

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Juli/August 2007 - 28. Jahrg.

Übersicht

Prophylaxe der infektiösen Endokarditis

Die infektiöse Endokarditis ist eine seltene, aber lebensgefährliche Infektion. Trotz der Fortschritte bezüglich der Diagnostik, der antimikrobiellen Therapie, der chirurgischen Techniken und der Beherrschung von Komplikationen haben Patienten mit einer infektiösen Endokarditis unverändert eine hohe Letalität. Das Prinzip der Prophylaxe der infektiösen Endokarditis beruht auf der Hypothese, dass Bakteriämien, welche im Rahmen medizinischer Eingriffe entstehen, bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren zu infektiösen Endokarditiden führen können. Es wird vermutet, dass eine prophylaktische Gabe von Antibiotika effektiv und eindeutig diese Infektionen verhindern kann. Allerdings ist dieses Konzept beim Menschen nie im Rahmen einer prospektiven, randomisierten und plazebokontrollierten Studie untersucht worden. Die Annahme der Effektivität und Effizienz der Prophylaxe stützt sich auf uneinheitliche Expertenmeinungen, tierexperimentelle Daten, Fallberichte, sowie auf Daten aus Studien zu Teilaspekten des Konzeptes bzw. widersprüchliche Daten aus Beobachtungsstudien. Die aktuell publizierten Leitlinien der „American Heart Association“¹ berücksichtigen vermehrt diese Einschränkungen und stellen eine konsequente Weiterentwicklung der vor 50 Jahren begonnenen Empfehlungsaktivitäten dieser Gesellschaft dar.

Die zugrunde liegenden Basisprinzipien dieser Leitlinien waren die folgenden:

1. Die Prävention einer infektiösen Endokarditis ist immer der Behandlung einer manifesten Infektion vorzuziehen;
2. bestimmte kardiale Grunderkrankungen disponieren vermehrt zu einer Endokarditis;
3. Bakteriämien mit Erregern, die eine Endokarditis verursachen können, treten vermehrt im Zusammenhang mit invasiven zahnärztlichen Maßnahmen, gastrointesti-

Inhalt

4/2007

Übersicht

- Prophylaxe der infektiösen Endokarditis Seite 31-34
- Prothesenendokarditis – verändertes Erregerspektrum Seite 34

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (22)

- Campylobacter Seite 33

Neueinführung

- Telbivudin Seite 34-36

Mittel der Wahl

- Cefepim – schlechter als andere β -Laktame? Seite 36

Pneumonien

- Bedeutung von atypischen Erregern Seite 36-37
- Makrolide in Kombination bei Bakteriämien Seite 37
- Vergleichende Legionellen-Aktivität Seite 37

Chronische Bronchitis

- Welches Antibiotikum bei der Exazerbation Seite 38
- Prädiktives Modell zur bakteriellen Ätiologie Seite 38

Prävention

- Prävention rezidivierender *C. difficile*-Infektionen Seite 38-39
- Statine als Infektionsprophylaxe Seite 39
- Neue Papillomavirus – Vakzine Seite 39-40

Resistenz

- Tigecyclin und *Acinetobacter baumannii* Seite 40

nalen und urogenitalen Eingriffen auf;
4. eine antimikrobielle Prophylaxe erwies sich im Tierversuch als wirksam in der Prävention einer experimentellen Endokarditis;
5. es wird angenommen, dass eine antimikrobielle Prophylaxe beim Menschen eine Endokarditis wirksam verhindert nach zahnärztlichen, gastrointestinalen und urogenitalen Eingriffen.

Diese Annahme unter Punkt 5 erscheint nicht realistisch und es besteht hierfür keine ausreichende Evidenz, so dass insgesamt ge-

genüber vorangegangenen Empfehlungen die Indikationen für eine medikamentöse Endokarditisprophylaxe deutlich eingeschränkt werden.

