 ein Anstieg der Rückfallquote bei Metronidazol-behandelten Patienten mit *C. difficile*-assoziiierter Diarrhö beobachtet. Eine Analyse zeigte, dass in den Jahren 1991 bis 2002 bei etwa 10% der 688 Patienten die Metronidazol-Therapie auf Vancomycin umgestellt bzw. mit dem Glykopeptid ergänzt werden musste, da keine Besserung eintrat. Dieser Wert war innerhalb des Zeitraums weitgehend konstant. In den Jahren 2003/2004 musste jedoch bei mehr als doppelt so vielen Patienten (25,7%) die Therapie von Metronidazol auf Vancomycin umgestellt werden.<sup>3</sup> Die Autoren weisen darauf hin, dass die Konzentrationen von Metronidazol im Stuhl der Patienten um Größenordnungen niedriger sind als die von oral verabreichtem Vancomycin (< 10 µg/g im Vergleich zu > 1000 µg/g). Bei einer nachlassenden Empfindlichkeit des Erregers wird bei Metronidazol eher mit Therapieversagen zu rechnen sein, als bei einer Behandlung mit Vancomycin. Entsprechende mikrobiologische Daten werden aber in der Arbeit nicht veröffentlicht.

Die Studien legen eine bessere Wirksamkeit von Vancomycin im Vergleich zu Metronidazol nahe, doch sollten die Limitierungen im Studiendesign beachtet werden. Sicherlich besteht ein Bedarf für aktuelle, prospektive klinische Studien zur Frage der optimalen Therapie dieser lebensbedrohlichen Infektion. Bis bessere klinische Daten vorliegen, sollten die Patienten vor allem bei Beginn der Behandlung sorgfältig beobachtet werden. Innerhalb von ein bis zwei Tagen kann eine Besserung erwartet werden, nach drei bis vier Tagen sollte die Diarrhö weitgehend beseitigt sein. Ein Anstieg der Leukozyten auf Werte von > 20.000/µl Blut ist ein Zeichen für eine schwere Form der Erkrankung und sollte Anlass für die Gabe von Vancomycin sein.<sup>4</sup>

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Vancomycin (VANCOMYCIN ENTEROCAPS u.a.) und Metronidazol (CLONT u.a.) werden zur Therapie der *C. difficile*-assoziierten Diarrhö angewandt. Aus Nordamerika kommen vermehrt Hinweise auf eine nachlassende klinische Wirksamkeit des Metronidazols. Bis bessere Daten vorliegen, sollte jeder Patient mit dieser lebensbedrohlichen Infektion sorgfältig beobachtet werden und bei fehlendem Ansprechen der Metronidazol-Therapie kurzfristig auf Vancomycin umgestellt werden.**

1. WENISCH, C. et al.  
Clin Inf Dis 1996; 22: 813-818
2. MUSER, D.M. et al.  
Clin Infect Dis 2005; 40: 1586-1590
3. PÉPIN, J. et al.  
Clin Infect Dis 2005; 40: 1591-1597
4. GERDING, D.N. et al.  
Clin Infect Dis 2005; 40: 1598-1600

