

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Mai/Juni 2004 – 25. Jahrg.

Übersicht

Therapie der systemischen Candida-Infektion

Durch *Candida* spp. hervorgerufene Erkrankungen werden als Candidose oder als Candidiasis bezeichnet. Häufigster Verursacher der Candidosen ist *Candida albicans*. Der zu den Sprosspilzen („hefeähnlich“) gehörende Erreger ist ubiquitär verbreitet und wird häufig bei gesunden Personen im Mund, in der Vagina und im Darm nachgewiesen. Die potenzielle Pathogenität der Saprophyten führt vor allem bei einer Insuffizienz der zellulären Immunität des Wirtsorganismus und bei Störungen der physiologischen Bakterienflora, zum Beispiel als Folge einer antibakteriellen Therapie, zu lokalen (mukokutanen) und systemischen Candidosen. Neben der endogenen Infektion sind direkte Übertragungen von Mensch zu Mensch möglich (sehr selten) und können Ursache von nosokomialen Infektionen sein.

Diagnostische Möglichkeiten

Die weite Verbreitung von *Candida* beim Gesunden begrenzt den Aussagewert direkter mikroskopischer Untersuchungen und Kulturen von Haut-, Mund- und Vaginalabstrichen sowie von Sputum- und Stuhlproben. Der Nachweis einer großen Anzahl von Pilzelementen – vor allem von Fadenformen (Myzelien oder Pseudomyzelien) – in frischem Untersuchungsmaterial und bei wiederholter Untersuchung deutet jedoch auf eine mögliche Infektion hin. *Candida*-Spezies lassen sich auf Sabouraud-Nährböden leicht anzüchten und mit biochemischen Methoden differenzieren. Bei systemischer Candidose gelingt die Diagnose histologisch aus Biopsiematerial und durch Kulturen aus Liquor- und Gelenkflüssigkeit, Blut und endoskopisch gewonnenem Bronchialsekret. Nach wie vor ist die Empfindlichkeitstestung von Pilzen keine Routineleistung eines mikrobiologischen Labors. Gerade bei *Candida*-Isolaten kann jedoch zumindest die Kenntnis der jeweiligen Art durchaus hilfreich bei der Auswahl des geeignetsten Antimykotikums sein. Die Resistenzsituation ist im Prinzip für alle verfügbaren Therapeutika als günstig anzusehen. Dies gilt zumindest für Infektionen mit *C. albicans*, *C. tropicalis*

und *C. parapsilosis*. Da *C. glabrata* oftmals eine reduzierte Empfindlichkeit gegen Azole und Amphotericin B (AMPHOTERICIN B u.a.) aufweist, gibt es keine klaren Empfehlungen. Beide Substanzen sind auch bei diesem Erreger mit Erfolg angewandt worden; bei Infektionen durch *C. krusei* wird in der Regel Amphotericin B in relativ hoher Dosierung (1 mg/kg pro Tag) empfohlen. Caspofungin (CANCIDAS) scheint eine akzeptable Alternative zu sein, da sowohl *C. glabrata* als auch *C. krusei* gegenüber Caspofungin empfindlich sind. Auch Voriconazol (VFEND) ist in Europa zur Behandlung von schwerwie-

genden Infektionen durch Fluconazol-resistente *Candida*-Arten, einschließlich *C. krusei*, zugelassen. Da *C. lusitanae* resistent gegen Amphotericin B ist, wird bei diesem Keim Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) bevorzugt eingesetzt.

Pathogenese, klinische Manifestationen

Die natürlichen Abwehrmechanismen, insbesondere die intakte Funktion der T-Lymphozyten, verhindern normalerweise eine *Candida*-Invasion durch die Haut. Bei Einbruch des Erregers in die Blutbahn führt eine verminderte Phagozytenfunktion zu isolierten

Inhalt

3/2004

Übersicht

- Therapie der systemischen Candida-Infektion Seite 17 – 20

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (3)

- *Staphylococcus haemolyticus* Seite 19

Kongressbericht

- 14. ECCMID in Prag Seite 20 – 21

Pneumonie

- Dauer der Antibiotikatherapie – kurz oder lang? Seite 21
- Azithromycin bei Legionellen-Pneumonie Seite 21
- Letalität der ambulanten Pneumonie Seite 22

Helicobacter-Infektionen

- Eradikation senkt Karzinomrisiko Seite 22
- Antibiotikaresistenz nimmt zu Seite 22

Pädiatrie

- Prophylaxe bei rezidivierender Otitis media Seite 23
- Pneumokokkenvakzination – eine Erfolgsgeschichte Seite 23

Vancomycin-Resistenz

- Enterokokken-Resistenz – Linezolid oder Quinupristin-Dalfopristin? Seite 23

Nebenwirkungen

- Reaktionen während einer Malariaphylaxe Seite 24

viszeralen Infektionen oder zu einer generalisierten Candidiasis. Begünstigende Faktoren für eine Candida-Invasion sind Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Immunsuppression (z.B. AIDS) sowie iatrogene Ursachen, wie eine antibakterielle Therapie oder die Gabe von Glukokortikoiden, Immunsuppressiva oder Zytostatika. Auch Blasen- und Venenverweilkatheter, eine lang dauernde intensivmedizinische Behandlung, Herzchirurgie, Organtransplantationen, Reoperationen und Verbrennungen stellen bedeutsame Risikofaktoren für eine systemische Candidiasis dar.

Candidämien sind im klinischen Alltag zunehmend häufig. Nach Eintritt des Erregers in die Blutbahn kann sich eine manifeste Sepsis entwickeln, die mit einer hohen Letalität assoziiert ist. Zunächst gibt sich die Infektion meist nur durch subfebrile bis febrile Temperaturen zu erkennen, es besteht keine spezifische Symptomatik. Ohne adäquate Therapie können aufgrund der hämatogenen Ausbreitung zahlreiche andere Organe befallen werden. Beispiele für gefürchtete Komplikationen sind die Endophthalmitis, Endokarditis, Osteomyelitis oder andere Organmanifestationen. Eine Endophthalmitis kann bei bis zu 30% der Patienten mit unbehandelter Candidämie (mit *C. albicans*) auftreten. Sie

macht sich durch eine rasche Visusverschlechterung bemerkbar, die oft erst einige Wochen nach einer Fungämie auftritt. Eine hepatoiliene Candida-Infektion kommt vor allem bei hämatologisch-onkologischen Patienten vor; die Symptomatik besteht aus unklaren Oberbauchbeschwerden, Hepatosplenomegalie, anhaltenden Temperaturen und einer Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase.

Therapie

Zu den wichtigsten Maßnahmen gehört die Entfernung aller zentralvenösen Katheter. Bei neutropenischen Patienten spielt auch der Darm eine wichtige Rolle als Ausgangspunkt für eine disseminierte Candidiasis, so dass in dieser Situation die Entfernung aller intravasalen Katheter umstritten ist. Im individuellen Fall ist es zumindest bei neutropenischen Patienten schwierig, den Ausgangspunkt der Infektion zu erkennen. Eine Fungämie mit *C. parapsilosis* ist jedoch sehr häufig mit dem Gebrauch von Kathetern assoziiert. Bei der Candida-verursachten Endokarditis ist die Entfernung der infizierten Klappe eine wesentliche Voraussetzung für den Erfolg einer antimykotischen Therapie. Bei der Endophthalmitis ist fast immer eine Vitrektomie erforderlich.

Mit Caspofungin und Voriconazol sind in den vergangenen Jahren neue Antimykotika zugelassen worden, die prinzipiell zur Therapie einer systemischen Candidose geeignet sind. Die intravenöse Zubereitungsform von Itraconazol (SEMPERA) stellt eine weitere Therapieoption dar. Die Datenlage dieser neuen Präparate, besonders hinsichtlich adäquater klinischer Studien, ist jedoch im Vergleich zu den länger bekannten Therapeutika noch limitiert. Insbesondere für Itraconazol wurden bisher keine gezielt durchgeführten Studien bei systemischen Candida-Infektionen publiziert.