Pathogenese der infektiösen Endokarditis

In der Pathogenese der infektiösen Endokarditis steht initial die Bildung thrombotischer Auflagerungen auf dem Endothel in Folge eines turbulenten Flusses im Bereich von Engstellen oder endothelialen Läsionen ganz im Vordergrund. Durch Alterationen

Empfohlene Prophylaxe vor zahnärztlichen Eingriffen ¹			
Situation	Antibiotikum	Einzeldosis 30-60 Minuten vor dem Eingriff	
		Erwachsene	Kinder
Orale Einnahme	Amoxicillin ²	2 g	50 mg/kg
Orale Einnahme nicht möglich	Ampicillin	2 g i.v./i.m.	50 mg/kg i.v./i.m.
	oder Cefazolin	1 g i.v./i.m.	50 mg/kg i.v./i.m.
	bzw. Ceftriaxon	1 g i.v./i.m.	50 mg/kg i.v./i.m.
Penicillin- oder Ampicillinallergie – orale Einnahme	Cephalexin ³	2 g	50 mg/kg
	oder Clindamycin	600 mg	20 mg/kg
	oder Azithromycin	500 mg	15 mg/kg
	bzw. Clarithromycin	500 mg	15 mg/kg
Penicillin- oder Ampicillinallergie – orale Einnahme nicht möglich	Ceftriaxon ⁴	1 g i.v./i.m.	50 mg/kg i.v./i.m.
	bzw. Cefazolin	1 g i.v./i.m.	50 mg/kg i.v./i.m.
	oder Clindamycin	600 mg i.v./i.m.	20 mg/kg i.v./i.m.

¹zu Besonderheiten der Prophylaxe vor Eingriffen am Respirationstrakt, Gastrointestinaltrakt oder Urogenitaltrakt sowie an infizierten Haut- und Hautanhangsgebilden und am muskuloskeletalen System (siehe Text)

²Penicillin V oder Propicillin können als Alternative verwendet werden

³oder ein anderes Cephalosporin mit entsprechendem Wirkspektrum in äquivalenter Dosis

⁴Cephalosporine sollten nicht appliziert werden bei Patienten mit vorangegangener Anaphylaxie, Angioödem oder Urtikaria nach Penicillin- oder Ampicillineinnahme.

der Mukosa im Rahmen von zahnärztlichen Eingriffen oder Manipulationen im Respirations-, Urogenital- oder Gastrointestinaltrakt kommt es zu transitorischen Bakteriämien mit Endokarditis-typischen Erregern. In Abhängigkeit von verschiedenen Virulenzfaktoren erfolgt die Adhäsion der Mikroorganismen mit nachfolgender Kolonisation der thrombotischen Auflagerungen. Durch fortgesetzte Anlagerung von Fibrin und Thrombozyten entstehen Vegetationen, die mit Mikroorganismen besiedelt werden.

Grundlage der Prophylaxe

Transitorische Bakteriämien treten in unterschiedlicher Häufigkeit bei zahnärztlichen Eingriffen auf. Dabei sind die beobachteten Frequenzen sehr variabel und reichen selbst bei Zahnextraktionen von 10 bis 100%. Transitorische Bakteriämien werden allerdings in 7 bis 68% selbst im Zusammenhang mit täglichen Aktivitäten wie Zähneputzen, dem Gebrauch von Zahnseide oder dem Kauen von Nahrung beobachtet. Diese Bakteriämien werden trotz der Vielfalt der oralen Flora meist durch Streptokokken der so genannten Viridans-Gruppe verursacht. Dabei ist das Inokulum der beobachteten

Bakteriämien sowohl nach Zahnextraktion als auch nach täglichen Routineaktivitäten mit $< 10^4$ CFU/ml gering.

Zur Effektivität einer medikamentösen Prophylaxe mit verschiedenen Antibiotika zur Vermeidung transitorischer Bakteriämien nach zahnärztlichen Eingriffen beim Menschen liegen widersprüchliche Daten vor. Es gibt insbesondere keine Hinweise, dass die erfolgreiche Verminderung von Dauer, Ausmaß oder Häufigkeit transitorischer Bakteriämien nach zahnärztlichen Eingriffen auch die Inzidenz infektiöser Endokarditiden nach solchen Eingriffen verringert. Die Effektivität einer medikamentösen Prophylaxe zur Vermeidung infektiöser Endokarditiden nach zahnärztlichen Eingriffen beim Menschen wurde bisher lediglich in retrospektiven Studien gezeigt.²