### Clostridium difficile-Infektionen und Fluorchinolone

*Clostridium difficile* ist ein häufiger Erreger von Hospital-erworbenen Diarrhöen. In der Vergangenheit wurden epidemische Ausbrüche besonders mit dem Einsatz von bestimmten Antibiotika wie Cephalosporinen, Clindamycin (SOBELIN u.a.) oder Aminopenicillinen in Verbindung gebracht. In einem großen Universitätskrankenhaus in Pittsburgh wurde eine deutliche Steigerung der Inzidenz der nosokomialen *C. difficile*-Infektionen beobachtet mit 2,7 Erkrankungen pro 1.000 Entlassungen im Jahr 1999 auf 6,8 Infektionen pro 1.000 Entlassungen in den Jahren 2000 bis 2001. Daraufhin wurde eine retrospektive Fallkontrollstudie durchgeführt, um Risikofaktoren zu analysieren. Insgesamt wurden 203 Patienten mit einer *C. difficile*-Infektion in den Jahren 2000 bis 2001 erfasst, bei denen nach mindestens 72-stündigem Krankenhausaufenthalt *C. difficile*-Toxin nachgewiesen wurde; diesen infizierten Patienten wurden 203 Kontrollen gegenübergestellt mit vergleichbaren Krankheitsdaten und Dauer des Krankenhausaufenthalts. Als unabhängige Risikofaktoren erwiesen sich ein höheres Lebensalter, ein Diabetes mellitus, eine Organtransplantation sowie unter den Medikamenten der Gebrauch von Protonenpumpenhemmern, Antihistaminika, Clindamycin, Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) oder Levofloxacin (TAVANIC). Bei der Analyse der Antibiotikaverschreibungen in dem betroffenen Krankenhaus war auffällig, dass neun Monate vor dem Ausbruch in den Jahren 2000 bis 2001 ein vermehrter Gebrauch von Fluorchinolonen beobachtet wurde. Eine Restriktionszymanalyse von 92 *C. difficile*-Isolaten deutete auf einen polyklonalen Ausbruch hin. Sämtliche untersuchten Isolate waren gegenüber Vancomycin (VANCOMYCIN 500/-1000 HEXAL u.a.) sowie Metronidazol (CLONT u.a.) sensibel.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Die beschriebenen Risikofaktoren für eine *C. difficile*-Infektion in dieser Studie bestätigten frühere Untersuchungen. Besonders auffällig war allerdings der Zusammenhang zur Einführung von Levofloxacin (TAVANIC) in die Antibiotikalist des Krankenhauses und die häufige Verwendung dieser Substanz bei den betroffenen Patienten.**

- MUTO, C.A. et al.  
Infect Control Hosp Epidemiol 2005; 26: 273-280

## Resistenzen

### Resistente Acinetobacter-Infektionen bei amerikanischen Soldaten im Irak

Vom Januar 2000 bis August 2004 wurden in zwei amerikanischen Militärkrankenhäusern in Landstuhl und im Walter-Reed-Hospital in Columbia 102 Patienten mit positiven Blutkulturen von *Acinetobacter baumannii* beobachtet. Sämtliche Infektionen traten bei Soldaten mit militärischen Aktivitäten im Irak, in Afghanistan und in Kuwait auf. Praktisch alle Patienten waren direkt von einem Militärkrankenhaus an der Front in die Referenzkrankenhäuser transportiert worden und die Blutkulturen wurden innerhalb von 48 Stunden auf der Intensivstation positiv. Ausgangsherde der Septikämien waren in der Regel Kriegsverletzungen. Auffällig war die Resistenzlage dieser *Acinetobacter*-Stämme, die im Mittel zu 85% empfindlich gegenüber Imipenem (ZIENAM) waren; sämtliche anderen getesteten Substanzen wie Amikacin (BIKLIN), Ampicillin-Sulbactam (UNACID), Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC), Cefepim (MAXIPIME) sowie Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) waren überwiegend resistent. Im Walter-Reed-Hospital waren nur 35% der Stämme empfindlich gegenüber Imipenem und zwei Stämme waren resistent gegenüber allen getesteten Substanzen. Bei diesen Patienten wurde Colistin (in Deutschland nicht zur systemischen Therapie im Handel) als einzige vermeintlich noch wirksame aber nicht getestete Substanz eingesetzt. Ähnliche bakteriologische Befunde wurden auch von drei anderen amerikanischen Militärkrankenhäusern berichtet und geben Anlass zu großer Besorgnis.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Unter der gegenwärtigen nordamerikanischen epidemiologischen Situation hinsichtlich nosokomialer Infektionen nehmen *A. baumannii*-Infektionen nur 1,3% der Isolate ein. Bisher ist unklar, ob diese hochresistenten Stämme durch Kontamination der Wunden unmittelbar aus der Umwelt stammen oder selektioniert wurden durch bestimmte Antibiotikabehandlungen bzw. über einen nosokomialen Infektionsweg. Deutlich wird aber auch, dass für hochresistente gramnegative Erreger zurzeit nur ein unzureichendes Spektrum von wirksamen Antibiotika zur Verfügung steht.**