Zu den Mitteln der Wahl bei systemischer Candidiasis zählen Fluconazol (DIFLUCAN u.a.; 400 mg täglich) oder Amphotericin B (0,5 bis 0,6 mg/kg täglich); beide Therapeutika sind hinsichtlich des zu erwartenden Therapieerfolgs als gleichwertig anzusehen¹. Voriconazol erwies sich in einer Vergleichsstudie bei Patienten mit Soorösophagitis als ebenso wirksam wie Fluconazol, verursachte allerdings häufiger unerwünschte Wirkungen.

In einer aktuellen Studie wurde bei mehr als 400 nicht-neutropenischen Patienten mit Candidämie die Wirksamkeit von Voriconazol untersucht. Die Patienten der Vergleichsgruppe erhielten für 3 bis 7 Tage Amphoteri-

Leitlinien zur Behandlung von systemischen Candida-Infektionen bei Erwachsenen¹

Diagnose	Therapie		Dauer
	Primär	Alternative	
Candidämie (keine Neutropenie)	AmB 0,6–1,0 mg/kg tgl. i.v. oder Flu 400–800 mg tgl. i.v. oder p.o. oder Caspofungin 50 mg i.v.*	AmB 0,7 mg/kg tgl. plus Flu 800 mg tgl. für 4–7 Tage, dann 800 mg Flu tgl.	14 Tage nach der letzten positiven Blutkultur und Besserung der Symptomatik
Candidämie (bei Neutropenie)	AmB 0,7–1,0 mg/kg tgl. i.v. oder LFAmB 3–6 mg/kg tgl. i.v. oder Caspofungin 50 mg i.v.*	Flu 6–12 mg/kg tgl. i.v. oder p.o.	14 Tage nach der letzten positiven Blutkultur und Besserung der Symptomatik sowie Normalisierung des Blutbildes
Candidiasis (chron. disseminiert)	AmB 0,6–0,7 mg/kg tgl. i.v. oder LFAmB 3–5 mg/kg tgl. i.v. oder Caspofungin 50 mg i.v.*	Flu 6 mg/kg tgl. i.v. oder p.o. oder Caspofungin 50 mg i.v.*	3 bis 6 Monate nach Besserung der Symptomatik und Kalzifizierung der Läsionen im Röntgenbild
Endokarditis	AmB 0,6–1,0 mg/kg tgl. i.v. oder LFAmB 3–6 mg/kg tgl. i.v. plus 5-FC 25–37,5 mg/kg p.o. 4-mal täglich	Flu 6–12 mg/kg tgl. i.v. oder p.o. oder Caspofungin 50 mg i.v.*	mindestens bis 6 Wochen nach Ersatz der Herzklappe (falls ein Ersatz der Klappe nicht möglich ist, kann eine Langzeitsuppression mit Flu erfolgen)
Endophthalmitis	AmB 0,7–1,0 mg/kg tgl. i.v. oder Flu 6–12 mg/kg tgl. i.v. oder p.o.	–	6–12 Wochen nach der Vitrektomie

* Bei Beginn der Behandlung wird eine Initialdosis von 70 mg Caspofungin gegeben.

Abkürzungen:

AmB = Amphotericin B-Desoxycholat (konventionelle Zubereitung)

LFAmB = Amphotericin B (liposomale Zubereitung); Hinweis: Die Empfehlung bezieht sich in der amerikanischen Publikation allgemein auf „Lipidzubereitungen“ und schließt damit neben der liposomalen Zubereitung weitere Präparate ein, die in den USA, aber nicht in Deutschland verfügbar sind.

Flu = Fluconazol

5-FC = 5-Flucytosin (eine Zubereitung der Substanz zur oralen Gabe ist in Deutschland nicht mehr im Handel)

Casp = Caspofungin

cin B und wurden anschließend mit Fluconazol oral behandelt. Beide Regime erwiesen sich als gleich gut wirksam, nephrotoxische Reaktionen waren bei den mit Amphotericin B behandelten Patienten häufiger.² Bemerkenswert ist die Wirksamkeit von Voriconazol bei Infektionen durch Fluconazol-resistente Candida-Stämme. Auch Caspofungin in einer Dosierung von 50 mg täglich (nach einer Initialdosis von 70 mg) ist auf der Basis einer umfangreichen Vergleichsstudie als eine besser verträgliche und adäquat wirksame Alternative zu Amphotericin B anzusehen. Liposomales Amphotericin B (AMBISOME) kann bei Unverträglichkeit (z. B. Niereninsuffizienz) oder bei Nichtansprechen der konventionellen Amphotericin B-Zubereitungen verabreicht werden.

Von der US-amerikanischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten (Infectious Diseases Society of America, IDSA) wurden zu Beginn des Jahres 2004 neue Leitlinien zur Therapie der verschiedenen Formen der Candidose publiziert, die in der Tabelle in gekürzter und leicht modifizierter Form wiedergegeben werden.¹ Grundlage dieser Empfehlungen ist die sorgfältige Auswertung der publizierten Literatur unter Berücksichtigung des jeweiligen Evidenzgrades. Insgesamt werden mehr als 300 Originalarbeiten zitiert. Die Übersichtsarbeit wurde in der Zeitschrift „Clinical Infectious Diseases“ veröffentlicht und ist als PDF-Datei über das Internet erhältlich (www.journals.uchicago.edu/CID).

ZUSAMMENFASSUNG: Fungämien durch *Candida albicans* oder andere *Candida*-Arten sowie zahlreiche mögliche Organmanifestationen einer systemischen *Candida*-Infektion sind zunehmend häufiger. Die Auswahl der Therapeutika ist in den letzten Jahren größer geworden, die Prognose ist aber trotzdem nach wie vor in den meisten Fällen schlecht. Im Wesentlichen stellen Amphotericin B (AMPHOTERICIN B u.a.) und Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) unverändert die wichtigsten Antimykotika dar, doch sind Caspofungin (CANCIDAS) und Voriconazol (VFEND) interessante Alternativen, die vor allem bei Unverträglichkeit oder bei ungünstiger Resistenzlage angewandt werden können. In den aktuellen Empfehlungen der US-amerikanischen infektiologischen Gesellschaft werden alle heute verfügbaren therapeutischen Optionen berücksichtigt und für die einzelnen Krankheitsbilder getrennt diskutiert.

1. PAPPAS, P.G. et al.
Clin Inf Dis 2004; 38: 161-189
www.journals.uchicago.edu/CID
2. KULLBERG, B.J. et al.
ECCMID 2004; Abstract O245

Zentralvenöse Katheter bei Candidose

Zentralvenöse Katheter sind weit verbreitet und spielen heute in zunehmendem Maße eine Rolle in der medizinischen Versorgung schwerkranker Patienten. Die Bedeutung der

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (3)

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus haemolyticus gehört zu den Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS). Es besteht eine nahe Verwandtschaft zu *S. epidermidis*. *S. haemolyticus* gehört wie andere KNS zur Normalflora der Haut und Schleimhäute des Menschen. Meist lassen sich bei einem Individuum nur ein oder zwei Stämme nachweisen.

Krankheitsbilder: *S. haemolyticus* wird mit verschiedenen Krankheitsbildern in Verbindung gebracht, z. B. Bakteriämie/Sepsis, Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen und Konjunktivitis. Der Anteil an allen Infektionen durch KNS liegt unter 15%.

Der Name *S. haemolyticus* resultiert aus der Fähigkeit zur Hämolyse. Die produzierten Hämolsine sind aber wahrscheinlich nicht mit den klassischen Hämolsinen von *S. aureus* verwandt. Die hämolytische Aktivität von *S. haemolyticus* ist deutlich geringer als die von *S. aureus*. Insgesamt ist die Pathogenität von *S. haemolyticus* bei nicht-abwehrgeschwächten Patienten eher gering. Andererseits wurde in den letzten Jahren mehrfach über eine Zunahme von KNS (mit einem überdurchschnittlich hohen Anteil von *S. haemolyticus*) am Erregerspektrum von Infektionen bei Früh- und Neugeborenen berichtet. Dabei ist die mit KNS assoziierte Sepsisinzidenz bei sehr kleinen Frühgeborenen, die über zahlreiche Fremdkörper (Katheter, Tubus) versorgt werden, besonders hoch.