In prospektiven Fallkontrollstudien war eine medikamentöse Prophylaxe entweder nicht wirksam, oder es wurde, selbst bei Annahme einer 100%igen Effektivität der Prophylaxe, nur ein minimaler Effekt errechnet. Dieser wurde als klinisch nicht bedeutsam angesehen, da die Anzahl der zu behandelnden Patienten in keinem Ver-

hältnis zur Zahl der dadurch vermeidbaren Endokarditisfälle stehen würde.³

Endokarditis-Risiko nach Zahnbehandlungen

Das absolute Risiko einer infektiösen Endokarditis durch eine vorangegangene Zahnbehandlung ist nicht bekannt. Eine genaue Berechnung ist schwierig, da einerseits zahnärztliche Eingriffe häufig sind und andererseits die Inkubationszeit unbekannt ist. In älteren Studien wurde vermutet, dass die Inkubationszeit zwischen sieben und 14 Tagen liegen könnte, da bis zu 85% der Ereignisse in diesem Zeitraum nach einem zahnärztlichen Eingriff auftreten. Ein kausaler Zusammenhang zwischen einer Bakteriämie nach Zahnbehandlung und einer nachfolgenden Endokarditis ist nie nachgewiesen worden. Schätzungen zufolge liegt das absolute Risiko einer infektiösen Endokarditis nach Zahnbehandlungen in der Normalbevölkerung bei 1:14 Mio., bei Patienten mit Mitralklappenprolaps bei 1:1,1 Mio., bei angeborenen Vitien bei 1:475 Tsd., bei rheumatischen Vitien bei 1:142 Tsd., bei Klappenprothesen bei 1:114 Tsd. und bei stattgehabter Endokarditis bei 1:95 Tsd.

Wer profitiert von einer Prophylaxe?

Patienten mit dem größten zu erwartenden Nutzen durch eine medikamentöse Endokarditisprophylaxe sind Patienten mit einem wahrscheinlich schweren oder tödlichen Verlauf der Infektion. Zu dieser Gruppe gehören auch die Patienten mit dem höchsten Lebenszeitrisko sowie diejenigen mit dem höchsten Risiko der Manifestation einer infektiösen Endokarditis nach Zahnbehandlungen.

1. Patienten mit Klappenprothesen-Endokarditis haben bei identischen Erregern eine wesentlich höhere Letalität als Patienten mit Nativklappen-Endokarditis.
2. Patienten mit einem Endokarditisrezidiv entwickeln ebenfalls häufiger Komplikationen und haben eine höhere Letalität als Patienten mit einer Erstinfektion.
3. Bei Patienten mit angeborenen Vitien scheinen insbesondere Patienten mit zyanotischen Vitien, palliativen Shunts und implantierten Prothesen ein hohes Lebenszeitrisko mit einem schweren oder letalen Verlauf aufzuweisen.
4. Patienten, die nach einer Herztransplantation eine Valvulopathie entwickeln, haben ebenfalls eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen schweren bzw. letalen Verlauf einer infektiösen Endokarditis.

Die medikamentöse Prophylaxe einer infektiösen Endokarditis wird nur noch bei den genannten Patienten mit den entsprechenden Risikokonstellationen emp-

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (22)

Campylobacter

Morphologie und Kultur: Die Gattung *Campylobacter* gehört zur Gruppe von Bakterien, die spiralig gebogen sind. Es handelt sich um gramnegative, stark bewegliche Stäbchenbakterien, die strikt mikroaerophil sind. Die wichtigste humanpathogene Spezies ist *C. jejuni*. Weitere Spezies mit Bedeutung als Krankheitserreger beim Menschen sind *C. coli*, *C. lari* und *C. fetus*. Die Kultivierung der Bakterien erfolgt auf Blutagar-Platten in einer Atmosphäre, die 85% N₂, 5% O₂ und 10% CO₂ enthält. Die optimale Inkubationstemperatur variiert zwischen 25°C für *C. fetus* und 42° für *C. jejuni*.