MMWR 2004; 53: 1063-1065

### Resistente Pseudomonas-Stämme nehmen zu!

*Pseudomonas aeruginosa* ist einer der häufigsten Erreger von nosokomialen Infektionen. Da die zur Verfügung stehenden möglichen Therapeutika limitiert sind, stellt die Resistenz des Erregers ein erhebliches Problem dar. Frühere Studien haben gezeigt, dass bei inadäquater Therapie mindestens bei einem

von drei Fällen mit einem tödlichen Ausgang gerechnet werden muss. Ein verzögerter Behandlungsbeginn führt zu einer Verlängerung der Infektionsdauer und einem damit verbundenen Krankenhausaufenthalt, selbst wenn ein wirksames Antibiotikum ausgewählt wurde. Eine wichtige Voraussetzung für die Auswahl eines geeigneten Präparates ist die aktive Überwachung der Resistenzentwicklung bei *Pseudomonas*-Stämmen. Entsprechende Daten aus den USA wurden kürzlich publiziert. Dabei wurden zwischen 1993 und 2002 insgesamt 13.999 *Pseudomonas*-Stämme von Patienten aus Intensivstationen der USA in ihrem Resistenzverhalten gegen die in Frage kommenden Antibiotika untersucht. In dem Untersuchungszeitraum war die Zunahme der Resistenz gegen die folgenden Substanzen besonders ausgeprägt: Ciprofloxacin (CIPROBAY, CIPROHEXAL u.a.) von 15 auf 32%, Imipenem (ZIENAM) von 15 auf 23%, Tobramycin (GERNEBCIN u.a.) von 9 auf 16% und Aztreonam (AZACTAM) von 26 auf 32%. Die Mehrfachresistenz gegen mindestens drei Antibiotika stieg von 4% (1993) auf 14% (2002). Im Jahr 2002 lagen unter 12 getesteten Antibiotika die Resistenzquoten der Fluorchinolone Ciprofloxacin und Levofloxacin (TAVANIC) bei über 30% und damit am ungünstigsten, während die Resistenzlage gegen Amikacin (BIKLIN) und Piperacillin / Tazobactam (TAZOBAC) mit jeweils 10% resistenter Stämme aus 951 Isolaten am günstigsten war.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Da sich die Resistenz von *Pseudomonas aeruginosa* gegen die therapeutisch möglichen Antibiotika unterschiedlich schnell entwickelt, ist eine detaillierte kontinuierliche Überwachung der Situation notwendig, um eine rationale Basis für die Entscheidung im Rahmen einer kalkulierten Antibiotikatherapie bereitzustellen.**

OBRITSCH, M. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2004;  
48: 4606-4610

### Erstmals Vancomycin-resistenter *S. aureus* in New York

Die Entwicklung von Vancomycin-resistenten Enterokokken im Jahr 1988 führte letztlich auch zum Auftreten von Vancomycin-resistenten *S. aureus* (VRSA) mit einer MHK  $\geq 32\mu\text{g/ml}$ . Die ersten beiden Stämme wurden in den Jahren 2002 und 2003 in den USA isoliert. Dieser aktuelle Bericht beschreibt den dritten VRSA von einem Patienten in New York. Am 17. März 2004 wurde von einem Patienten in einem Pflegeheim im Urin ein *S. aureus* isoliert, der zunächst als Vancomycin-sensibel mit einem MHK von  $4\mu\text{g/ml}$  identifiziert wurde, die weitere Testung mittels E-Test zeigte, dass dieser Keim eine deutliche Resistenz gegenüber Vancomycin mit einer MHK von  $\geq 256\mu\text{g/ml}$  aufwies. Letztlich wurde die Vancomycin-Resistenz vom CDC bestätigt mit einem MHK-Wert von  $64\mu\text{g/ml}$  in der Standard-Mikrodilutions-Referenzme-