Diagnostik: Wie beim Nachweis von anderen KNS gilt der Befund als fraglich, wenn *S. haemolyticus* nur aus einer von mehreren Blutkulturen angezüchtet wurde.

S. haemolyticus-Stämme sind häufig multiresistent, was die Antibiotikatherapie erschwert. Nach den Angaben der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie aus dem Jahr 2001 waren mehr als 70% der untersuchten Isolate gegen β -Laktam-Antibiotika, Makrolide bzw. Fluorchinolone resistent. Weiter zeigten die untersuchten Stämme zu 30–50% eine verminderte Empfindlichkeit oder Resistenz gegenüber Aminoglykosiden sowie zu 8% gegenüber Teicoplanin (TARGOCID). Dagegen waren alle Isolate empfindlich auf Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.), Linezolid (ZYVOXID) und der Streptogramin-Kombination Quinupristin/Dalfopristin (SYNERCID).

Antibiotische Therapie: Für die kalkulierte Therapie bei Verdacht auf KNS-Infektion kommt aufgrund der hohen Rate an multiresistenten Erregern ein Glykopeptid (z. B. Vancomycin), ggf. in Kombination mit Rifampicin (RIFA u.a.) und/oder einem Aminoglykosid [z. B. Gentamicin (REFOBACIN u.a.)] in Betracht. Teicoplanin kann dort, wo *S. haemolyticus* überdurchschnittlich häufig als Infektionserreger beobachtet wird (z. B. auf Neugeborenen-Intensivstationen), nicht als Mittel der Wahl empfohlen werden.

Für die gezielte Therapie ist in der Regel Vancomycin das Mittel der Wahl. Alternativ stehen Linezolid oder Quinupristin/Dalfopristin zur Verfügung. Schwere Infektionen sollten initial mit einer Antibiotika-Kombination, z. B. Vancomycin plus Rifampicin behandelt werden.

Katheter als Risikofaktoren für Candidämien ist seit langem bekannt. In mehr als einem Dutzend Studien wurde der Wert einer Katheterentfernung bei Candidämien untersucht. Bis heute gibt es allerdings keine derartige Studie, in der die Auswertung der Daten unter Berücksichtigung des Ausgangspunktes der Candidämie erfolgte. Infektiologen aus Texas (USA) analysierten daher die Daten von insgesamt mehr als 400 Patienten mit Candidämien. Ausgangspunkt der Infektion war bei 27% der Patienten eindeutig ein zentralvenöser Katheter, bei 13% konnte eine andere Quelle identifiziert werden. Bei der Mehrheit der Patienten (60%) konnte der Ursprung nicht eindeutig ermittelt werden. Mit Hilfe der Multivarianzanalyse ließ sich zeigen, dass die rasche Entfernung des Katheters innerhalb von 72 Stunden nach Beginn der Symptomatik nur bei jenen Patienten zu einem besseren Ergebnis der antimykotischen Therapie führte, bei denen der Katheter ursächlich für die Infektion war. Die folgenden Umstände deuteten darauf hin, dass der Katheter nicht als Ausgangspunkt anzusehen war, sondern die Infektion andere Ursachen hatte: 1. disseminierte Infektion, 2. vorangegangene zytostatische Chemotherapie, 3. vorangegangene Glukokortikoidbehandlung

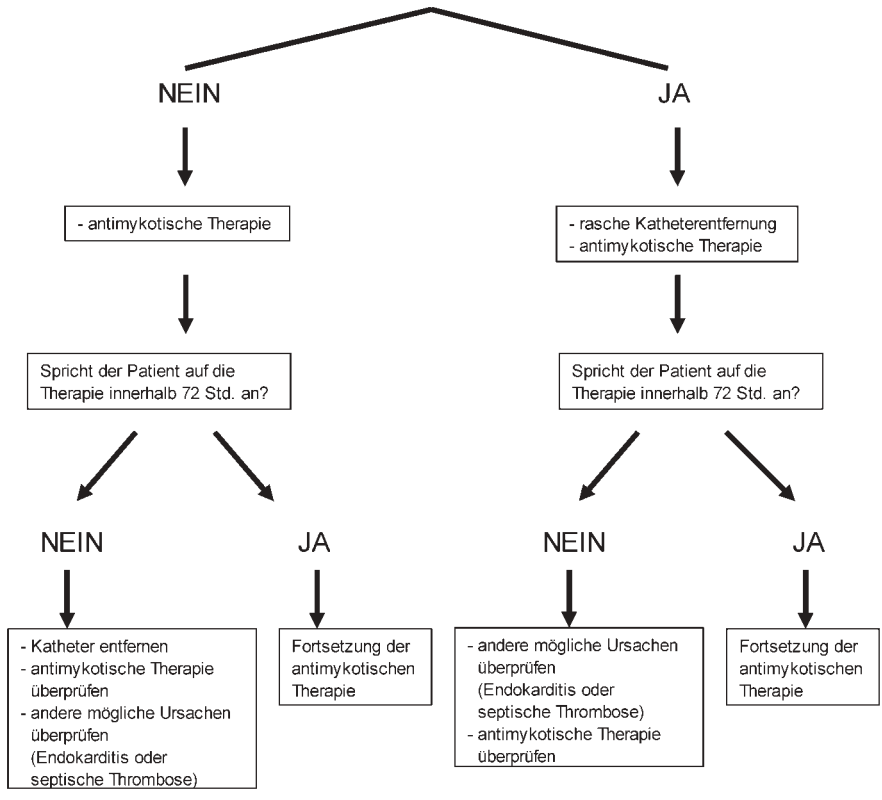
und 4. schlechtes Ansprechen der antimykotischen Therapie. In dem Schema auf der folgenden Seite wird die empfohlene Strategie wiedergegeben.

Caspofungin: ungewöhnliche pharmakokinetische Eigenschaften

Caspofungin (CANCIDAS) ist das erste verfügbare Antimykotikum aus der Gruppe der Echinocandine (siehe ZCT 2002; 23: 3-4). Es entfaltet seine antimykotische Wirkung durch Hemmung der Zellwandsynthese der Erreger. Da es nach oraler Gabe nicht resorbiert wird, muss es intravenös verabreicht werden. Als Standarddosierung werden am ersten Behandlungstag 70 mg und anschließend jeweils 50 mg täglich empfohlen. Die Verteilung und Elimination des Antimykotikums wurde bei gesunden Probanden mit Hilfe von radioaktiv markiertem Caspofungin genauer untersucht. Die Konzentrationen im Plasma waren durch eine lange terminale Eliminationsphase charakterisiert, mit Hilfe der radioaktiven Markierung konnte die Substanz (bzw. deren Metaboliten) noch nach 22 Wochen nachgewiesen werden. Nach einer Einzeldosis wurden innerhalb von vier Wochen etwa 40% der Radioaktivi-

Candidämie: Katheter-verursacht oder nicht?