Epidemiologie: *Campylobacter*-Spezies sind Zoonoseerreger. Sie gehören weltweit zu den häufigsten Erregern von Durchfallerkrankungen. In Europa treten sie vor allem in der warmen Jahreszeit auf. *Campylobacter* kommen bei vielen Tieren als enterale Kommensalen vor. Bei Geflügel findet sich überwiegend *C. jejuni*, während *C. coli* zumeist bei Schweinen vorkommt. Die Erreger können auch in der Umwelt, vor allem bei niedrigen Temperaturen (Kühl- und Gefrierschrank), gut überleben. Die Übertragung der Keime auf den Menschen erfolgt zumeist über kontaminierte Nahrungsmittel. Als wichtigste Vehikel gelten rohes bzw. unzureichend erhitztes Fleisch (vor allem Geflügelfleisch) und Rohmilch. Übertragungen durch kontaminiertes Trinkwasser und von durchfallkranken Haustieren auf den Menschen sind ebenfalls möglich. Bereits 500 Bakterien können eine Erkrankung auslösen.

Der Nachweis von *Campylobacter*-Spezies ist meldepflichtig. Im Jahr 2006 wurden dem Robert Koch-Institut mehr als 50.000 Fälle berichtet.

Pathogenese und Krankheitsbilder: Die Inkubationszeit beträgt meistens zwei bis fünf Tage. Über die Mechanismen der Pathogenität ist nicht sehr viel bekannt. *C. jejuni* produziert ein Enterotoxin und verschiedene Zytotoxine. Die Besiedlung des Darms erfolgt über die Adhäsion an Epithelzellen. Die Zellen werden dann geschädigt oder die Bakterien dringen in sie ein. Nach Durchtritt durch die Lamina propria kann eine systemische Infektion entstehen. Kinder sind empfänglicher für *Campylobacter*-Infektionen als Ältere. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung als akute Enteritis, die durch dünnbreiige bis wässrige Durchfälle, z.T. mit Blut-

beimengungen, sowie krampfartige Abdominalschmerzen und Fieber charakterisiert ist. Die Dauer der Erkrankung beträgt in der Regel einen bis sieben Tage. Die Erkrankung ist mit einer hohen Selbstheilungsrate assoziiert. Allerdings tritt bei 5-10% der nicht behandelten Patienten ein Rezidiv auf. Bei abwehrgeschwächten Patienten kann die Erkrankung auch protrahiert oder chronisch verlaufen. Gelegentlich manifestiert sich als Spätfolge der Infektion eine reaktive Arthritis. Auch das Nervensystem kann betroffen sein (Guillain-Barré-Syndrom). Bei *C. fetus* finden sich vereinzelt auch andere Krankheitsbilder wie Endokarditis, Meningitis, Peritonitis, Cholezystitis, Salpingitis und Sepsis. Vorwiegend sind abwehrgeschwächte Patienten betroffen.

Diagnostik: Der Schwerpunkt der Labordiagnose liegt in der kulturellen Anzucht. Dabei sind die mikroaerophilen Bedingungen einzuhalten (s. o.). Bei der Isolierung von *C. jejuni* aus möglichst frischem Stuhl werden Selektivnährmedien verwendet. Die Inkubation erfolgt bei 42° C über 48 Stunden. Zur Differenzierung zwischen *C. jejuni* von anderen *Campylobacter*-Spezies dient die Fähigkeit von *C. jejuni* zur Hydrolyse von Hippurat. Der Nachweis von *C. jejuni* kann auch durch Antigennachweis im Stuhl mittels ELISA oder durch Nukleinsäurenachweis (PCR) erfolgen. Allerdings gelten beide Verfahren als noch nicht ausreichend validiert. Die Isolierung von *C. fetus* bereitet wenig Schwierigkeiten, wenn der Keim im Untersuchungsgut (z.B. Blut, Liquor, Gelenkpunktat, Eiter usw.) als alleiniger Erreger vorkommt.