thode. Der Stamm enthielt das mecA- und vanA-Gen; allerdings war dieser *Staphylococcus* empfindlich gegenüber Chloramphenicol (PARAXIN u.a.), Linezolid (ZYVOXID), Minocyclin (KLINOMYCIN u.a.), Quinupristin-Dalfopristin (SYNERCID), Rifampicin (RIFA u.a.) sowie Cotrimoxazol (COTRIM u.a.). Eine Besonderheit bei der Sensitivitätstestung war offensichtlich, dass automatische Methoden (Mikroscann, Vitec u.a.) nicht den korrekten MHK-Wert bestimmen konnten. Das CDC empfiehlt zur exakten Vancomycin-Sensitivitätsbestimmung die nicht-automatischen Methoden wie Mikrodilution, Agar-Verdünnung oder Agar-Gradientendiffusion. Bei der Behandlung derartiger Patienten sollten Isolierungs- und Hygienemaßnahmen strikt beachtet werden.

KACICA, M. et al.  
MMWR 2004; 53: 322-323

## Nebenwirkungen

### Protease-Inhibitoren verlängern QT-Intervall

Die Entwicklung der Protease-Inhibitoren eröffnete neue therapeutische Optionen bei HIV-infizierten Patienten. Die Substanzen können in Form der Kombinationstherapie bei Gabe mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen zu einer Besserung immunologischer Parameter, Reduktion opportunistischer Infektionen und zu einer beeindruckenden Lebensverlängerung führen. Das vollständige Spektrum der unerwünschten Wirkungen, die mit dem therapeutischen Einsatz dieser Virustatika verbunden sind, wurde erst im Laufe der jahrelangen Anwendung genauer bekannt. US-amerikanische Infektiologen beschreiben in einer aktuellen Arbeit insgesamt 24 Patienten, bei denen eine Verlängerung des QT-Intervalls im EKG während der Behandlung mit einem der verfügbaren Protease-Inhibitoren bemerkt wurde. Bei einigen Patienten traten Torsades de pointes oder andere tachykarde Rhythmusstörungen auf. Als sehr wahrscheinlich Arzneimittel-bedingt wurden die Symptome unter Anwendung von FDA-Standards bei 14 der 24 Patienten angesehen. So wird zum Beispiel ein 62-jähriger Patient beschrieben, bei dem es unter einer Kombinationstherapie, die Lopinavir / Ritonavir (KALETRA) einschloss, zu einer ausgeprägten kardiovaskulären Symptomatik kam, die eine Krankenhauseinweisung erforderlich machte. Das nach Bazett korrigierte QT-Intervall (QTc) lag bei 632 msec. Die klinischen Beobachtungen veranlassten die Wissenschaftler zu ergänzenden in vitro-Experimenten an Zellkulturen. Von besonderem Interesse war dabei die mögliche Blockade des sogenannten HERG-Kanals (HERG = human ether-a-go-go-related gene), der am Kaliumtransport während der Repolarisation beteiligt ist. Eine konzentrationsabhängige Hemmung des Kanals konnte an den untersuchten

Zellen für Ritonavir (NORVIR), Lopinavir, Nelfinavir (VIRACEPT) und Saquinavir (INVIRASE) und damit für alle untersuchten Protease-Inhibitoren gezeigt werden. Es scheint sich daher um ein generelles, neu erkanntes Nebenwirkungspotenzial der gesamten Arzneimittelgruppe zu handeln. Die Autoren weisen vor allem darauf hin, dass bei gleichzeitiger Gabe weiterer Medikamente der oxidative Metabolismus der Protease-Inhibitoren gehemmt werden könnte, woraus höhere Plasmakonzentrationen und ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko resultieren.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Protease-Inhibitoren, wie zum Beispiel Lopinavir (KALETRA) können zu einer Blockade des HERG-Kaliumkanals führen, woraus eine QT-Verlängerung mit Risiko für lebensbedrohliche Torsades de pointes oder andere Rhythmusstörungen resultieren. Weitere gezielte Untersuchungen sind notwendig, um die Zusammenhänge besser zu verstehen und eine genaue Risikobewertung vornehmen zu können.**