- **Mikrobiologische Hinweise auf den Katheter als Ausgangspunkt der Candidämie**
 Zeitgleich gewonnene quantitative Blutkulturen;
 Verhältnis der Keimzahl in einer Probe von zentral gewonnenem Blut und einer Probe aus dem peripheren Blut ist $\geq 5:1$
 ODER
 Zeitdauer bis zum Nachweis der Erreger im zentralvenösen Blut vor einer gleichzeitig gewonnenen Probe aus peripherem Blut ≥ 2 Std.
- **Klinische Hinweise auf den Katheter als Ausgangspunkt der Candidämie**
 - keine zytostatische Chemotherapie innerhalb eines Monats vor der Candidämie
 - keine Behandlung mit Glukokortikoiden innerhalb eines Monats vor der Candidämie
 - kein Hinweis auf eine Disseminierung der Infektion



(mod. nach Paad et al., Clin Infect Dis 2004; 38: 1119-1127)

vität im Urin und 34% in den Faeces wieder gefunden. Interessanterweise wurde in den ersten Tagen nach der Gabe nur relativ wenig Substanz eliminiert, die höchsten Ausscheidungs-raten wurden sechs bis sieben Tage nach der Infusion gemessen. Die Daten zeigen, dass die Substanz nicht rasch metabolisiert wird, sondern zunächst in die Gewebe verteilt wird. Erst danach erfolgt ein langsamer Abbau bzw. die Metabolisierung. Durch Peptid-Hydrolyse wird das ringförmige Molekül gespalten und dann acetyliert. Ein oxidativer Metabolismus spielt keine wesentliche Rolle.

ZUSAMMENFASSUNG: Caspofungin (CANCIDAS) wird innerhalb der ersten Woche nach intravenöser Gabe in die Gewebe verteilt. Die Plasmakonzentrationen sinken initial vor allem aufgrund von Verteilungsvorgängen; Metabolismus und Elimination erfolgen anschließend nur langsam.

STONE, J.A. et al.
 Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 815-823

Kongressbericht

14. ECCMID in Prag 01.–04. Mai 2004

Der 14. Europäische Kongress für klinische Mikrobiologie und Infektiologie (ECCMID) hat sich zu der größten Konferenz auf diesem Gebiet in Europa entwickelt. Vom 01.–04. Mai kamen insgesamt 6.600 Teilnehmer aus 89 Ländern in Prag zusammen und beteiligten sich an insgesamt 126 wissenschaftlichen Sitzungen. Insgesamt 2.644 Abstracts wurden zu dem Kongress eingereicht, von denen 475 (18%) abgelehnt wurden. Die meisten Abstracts kamen aus Spanien, der Türkei und Griechenland, Deutschland als das größte Land in der Europäischen Union war erst an zehnter Stelle zu finden.

Die Entwicklung neuer Antimykotika und deren klinische Positionierung wurde in mehreren Symposien diskutiert. Eine internationale Arbeitsgruppe stellte die Ergebnisse einer Vergleichsstudie von Voriconazol

(VFEND) im Vergleich zu Amphotericin B (AMPHO B u.a.) mit nachfolgend Fluconazol (DIFLUCAN) in der Therapie der Candidämie bei nicht-neutropenischen Patienten vor. Von 422 Patienten hatten 370 eine positive Blutkultur mit Nachweis von Candida innerhalb von 96 Stunden nach Studienbeginn. Auffällig war der Anteil der nicht-albicans Candida-Spezies mit 60,5% in der Voriconazol-Gruppe sowie 50% im Amphotericin B-Fluconazol-Studienarm. Bei 281 von 324 (86,6%) Studienpatienten wurden alle intravaskulären Katheter innerhalb von drei Tagen nach Studienbeginn entfernt. Die mittlere Dauer der Behandlung betrug 15 Tage in beiden Gruppen, die Amphotericin-Gabe dauerte im Mittel nur über vier Tage. Bei der Erfolgsbeurteilung zu dem spätesten relevanten Zeitpunkt der individuellen Verläufe ergab sich eine Wirksamkeit für Voriconazol von 65,1% im Vergleich zu 71,3% zum Vergleichsarm. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Deutlich mehr renale Unverträglichkeitsreaktionen wurden in der Amphotericin B/Fluconazol-Gruppe beobachtet.

Eine deutsche epidemiologische Studie auf 29 Intensivstationen (SARI) analysierte über einen Fragebogen im März 2003 das Verhalten der Stationen bezüglich der bakteriologischen Diagnostik und auch der Antibiotikaverordnungen bei unterschiedlichen Infektionen. Nur 14 der 29 Intensivstationen benutzten quantitative bakteriologische Analysen in der Diagnostik der beatmungsassoziierten Pneumonie, obwohl sie in den nationalen Richtlinien empfohlen werden. Auch die empirischen Antibiotikagaben unterschieden sich erheblich: Die 29 Intensivstationen benutzten neun unterschiedliche Antibiotikabehandlungen für die späte Manifestation der Beatmungspneumonie. Nur sechs der untersuchten Intensivstationen verabreichten eine Kombinationstherapie, um Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter als wesentliche Erreger optimal zu erfassen. Die Resistenzraten für Pseudomonas aeruginosa wurden in dieser Untersuchung mit 18,3% gegenüber Ciprofloxacin (CIPRO-BAY u.a.), mit 26,1% gegen Imipenem (ZIE-NAM) und mit 24,3% gegen Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) bestimmt. Auch der Einsatz von Glykopeptiden bei Katheter-induzierten Infektionen war in 18 von 26 Intensivstationen (69%) unangemessen häufig, da die Nachweisrate von MRSA unter 10% in den beteiligten Intensivstationen betrug. Ein europäisches Surveillance-System analysierte in 32 europäischen Ländern den Antibiotikagebrauch im ambulanten Bereich (ESAC). Im Jahre 2002 wurden Informationen über den Antibiotikaverbrauch mittels definierter täglicher Dosierungen pro 1.000 Personen/Tag (DID) erfasst. Insgesamt wurde mit einem Faktor 3,6 eine beträchtliche Variation zwischen dem höchsten und dem niedrigsten Verbrauch festgestellt (32,2 DID in Frankreich versus 9,0 DID in den Niederlanden). Der Penicillinverbrauch variierte mit einem Faktor von 4,7 zwischen Frankreich

(16,3 DID) und den Niederlanden (3,5 DID). In drei skandinavischen Ländern (Norwegen, Schweden und Dänemark) waren Schmalspektrum-Penicilline in 60% die am häufigsten verordneten Penicilline, während in sieben Ländern (Belgien, Frankreich, Italien, Spanien u.a.) diese Penicillinderivate weniger als 2% der Penicilline ausmachten. Cephalosporine variierten um den beträchtlichen Faktor von 256 zwischen Griechenland (6,7 DID und Dänemark 0,03 DID). In Frankreich und Italien bestand der höchste Cephalosporinegebrauch insbesondere mit Drittgenerations-Cephalosporinen, die 1/3 des Cephalosporineinsatzes in diesen Ländern ausmachten, darunter Ceftriaxon (ROCEPHIN) in Italien und andere orale Cephalosporine wie Cefpodoxim (ORELOX, PODOMEXEF) und Cefixim (CEPHORAL u.a.) in Frankreich. Fluorchinolone variierten ebenfalls mit einem beträchtlichen Faktor von 21 in Italien (3,8 DID) und Dänemark (0,2 DID).

Eine umfangreiche Bevölkerungsstudie in England untersuchte die bei vielen Patienten vorhandene Tendenz, ungenutzte Antibiotika im Haushalt aufzubewahren und irrational einzusetzen. Insgesamt 7.319 Haushalte konnten identifiziert werden, von denen 7.120 an der Studie teilnahmen. 1.316 (18%) dieser Haushalte berichteten über 1.659 Antibiotika, die vorrätig gehalten wurden. 365 (5%) hatten Antibiotika im Haushalt, die teilweise noch ungenutzt waren von einer vorangegangenen Verschreibung; 219 (3%) verfügten über Antibiotika, die für eine Infektion in der Zukunft von ihrem Hausarzt verordnet worden waren und 727 benutzten zum Zeitpunkt der Untersuchung ein verschriebenes Antibiotikum. Es ergaben sich keine Zusammenhänge zwischen demographischen und sozialen Gegebenheiten; Menschen aus sozial günstigeren Regionen waren allerdings weniger überzeugt, dass Antibiotika gegen Husten oder Erkältungen helfen; sie glaubten auch vermehrt, dass Bakterien auf der Haut und in ihrem Darm günstig seien für ihre Gesundheit und waren auch häufiger der Meinung, dass Antibiotikaresistenz eine Gefahr für sie persönlich oder ihre Familie darstellte.