Therapie: In der Regel reicht eine symptomatische Therapie aus (ggf. mit Wasser und Elektrolytsubstitution), da die Enteritis zumeist selbstlimitierend ist. Bei hohem Fieber, septisch verlaufenden Infektionen, schweren klinischen Verläufen und Infektionen bei abwehrgeschwächten Patienten ist jedoch eine antibiotische Therapie erforderlich. Mittel der Wahl sind Erythromycin (ERYTHROCIN u.a.) und Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.). Allerdings ist die Resistenzhäufigkeit bei *C. jejuni* gegenüber Ciprofloxacin in den letzten Jahren auf fast 50% angestiegen. Eine Makrolid-Resistenz liegt bei weniger als 10% der Isolate vor.

Meldepflicht: Gemäß IfSG bei Krankheitsverdacht, direktem oder indirektem Erregernachweis

fohlen. Dabei erscheint eine Prophylaxe bei den vorgenannten Indikationen sehr wahrscheinlich sinnvoll, die Effektivität ist jedoch nicht eindeutig nachgewiesen (Evidenzgrad II B in den Empfehlungen).

Prophylaxe-Empfehlungen

Eine medikamentöse Prophylaxe sollte generell 30 bis 60 Minuten vor einem Eingriff verabreicht werden. Nur für den Fall, dass ein Individuum keine Prophylaxe erhalten hat, kann diese bis zu zwei Stunden nach dem Eingriff nachgeholt werden.

Zahnärztliche Eingriffe

Als Risikoprozeduren werden alle zahnärztlichen Eingriffe angesehen, die zu Bakteriämien führen können. Das sind Eingriffe, die mit Manipulationen am Zahnfleisch, der periapikalen Zahnregion oder mit Perforation der oralen Mukosa ein-

hergehen. Bei den zuvor genannten Risikopatienten wird bei diesen Maßnahmen eine Prophylaxe empfohlen. Dazu zählen auch die Nahtentfernung, die Entnahme von Biopsien und die Platzierung kieferorthopädischer Bänder, jedoch nicht die Injektion von Lokalanästhetika in gesundes Gewebe (abgesehen von der intraligamentären Anästhesie), zahnärztliche Röntgenaufnahmen, die Platzierung oder die Anpassung prothetischer oder kieferorthopädischer Verankerungselemente und die Platzierung kieferorthopädischer Klammern. Gleiches gilt für Lippentraumata oder Verletzungen der oralen Mukosa sowie physiologischem Milchzahnverlust.

Die medikamentöse Prophylaxe von Bakteriämien nach zahnärztlichen Eingriffen muss im Wesentlichen Streptokokken der Viridansgruppe erfassen. Die Rolle der zunehmenden Resistenz dieser Mikroorganismen für die Wirksamkeit der Prophylaxe ist unklar. Ein genereller Einsatz von Fluor-

chinolonen oder Glykopeptiden erscheint aufgrund der unklaren Effektivität und der möglichen Selektion resistenter Mikroorganismen dennoch nicht empfehlenswert (Empfehlungen siehe Tabelle).

Eingriffe am Respirationstrakt

Eingriffe am Respirationstrakt können zu Bakteriämien führen. Ein Zusammenhang mit Endokarditiden ist nicht nachgewiesen. Eine Prophylaxe kann dann empfohlen werden, wenn sich Patienten mit Risikokonstellationen einer Tonsillektomie oder einer Adenektomie unterziehen. Dies gilt auch für andere Eingriffe mit Inzision der Mukosa oder Biopsieentnahmen, nicht jedoch bei einer rein diagnostischen Bronchoskopie. Zu Maßnahmen, bei denen eine Prophylaxe nach den Angaben in der Tabelle empfohlen wird, zählen auch therapeutische Eingriffe bei bestehenden Infektionen, wie die Drainage von Abszessen oder Pleuraempyemen.

Werden diese Infektionen durch *S. aureus* verursacht, so sollte das Prophylaxeregime ein Staphylokokken-wirksames Penicillin oder Cephalosporin beinhalten, bei β -Laktamallergie oder bei Beteiligung von Methicillin-resistenten *S. aureus*-Stämmen (MRSA) wird Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.), Linezolid (ZYVOXID) oder ein anderes, gegen MRSA wirksames Antibiotikum empfohlen. Die Effektivität der Prophylaxe bei den genannten Eingriffen am Respirationstrakt ist allerdings nicht eindeutig nachgewiesen.