ANSON, B.D. et al.  
Lancet 2005; 365: 682-686

### Einfluss von Tenofovir auf die Nierenfunktion

Die Nukleotid-Analoga Tenofovir (VIREAD) und Adefovir (HEPSERA) sind zwei nahe verwandte Virustatika, die im Tierexperiment während der vorklinischen Prüfung durch ihr nephrotoxisches Potenzial auffielen. In den zur antiretroviralen Therapie notwendigen Dosierungen verursacht Adefovir auch beim Menschen Nephrotoxizität und ist daher nicht für die Therapie der HIV-Infektion zugelassen, sondern kann nur in niedriger Dosierung bei chronischer Hepatitis B angewandt werden. Tenofovir ist weniger nephrotoxisch, entsprechende Nebenwirkungen wurden während der klinischen Prüfung bei Patienten, die gleichzeitig Lamivudin (EPIVIR) und Efavirenz (SUSTIVA) erhielten, nicht beobachtet. Andererseits liegen heute einige Fallberichte vor, in denen Patienten beschrieben werden, die während der Behandlung mit Tenofovir Nierenfunktionsstörungen entwickelten.<sup>1</sup> Meist handelte es sich um Patienten, bei denen bereits eine chronische Nierenerkrankung vorlag. Anlass zur Aufmerksamkeit gibt jedoch die Tatsache, dass auch Fälle von nephrotoxischen Wirkungen bei Patienten bekannt wurden, bei denen keine Risikofaktoren erkennbar waren. In dieser Situation ist eine Untersuchung bei HIV-Patienten am Johns-Hopkins-Krankenhaus, Baltimore, von Interesse, in der die Daten von mehr als 300 Patienten ausgewertet wurden, die mit Tenofovir im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie fast ein Jahr lang behandelt wurden.<sup>2</sup> Die Behandlung mit Tenofovir war mit einer geringen, aber statistisch signifikanten Reduktion der Kreatinin-Clearance assoziiert. Dies war bei einer früheren Untersuchung des gleichen Kollektivs nicht bemerkt worden, die Autoren halten

daher die Dauer der Therapie für einen möglicherweise wichtigen Faktor und werden ihre Beobachtung der Patienten hinsichtlich nephrologischer Effekte fortsetzen. Es muss betont werden, dass die Veränderung der Kreatinin-Clearance mit einer Abnahme von 4% nur gering ausgeprägt war und in keinem Fall zur Beendigung der Therapie führte.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Tenofovir (VIREAD) besitzt ein nephrotoxisches Potenzial, das in der therapeutisch angewandten Dosierung meist nicht zu relevanten Veränderungen der Nierenfunktion führt. Bedenken bestehen jedoch bei Patienten mit nephrologischen Grunderkrankungen oder bei gleichzeitiger Gabe anderer nephrotoxischer Medikamente. Eine geringe Abnahme der Kreatinin-Clearance wurde bei HIV-Patienten, die mit Tenofovir behandelt wurden, beschrieben. Die Bedeutung dieser Beobachtung ist derzeit nicht klar.**

1. KARRAS, A. et al.  
Clin Infect Dis 2003; 36: 1070-1073
2. GALLANT, J. E. et al.  
Clin Infect Dis 2005; 40: 1194-1198