Die Verbreitung von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) in Europa ist zu einem beunruhigenden Resistenzproblem geworden. In dem europäischen antimikrobiellen Resistenz-Surveillance-System (EARSS) wurden die Veränderungen zwischen 1999 bis 2002 in 28 Ländern analysiert. Insgesamt 53.264 S. aureus-Stämme aus Blutkulturen wurden untersucht. Die Prävalenz von MRSA variierte erheblich mit einem Faktor von 100 in den betroffenen europäischen Ländern. Niedrige Resistenzraten unter 1% wurden in Nordeuropa nachgewiesen, hohe Resistenzraten über 40% wurden in Südeuropa, in Irland und in Großbritannien beobachtet. Zwischen 1999 und 2002 trat ein signifikanter Anstieg in Deutschland von neun auf 19% auf, gleiche Veränderungen wurden in den Niederlanden (von 0,4 auf 1%), in Großbritannien (von 31 auf 45%), in Irland

von 39 auf 45% und in Belgien (von 22 auf 27%) beobachtet. In Slowenien konnte hingegen ein Rückgang von 22 auf 15% gesehen werden. Innerhalb der einzelnen Länder variierte die MRSA-Prävalenz erheblich zwischen den einzelnen Krankenhäusern, wobei Deutschland die höchste Variabilität aufwies. Eigenrecherche

Pneumonie

Dauer der Antibiotikatherapie bei Beatmungspneumonie – kurz oder lang?

Die Pneumonie bei intubierten und beatmeten Patienten ist eine außerordentlich ernste Infektion mit einer hohen Letalität. Die bisherige Praxis bezüglich der Dauer der antibiotischen Therapie einer solchen Pneumonie bestand üblicherweise in einer Periode von zwei bis drei Wochen. Sehr häufig kam es allerdings unter einer derartigen lang dauernden antibiotischen Behandlung zur Entwicklung von multiresistenten Erregern, insbesondere von *Pseudomonas aeruginosa*. In einer randomisierten prospektiven Studie mit Einschluss von 401 Patienten auf 51 französischen Intensivstationen wurde analysiert, ob eine achttägige Therapie im Vergleich zu einer 15-tägigen Therapie weniger effektiv ist. Die Diagnose einer Beatmungspneumonie wurde mittels quantitativer bronchoskopischer Kulturverfahren gesichert; 197 Patienten wurden über acht Tage und 204 Patienten über 15 Tage antibiotisch behandelt.

28 Tage nach Beginn der Beatmungspneumonie unterschieden sich die beiden Therapiegruppen nicht signifikant bezüglich Letalität, rezidivierender pulmonaler Infektionen, Beatmungstage, Organversagen oder Dauer des Intensivaufenthaltes. Die Patientengruppe mit nur achttägiger Therapie wies vermehrt Antibiotika-freie Tage (13,1 versus 8,7 Tage) auf, aber benötigte häufiger bronchoskopische Untersuchungen als die Vergleichsgruppe (60,9% versus 45,6%). Auch die Rezidivrate von Infektionen mit problematischen gramnegativen Erregern war häufiger in der Kurzzeitbehandlungsgruppe (40,6% versus 25,4%). Unter den Patienten mit rezidivierenden Infektionen lag der Anteil der multiresistenten Erreger in der Achttagestherapie-Gruppe im Vergleich zu der 15-Tage-Behandlungsgruppe höher.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine achttägige antibiotische Therapie bei Patienten mit einer Beatmungspneumonie ist offensichtlich bei unkomplizierten Patienten gleich effektiv wie eine 15-tägige Therapiedauer. Allerdings wurden in dieser Studie neutropenische Patienten, AIDS-Patienten oder auch Patienten, die immunsuppressive Medikamente erhalten hatten, ausgeschlossen. Auch Patienten mit einer zu Beginn inadäquaten antibakteriellen Therapie wurden ausgeschlossen. Weiterhin fiel auf, dass Patienten mit primären *Pseudomonas*-Infektionen einen ungünsti-

geren Verlauf unter der Kurzzeittherapie im Vergleich zu den Patienten mit einer 15-tägigen Therapie aufwiesen. Eine Übertragung dieser Ergebnisse auf sämtliche Patienten mit einer Beatmungspneumonie erscheint daher nicht möglich.

CHASTRE, J. et al.
JAMA 2003; 290: 2588-2598

Azithromycin wirksam bei Legionellen-Pneumonie

Bei hospitalisierten Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie werden in prospektiven Studien in 2–16% Legionellen ätiologisch beschrieben. Eine schnelle und zutreffende Diagnosestellung sowie eine adäquate Therapie ist notwendig, um die Letalität einer derartigen Pneumonie zu begrenzen. Mittels des seit zwei Jahren verfügbaren Urin-Antigentestes kann die häufigste Serumgruppe von *Legionella pneumophila* Serogruppe 1 schnell und präzise nachgewiesen werden. Zur Therapie empfohlen werden neuere Fluorchinolone und neuere Makrolidantibiotika, die wirksamer sein sollen als die bisherige Therapie mit Erythromycin (ERYCINUM, ERYHEXAL u.a.). In einer Firmengesponserten multizentrischen offenen Studie in Nordamerika und Kanada wurden 25 hospitalisierte Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie mit Azithromycin (ZITHROMAX) behandelt. Die Diagnose wurde mittels positivem Antigentest gesichert; schwangere Frauen und stillende Mütter wurden von der Studie ausgeschlossen, ebenfalls auch Patienten mit immunsuppressiven Behandlungen bzw. bedeutsamen Grunderkrankungen. Azithromycin wurde in den ersten zwei bis sieben Tagen intravenös in einer Dosis von 500 mg täglich verabreicht, danach weitere 1.500 mg insgesamt über die nächsten drei bis vier Tage. Die mittlere Behandlungsdauer betrug acht Tage. Von den 23 Patienten mit einem Nachbeobachtungszeitraum von vier bis sechs Wochen nach Therapieabschluss boten 22 (96%) einen klinischen Erfolg. Elf Unverträglichkeitsreaktionen wurden beobachtet, am häufigsten Übelkeit, Hautausschlag, orale Candidiasis, hepatische Reaktionen sowie Schmerzen im Injektionsbereich.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Bedeutung dieser zahlenmäßig kleinen Studie bezüglich der Azithromycin (ZITHROMAX)-Therapie einer Legionellen-Pneumonie bei hospitalisierten Patienten ist sicherlich begrenzt. Bemerkenswert ist aber die relativ kurze Therapiedauer von nur acht Tagen, die mit der langen Eliminations-Halbwertszeit der Substanz zusammenhängt. Einschränkend ist auch darauf hinzuweisen, dass die Studie nur auf die Wirksamkeit von Azithromycin bei immunkompetenten Patienten mit einer *Legionella pneumophila*-Serogruppe I-Infektion hinweist.

PLOUFFE, J. F. et al.
Clin Infect Dis 2003; 37: 1475-1480

Letalität der ambulant-erworbenen Pneumonie – Zunahme durch weniger Antibiotikatherapie?

Die Pneumonie ist unverändert eine bedeutende Erkrankung, die z. B. in Großbritannien verantwortlich ist für 10% aller Todesfälle. Im Jahr 1999 wurden in England 79.124 Patienten mit einer Pneumonie im Krankenhaus behandelt, woraus sich fast 1.000.000 Patiententage im Krankenhaus berechnen ließen. Die Pneumonie-bedingte Morbidität und Letalität weist erhebliche saisonale Variationen auf, wobei insbesondere im Winter die Letalität deutlich ansteigt. Verantwortlich hierfür ist eindeutig die Coinfektion mit Influenza-Viren, die vermehrt zu bakteriellen Superinfektionen disponiert. In den letzten Jahren ist durch eine intensive Fortbildung die Verschreibung von Antibiotika sehr kritisch beleuchtet worden. Wie weit diese Einschränkung der antibiotischen Verschreibungen Auswirkungen auf die Prognose der Pneumonien hat, wurde in einer retrospektiven umfangreichen Studie in England analysiert. Es wurden zwölfwöchige Winterperioden in den Jahren 1993/94 mit den Jahren 1999/2000 bezüglich der Pneumonie-Letalität, der Influenzainzidenz und der Antibiotikaverschreibungen in England und Wales erfasst und miteinander verglichen. Seit dem Winterhalbjahr 1995/96 reduzierte sich die Zahl der Antibiotikaverschreibungen für tiefe Atemwegsinfektionen um 30%. Im selben Zeitraum kam es zu einem Anstieg um 50,6% der Exzess-Pneumonie-Letalität im Winter. Einen signifikanten Einfluss auf diese erhöhte Letalität hatte die vermehrte Inzidenz der Influenza. Allerdings zeigte die Analyse auch, dass die Verminderung der Antibiotikaverschreibungen ebenfalls eine signifikante Assoziation mit der gestiegenen Letalität an Pneumonie aufwies.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die erhobenen Daten weisen auf eine Assoziation zwischen der in den letzten Jahren zu beobachtenden verringerten Antibiotikaverschreibung in der ambulanten Praxis und einem Anstieg der Pneumonie-Letalität in England und Wales hin. Diese retrospektiven Daten deuten auf eine zu starke Einschränkung der Antibiotikaverschreibungen bezüglich der Prognose der Pneumonie hin. Es sollte vermehrt darauf geachtet werden, welche Patienten von einer Antibiotikatherapie profitieren und welche diese unbedingt erhalten sollten.

PRICE, D. B. et al.
Respirat Med 2004; 98: 17-24

Helicobacter-Infektionen

Eradikation senkt das Risiko für Magenkarzinome

Eine chronische *Helicobacter-pylori*-Infektion ist mit einem erhöhten Risiko für die

Entwicklung von Magenkarzinomen assoziiert. Die Wirksamkeit einer *H. pylori*-Eradikationstherapie zur Prävention von Magenkarzinomen wurde allerdings bisher nicht untersucht. Eine placebokontrollierte Studie wurde in einem Hochrisikogebiet für Magenkarzinome (Mortalitätsrate 153/100.000) in China durchgeführt. Primäres Studienziel war die Untersuchung der Inzidenz von Magenkarzinomen bei eradizierten sowie placebobehandelten Personen in einem Beobachtungszeitraum von 7,5 Jahren. Des Weiteren sollten unter diesem Gesichtspunkt Patientengruppen mit und ohne initial bestehenden präkanzerösen Schleimhautveränderungen (Schleimhautatrophien, intestinale Metaplasien, Dysplasien) verglichen werden. 1.630 Personen mit normalen makroskopisch-endoskopischen Befunden sowie *H. pylori*-Nachweis wurden 1994 in die Studie eingeschlossen. Die Schleimhautbiopsien wurden nach einem standardisierten Schema entnommen. 62% der Teilnehmer hatten bei Studienbeginn keine präkanzerösen Schleimhautveränderungen. Entsprechend der Randomisierung erhielten 817 Patienten eine zweiwöchige Tripletherapie aus Omeprazol (ANTRA, OMEP u.a.), Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN, AMOCLAV u.a.) und Metronidazol (CLONT, METRONT u.a.) sowie 813 Patienten Placebo. Zur Beurteilung des Therapieerfolges wurde nach sechs Wochen in der Therapiegruppe der Harnstoff-Atemtest durchgeführt und ggf. eine Zweitlinientherapie mit Wismut-Salzen, Metronidazol, Clarithromycin (BIAXIN u.a.) und Omeprazol eingeleitet. Die Gesamteradikationsrate betrug 83,7%. Nach fünf Jahren wurden die Patienten (62%) erneut endoskopiert und Biopsien an gleichen sowie auffälligen Bereichen entnommen.

Bis zum Studienende im Dezember 2001 wurde bei 18 Patienten (Therapiegruppe n=7; Placebo n=11) ein Magenkarzinom diagnostiziert (1,1%; 147,2/100.000 Personenjahre). Damit bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen (p=0,33 Log Rank Test). Von den 18 Patienten, hatten 12 bei Studienbeginn Präkanzerosen der Magenschleimhaut (Therapiegruppe n=7; Placebo n=5). Bei der Analyse der Untergruppen konnte allerdings bei Patienten ohne initiale Präkanzerosen eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Magenkarzinomen durch *H. pylori*-Eradikation im Vergleich zu Placebogruppe erreicht werden.

Die kumulative Inzidenz war in den ersten 34 Monaten gleich und stieg dann in der Placebogruppe deutlich an. Im Gegensatz dazu konnte kein Effekt erzielt werden, wenn initial Präkanzerosen vorlagen. Als mögliche Erklärung für dieses Ergebnis wird das Vorliegen von bereits irreversiblen, molekularen zellulären Veränderungen diskutiert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine zweiwöchige Behandlung mit Omeprazol (ANTRA, OMEP u.a.), Amoxicillin / Clavulansäure (AUGMENTAN, AMO-

CLAV u.a.) und Metronidazol (CLONT, METRONT u.a.) bewirkte eine reduzierte Inzidenz von Magenkarzinomen bei einer Kontrolluntersuchung 7,5 Jahre später. Diese Studie konnte erstmalig zeigen, dass die Eradikationstherapie bei Patienten mit einer chronischen *Helicobacter-pylori*-Infektion ohne präkanzeröse Schleimhautveränderungen das Risiko für die Entstehung eines Magenkarzinoms vermindern kann. Die Eradikationstherapie wird daher in Hochrisikogebieten empfohlen.

WONG, B. C. et al.
JAMA 2004; 291: 187-194

Antibiotikaresistenz behindert eine wirksame Helicobacter-Therapie

Eine Infektion mit *Helicobacter pylori* kann assoziiert sein mit peptischen Magen- und Duodenalulzera, Magentumoren und einer nicht ulzerösen Dyspepsie. Mittel der Wahl ist die Kombination aus einem Protonenpumpenhemmer bzw. H2-Blocker plus zwei Antibiotika. In den letzten Jahren ist es allerdings zu einer vermehrten Resistenz der eingesetzten Antibiotika gekommen. Ärzte in Hongkong untersuchten die Auswirkungen einer solchen Resistenz gegenüber *H. pylori* in einer Dreifachtherapie bestehend aus Omeprazol (ANTRA, OMEP u.a.), Clarithromycin (BIAXIN u.a.) sowie Metronidazol (CLONT, METRONT u.a.). 196 konsekutive Patienten in einer Klinik in Hongkong wurden in die Studie aufgenommen, die alle eine *H. pylori*-Infektion aufwiesen. Die Diagnose wurde endoskopisch mittels Kulturen und mittels Harnstoff-Atemtest gesichert. 74 Isolate (37,8%) hatten eine Metronidazol-Resistenz, 27 (13,8%) waren gegen Clarithromycin resistent. Sechs Wochen nach einer einwöchigen Therapie wurde bei 190 Patienten die endoskopische Untersuchung wiederholt. In der Analyse der *H. pylori*-Eradikationsraten ergaben sich signifikant günstigere Ergebnisse soweit Metronidazol und Clarithromycin-empfindliche Stämme vorlagen. Bei 24 von 33 Patienten mit einem therapeutischen Misserfolg waren Kulturen vorhanden, die bei 21 (88%) eine Resistenz sowohl gegenüber Metronidazol, als auch im gleichen Umfang gegenüber Clarithromycin zeigten sowie eine Resistenz gegenüber beiden Substanzen bei 18 Patienten (75%). Bei 101 Patienten mit einer erfolgreichen *H. pylori*-Eradikation nach sechs Wochen wurde im Abstand von 12 Monaten ein Harnstoff-Atemtest vorgenommen, der bei 100 Patienten negativ verlief.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser Studien deuten daraufhin, dass die antibiotische Resistenz eine bedeutsame Rolle in der mangelnden Eradikation von *H. pylori* darstellt. Möglicherweise kann die Zugabe von Wismut-Salzen (diverse Handelsnamen), der Einsatz anderer Antibiotika oder auch eine längere Therapiedauer die Eradikationsraten bei derartigen Patienten verbessern. In Ländern mit hohen Resistenzraten sollten vermehrt mikrobiologische Untersuchungen vorge-

nommen werden. Auf der anderen Seite zeigen die Ergebnisse dieser Studie auch, dass eine erfolgreiche Eradikation über mindestens ein Jahr einen anhaltenden Erfolg erbringt.