**Verursachen lange Antibiotikabehandlungen vermehrt Brustkrebs?**

Im Jahre 2004 berichteten amerikanische Autoren über ein zweifach erhöhtes Risiko an Brustkrebs zu erkranken, wenn eine kumulative Exposition gegenüber Antibiotika von mehr als 500 Behandlungstagen vorlag. In einer Studie von spanischen Autoren wurde eine umfangreiche Kohorte von 30 bis 79 Jahre alten Frauen aus dem britischen Erfassungssystem für praktische Ärzte zwischen den Jahren 1995 bis 2001 analysiert. 3.708 Frauen in dieser Datensammlung hatten ein Mammakarzinom, 20.000 altersäquivalente tumorfreie Frauen wurden als Kontrollen verglichen. Die Brusttumorzinzidenzrate betrug 156 Fälle pro 10.000 Personen-Jahre. In beiden Gruppen hatten 84% der Frauen irgendwann einmal Antibiotika eingenommen und 11% wiesen einen kumulativen Antibiotikagebrauch von mehr als 100 Tagen auf. Eine Assoziation zwischen dem Gebrauch von Antibiotika und dem Risiko, einen Brusttumor zu entwickeln, wurde nicht gefunden. Zusätzlich wurde eine Analyse vorgenommen bezüglich spezifischer Indikationen. Auch bei dieser Betrachtung ergab sich kein höheres Risiko für einen Brusttumor. Nur bei der Behandlung von Hautinfektionen wurde ein geringfügig erhöhtes Risiko im Vergleich zu respiratorischen Infektionen nachgewiesen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Im Gegensatz zu früheren Arbeiten und Analysen aus Nordamerika und Finnland konnte in dieser Untersuchung bei britischen Frauen keine Assoziation zwischen einem längeren kumulativen Antibiotikagebrauch und dem Risiko, Brusttumoren zu entwickeln, beobachtet werden.**

- GARCIA RODRIGUEZ, L.A. et al.  
Am J Epidemiol 2005; 161: 616-619

## Letzte Meldungen

**Antibakteriell wirksame Reinigungsmittel sinnvoll?**

Zahlreiche Reinigungsprodukte, die in Haushalten eingesetzt werden, beinhalten antibakteriell wirksame Bestandteile. Ob diese antibakteriell effektiven Zusätze von Nutzen sind, wurde in einer Studie in New York analysiert. 283 primär spanisch sprechende Haushalte wurden randomisiert aufgefordert, entweder Reinigungsmittel und Händewaschprodukte mit oder ohne antibakterielle Zusätze zu verwenden. Über einen Zeitraum von 48 Wochen wurden keine Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen nachgewiesen bezüglich der Gesamtrate an infektiösen Symptomen oder auch der Zahl anderer Symptome wie Übelkeit, Durchfälle, Fieber, Halsschmerzen, Rhinitis, Husten oder Haut- und Konjunktivitisymptome. Diese Ergebnisse waren auch für Subgruppen in den beteiligten Haushalten zutreffend, einschließlich Kleinkindern und auch Kindern in Kindergärten.

Interessanterweise litten Patienten mit chronischen Erkrankungen mehr an Fieber (12% versus 4%), Rhinitis (21% versus 9%) oder Husten (22% versus 7%) soweit sie Präparate mit antibakteriellen Wirkstoffen verwandt hatten.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Interpretation der dargestellten Ergebnisse sollte zurückhaltend erfolgen, da die erfassten Symptome nicht die Krankheitsercheinungen sein könnten, die durch antibakteriell wirksame Reinigungsmittel verhindert werden. Bemerkenswert war in jedem Falle, dass die Patienten mit chronischen Erkrankungen bei Gebrauch von Reinigungsmitteln mit antibakterieller Wirksamkeit mehr Symptome aufwiesen, was weiter untersucht werden sollte. Ein weiteres Risiko von Reinigungsmitteln mit antibakterieller Wirkung ist die mögliche Entwicklung und Förderung von antibiotikaresistenten Erregern. Insgesamt sind daher derartige Produkte für den normalen Haushalt nicht zu empfehlen.**

- LARSON, E. L. et al.  
Ann Intern Med 2004; 140: 321-329

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

- 35,- Euro
- 25,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- 62,- Euro für Mehrfachleser
- 42,- 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 innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!

**Impressum**

Zeitschrift für Chemotherapie  
Eichenallee 36a, 14050 Berlin  
Herausgeber: Prof. Dr. med. H. Lode,  
Mitherausgeber: Prof. Dr. med. R. Stahlmann  
(Arzt und Apotheker)  
Redaktion: Prof. Dr. med. G. Höffken, Dresden, Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Dr. M. Kresken, Bonn, Frau H. Pretorius (Redaktionsassistentin).  
Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen 35,- Euro, für Studenten und Pensionäre 25,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 62,- Euro.

Kündigung der 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 Informationen 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.