WONG, W.M. et al.
Clin Infect Dis 2003; 37: 882-889

Pädiatrie

Rezidivierende Otitis media – Was ist die optimale Prophylaxe?

Wegen der zunehmenden Resistenz der bakteriellen Erreger wird von den behandelnden Pädiatern bei rezidivierender akuter Otitis media vermehrt auf eine Chemoprophylaxe verzichtet. Alte Behandlungsmöglichkeiten werden wiederum neu entdeckt und untersucht. Finnische Ärzte führten eine randomisierte Studie bei 180 Kindern mit einem Lebensalter zwischen zehn und 24 Monaten durch, die mindestens drei Rezidive einer Otitis während der letzten sechs Monate erlitten hatten. Drei Gruppen wurden analysiert: Eine Gruppe erhielt ein Placebo, die zweite Gruppe erhielt Sulfafurazol (in Deutschland nicht im Handel) in einer Dosierung von 50 mg/kg einmal täglich über sechs Monate und bei der dritten Gruppe wurde eine Entfernung der Rachenadenoiden vorgenommen.

Zu den Studienzeitpunkten sechs Monate und zwei Jahre nach Beginn wiesen die drei Gruppen weitgehend vergleichbare Misserfolgsraten auf. Misserfolge waren definiert als zwei Otitis-Episoden innerhalb von zwei Monaten oder drei Episoden innerhalb von sechs Monaten oder auch ein Mittelohrerguss über einen Zeitraum von zwei Monaten. In der Gruppe mit einer vorgenommenen Adenoidektomie lag die Misserfolgsrate bei 42%, 34% betrug diese mit der Chemoprophylaxe und 52% bei der Gabe von Placebo. Sekundäre Studienparameter wie Anzahl der Otitis-Episoden, Arztbesuche oder auch antibiotische Verordnungen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den drei Gruppen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Adenoidektomie war nicht wirksam in dieser Studie, um rezidivierende Otitiden zu verhindern. In anderen Studien haben sich die Einlage eines Mittelohrröhrchens und in einigen Studien auch die Chemoprophylaxe als wirksam erwiesen. Allerdings muss bei der Chemoprophylaxe die zunehmende Resistenz von Pneumokokken gegenüber bestimmten Antibiotika berücksichtigt werden, die diesen Ansatz in Zukunft vermehrt problematisch erscheinen lässt.

KOIVUNEN, P. et al.
Brit Med J 2004; 328: 487-490

Pneumokokkenvakzination bei Kleinkindern – eine Erfolgsstory

Im Februar 2000 wurde erstmals die siebenvalente, konjugierte Pneumokokkenvakzine

(PREVENAR) eingeführt und erfuhr in kurzem Zeitraum eine große Resonanz. In einer epidemiologischen Studie an acht nordamerikanischen Kinderkrankenhäusern wurde die Inzidenz von invasiven Pneumokokkeninfektionen und deren Erreger seit 1994 erfasst. Die Anzahl der invasiven Pneumokokkeninfektionen bei Kindern mit einem Lebensalter unter 24 Monaten lag um 58% niedriger im Jahr 2001 und um 66% niedriger im Jahr 2002 im Vergleich zu den mittleren jährlichen Inzidenzen in den Jahren 1994 bis 2000. Wurden nur die im Impfstoff enthaltenen Serogruppen betrachtet, so waren die Reduktionsraten noch deutlicher mit 63% bzw. 77%. Allerdings stieg die Anzahl der nicht im Impfstoff enthaltenen Serotypen bei den Kindern im Jahre 2001 um 28% und im Jahre 2002 um 66% an im Vergleich zu den Jahren 1994 bis 2000. Während dieses Zeitraums von 1994 bis 2001 erhöhte sich auch die Penicillinresistenz der Pneumokokken von 15% im Jahr 1994 auf 45% im Jahr 2001, interessanter Weise wurde im Jahr 2002 ein Abfall der Resistenz auf 33% beobachtet.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die dargestellten Resultate sind außerordentlich erfreulich. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sehr junge Kinder in den letzten drei Jahren deutlich weniger Pneumokokken-induzierte Sepsiserkrankungen und Meningitis entwickelten im Vergleich zu früheren Zeiten. Der Anstieg der nicht in der Vakzine enthaltenen Pneumokokken-Serotypen ist beunruhigend, jedoch gibt es Tendenzen bei den pharmazeutischen Herstellern, die Anzahl der Serotypen in neu entwickelten Impfstoffen zu erhöhen.

KAPLAN, S. L. et al.
Pediatrics 2004; 113: 443-449

Vancomycin-Resistenz

Vancomycin-resistente Enterokokken – Linezolid- oder Quinupristin-Dalfopristin-Therapie?

In einigen Ländern, insbesondere den USA, werden zunehmend Vancomycin-resistente Enterococcus faecium-Keime isoliert, die ein erhebliches therapeutisches Problem darstellen. Auch in der Bundesrepublik Deutschland werden vereinzelt derartige Stämme beschrieben. Infektionen mit diesen resistenten Keimen treten vorwiegend bei Patienten mit hämatologischen oder neoplastischen Grunderkrankungen auf. Bei septischen Infektionen mit Vancomycin-resistenten Enterococcus faecium (VREF) beträgt die Letalität bis zu 40%. Bis vor einigen Jahren standen keine effektiven Antibiotika für derartige Infektionen zur Verfügung, seit kurzem sind mit Quinupristin-Dalfopristin (SYNERCID) und mit Linezolid (ZYVOXID) wirksame

Antibiotika für die Behandlung zugelassen worden. Aus einem Tumorzentrum in Houston/Texas wird über eine prospektive randomisierte Studie aus den Jahren 1998 bis zum Jahr 2001 berichtet, in die 40 Patienten mit gesicherter VREF-Infektion eingeschlossen wurden. 19 Patienten erhielten Linezolid in einer Dosis von zweimal 600 mg täglich i.v. oder oral, 21 Patienten wurden mit Quinupristin-Dalfopristin 7,5 mg/kg i.v. alle acht Stunden behandelt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 14,7 Tage in der Linezolid-Gruppe und 10,9 Tage in der Vergleichsgruppe. Die demographischen Parameter beider Gruppen waren vergleichbar, allerdings beinhaltete die Quinupristin-Dalfopristin-Gruppe mit acht (38%) mehr kritisch-krank Patienten im Vergleich zu zwei (11%) in der Linezolid-Gruppe. Mehr als 90% der Patienten hatten eine Sepsis. Die klinischen Ergebnisse zeigten mit elf therapeutischen Erfolgen (58%) eine zwar etwas günstigere Tendenz in der Linezolid-Gruppe gegenüber neun (43%) in der Vergleichsgruppe, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant. Dies galt auch bezüglich der mikrobiologischen Ergebnisse (90% versus 71%). Deutliche Unterschiede ergaben sich hinsichtlich des Unverträglichkeitsspektrums beider Substanzen. Bei sieben (33%) der Patienten unter Quinupristin-Dalfopristin entwickelten sich ausgeprägte Myalgien und Arthralgien, die bei einem Patienten zum Abbruch der Therapie führten. Bei zwei Patienten wurden durch eine Reduktion der Dosis diese erheblichen Nebenwirkungen verhindert, bei allen Patienten verschwanden die Symptome nach Ende der Behandlung. Linezolid auf der anderen Seite induzierte bei zwei (11%) der Patienten eine ausgeprägte Thrombozytopenie innerhalb einer Woche nach Beginn der Behandlung. Beide Patienten litten allerdings an einer akuten myeloidischen Leukose und ihre primär schon niedrige Thrombozytenzahl wurde um das Dreifache vermindert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Therapie von septischen Infektionen bei Tumorpatienten durch Vancomycin-resistente Enterococcus faecium-Stämme ist mit Linezolid (ZYVOXID) oder Quinupristin-Dalfopristin (SYNERCID) effektiv möglich. Bedingt durch die schweren Grunderkrankungen der Patienten sind die klinischen Erfolge mit 58% bzw. 43% nicht sehr eindrucksvoll – andere wirksame Alternativen stehen jedoch nicht zur Verfügung. Das Nebenwirkungsspektrum unterscheidet sich zwischen den beiden Therapieformen mit ausgeprägten Myalgien und Arthralgien in der Quinupristin-Dalfopristin-Gruppe und Thrombozytopenien während der Linezolid-Behandlung.

RAAD, I. et al.
J Antimicrob Chemother 2004; 53: 646-649

Osteomyelitis-Behandlung mit Vancomycin – mehr Resistenzen?

Die häufig über einen sehr langen Zeitraum notwendige antibiotische Therapie einer

Osteomyelitis beinhaltet erhöhte Risiken von Nebenwirkungen und auch die Entwicklung von resistenten Erregern. Experten haben in den vergangenen Jahren besonders befürchtet, dass eine langdauernde Vancomycin-Behandlung (VANCOMYCIN CP LILLY u.a.) bei Patienten mit Infektionen, beziehungsweise Kolonisation durch *S. aureus*, zu einer vermehrten Resistenzentwicklung von Vancomycin intermediär oder/und Vancomycin-resistenten Staphylokokken führen könnte. In einer prospektiven Beobachtungsstudie haben Infektiologen in der Schweiz und in Frankreich bei 34 Patienten mit einer durch Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) verursachten Osteomyelitis untersucht, inwieweit diese Resistenzbefürchtungen zutreffen. Die Patienten wurden entweder mit einer Standarddosierung (20 mg/kg täglich; mittlere Behandlungsdauer 34 Tage) oder mit einer hohen Dosierung (40 mg/kg täglich; mittlere Behandlungsdauer 37 Tage) intravenös behandelt, um Talkonzentrationen im Serum von 10-15 mg/l bzw. 20-25 mg/l zu erreichen. Zu Beginn der Behandlung wurde eine Körperreinigung mit 4%iger Chlorhexidin-Seife vorgenommen und 2%iges intranasales Mupirocin (TURIXIN u.a.) für fünf Tage appliziert. An drei Körperbereichen (Wunden, Nasenschleimhaut, Inguinalbereich) erfolgten regelmäßig Abstriche hinsichtlich der Entwicklung von Methicillin- und Vancomycin-resistenten Erregern. Die MRSA-Kolonisationsfrequenzen zu Beginn, am Ende der Behandlung und nach zwei Monaten lagen bei 100%, 25% und 55% in der Standarddosierungsgruppe sowie bei 100%, 43% und 36% in der Hochdosisgruppe. Sämtliche MRSA-Isolate von den 16 Patienten mit einer persistierenden oder rezidivierenden Kolonisation zum Zeitpunkt der Nachkontrolle wiesen weder eine verminderte Vancomycin-Empfindlichkeit auf, noch wurde eine Rekolonisation mit einem neuen MRSA-Stamm beobachtet.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser zahlenmäßig begrenzten Studie war eine längere Behandlung mit Vancomycin (VANCOMYCIN CP LILLY u. a.) von MRSA-kolonisierten Patienten nicht mit der Entwicklung einer Vancomycin-Resistenz assoziiert; darüber hinaus konnte auch keine Veränderung des genetischen Profils der kontinuierlich nachgewiesenen MRSA-Stämme nachgewiesen werden. Die Aussagefähigkeit dieser Studie ist allerdings wegen der kleinen Patientenzahl und der begrenzten Zeitdauer für die Kontrollen eingeschränkt.

BERNARD, L. et al.

Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24: 650-654

Nebenwirkungen

Unverträglichkeit während der Malaria-riaphylaxe

Bei Reisen in Malaria-endemischen Ländern wird allgemein und nachdrücklich eine Mala-

Postvertriebsstück A 13140

Entgelt bezahlt

Zeitschrift für Chemotherapie
Steinplatz 1, 10623 Berlin
Telefon 030/312 50 59

riaphylaxe empfohlen. Dennoch sind in Deutschland im Jahre 2002 840 Malariaerkrankungen gemeldet worden. Obwohl zahlreiche wirksame prophylaktische Regime zur Verfügung stehen, ist die Compliance der Reisenden wegen Unverträglichkeitsreaktionen häufig recht schlecht. In einer Multizenterstudie in den Jahren zwischen 1998 und 2001 wurden 623 nicht immune Reisende in Länder südlich der Sahara in Afrika untersucht hinsichtlich des Ausmaßes und der Art der Unverträglichkeitsreaktionen von vier unterschiedlichen Standard-prophylaktischen Behandlungen. Etwa die gleiche Anzahl der Touristen erhielten Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.), Mefloquin (LARIAM) oder fixe Kombinationen von Chloroquin (RESOCHIN u.a.) plus Proguanil (PALUDRINE u.a.) oder Atovaquon plus Proguanil (MALARONE). Die Medikamente wurden 17 Tage vor Reisebeginn eingenommen und bis zu 28 Tagen nach der Rückkehr appliziert. 22 Patienten schieden aus der Studie aus, wobei die Mehrzahl ursächlich über Unverträglichkeitsreaktionen klagte. 85% der Reisenden berichteten wenigstens eine Unverträglichkeitsreaktion, einige wenige davon als ernsthafte Symptome. Chloroquin plus Proguanil war das Medikament mit der höchsten Nebenwirkungsquote (45% von leichten bis mäßig schweren Reaktionen), gefolgt von Mefloquin (42%), Doxycyclin (33%) und Atovaquon / Proguanil (32%). Die höchste Inzidenz von schweren Unverträglichkeits-

reaktionen fanden sich in der Mefloquin und Chloroquin / Proguanil-Gruppe. Neuropsychologische Reaktionen, besonders bei Frauen, waren am häufigsten in der Mefloquin-Gruppe, mäßig ausgeprägte Hautreaktionen traten am häufigsten in der Chloroquin / Proguanil-Gruppe auf. Frauen berichteten auch am häufigsten über gastrointestinale und Hautprobleme – in der Regel deutlich mehr als die männlichen Probanden. Insgesamt war die Kombination aus Chloroquin plus Proguanil das am schlechtesten tolerierte prophylaktische Regime; Doxycyclin und Atovaquon / Proguanil stellten sich als die am besten verträglichen Substanzen heraus.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Dieser Kopf-an-Kopf-Vergleich von vier Malaria-prophylaxe-Regimen ergab, dass alle vier Nebenwirkungen verursachen. Einige dieser Unverträglichkeitsreaktionen können und sollten allerdings akzeptiert werden, wenn dabei die nicht unbeträchtliche Letalität und Morbidität der Malaria berücksichtigt wird. Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.) und Atovaquon / Proguanil (MALARONE) erwiesen sich als die am besten verträglichen Substanzen; diese können jedoch nur in Ländern empfohlen werden, in denen eine Wirksamkeit dieser Substanzen gegen die Malaria-Parasiten besteht.

SCHLAGENHAUF, P. et al.
Brit Med J 2003; 327: 1078-1081

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Steinplatz 1, 10623 Berlin

Herausgeber: Prof. Dr. med. H. Lode, Mitherausgeber:
Prof. Dr. med. R. Stahlmann (Arzt und Apotheker)

Redaktion: Prof. Dr. med. G. Höfken, Dresden, Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Frau Dr. A. Kuhnke, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Dr. M. Kresken, Bonn, Frau A. Spahi-Zimmermann (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen 33,- Euro, für Studenten und Pensionäre 23,- 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.