Eingriffe am Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt

Bei Eingriffen am Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt muss die Prophylaxe überwiegend gegen Enterokokken gerichtet sein. Allerdings ist die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Bakteriämien infolge von Eingriffen am Gastrointestinaltrakt oder Urogenitaltrakt und dem Auftreten infektiöser Karditiden sehr dürftig. Aus diesem Grund wird eine generelle Endokarditis-Prophylaxe im Rahmen dieser Eingriffe nicht mehr empfohlen. Aufgrund theoretischer Überlegungen wird lediglich bei den zuvor benannten Risikopatienten bei folgenden Konstellationen eine Prophylaxe empfohlen:

1. Bei Patienten mit Infektionen des Gastrointestinal- oder Urogenitaltraktes oder bei Patienten, welche eine Antibiotikatherapie zur Vermeidung von Wundinfektionen oder Sepsis im Rahmen von gastrointestinalen- oder urogenitalen Eingriffen erhalten. Hierbei sollte das Antibiotikaregime eine Substanz enthalten, die wirksam gegen Enterokokken ist [(Ampicillin (BINOTAL u.a.), Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.), Mezlocillin (BAYPEN u.a.) oder Vancomycin)]. Vancomycin sollte nur bei Unverträglichkeit gegenüber Ampicillin eingesetzt werden.

2. Bei Patienten mit einer Harnwegsinfektion oder Kolonisation durch Enterokokken erscheint es sinnvoll, dass diese vor einem elektiven Eingriff – z.B. einer Zystoskopie oder anderen Manipulationen am Urogenitaltrakt – eradiziert werden, bzw. dass bei einem nicht elektiven Eingriff das Antibiotikaregime eine Substanz enthält, welche wirksam gegen Enterokokken ist.

Eingriffe an Haut, Hautweichteilen oder muskulärem Gewebe

Bei Eingriffen an infizierter Haut, Hautweichteilgewebe oder muskulärem Gewebe sollte die Prophylaxe Staphylokokken und Streptokokken erfassen. Eine Prophylaxe wird bei den zuvor genannten Risikopatienten empfohlen. Diese sollte ein Staphylokokken-wirksames Penicillin oder Cephalosporin enthalten, bei β -Laktamallergie

Vancomycin bzw. Clindamycin. Vancomycin und andere MRSA-wirksame Antibiotika (z.B. Linezolid) sind bei Beteiligung von Methicillin-resistenten *S. aureus*-Stämmen (MRSA) notwendig.

ZUSAMMENFASSUNG: Die neuesten Empfehlungen der „American Heart Association“ zur Prophylaxe der infektiösen Endokarditis weichen nicht unerheblich von den vorangegangenen Leitlinien ab. Das zuständige Komitee vertritt die Auffassung, dass nur eine sehr geringe Zahl von infektiösen Endokarditiden durch eine antibiotische Prophylaxe verhindert werden kann. Deshalb sollte eine Prophylaxe nur bei Patienten mit beträchtlichen kardialen Grunderkrankungen erfolgen, bei denen ein sehr hohes Risiko für eine Endokarditis besteht. Für diese Patienten sollte unverändert eine antibiotische Prophylaxe bei invasiven zahnärztlichen Eingriffen erfolgen. Bei Manipulation am Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt sollte eine Prophylaxe nur bei manifesten Infektionen in dem betroffenen Bereich vorgenommen werden. Diese erheblichen Veränderungen der bisherigen Leitlinien werden zu einer wesentlichen Reduktion der antibiotischen Prophylaxe der Endokarditis führen. Wegen der insgesamt unzureichenden Datenlage sollten unbedingt prospektive Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien zur antibiotischen Endokarditis-Prophylaxe bei Patienten mit bakteriämisch verlaufenden Eingriffen durchgeführt werden.

1. WILSON, W. et al. (Guidelines) Circulation 2007; 115: online unter <http://circ.ahajournals.org>
2. IMPERIALE, T.F., HORWITZ, R.J. Am J Med 1990; 88: 131 - 136
3. DUVAL, X. et al Clin Infect Dis 2006; 42: 102 - 107

Prothesenklappen-Endokarditis – verändertes Erregerspektrum

Bisher waren die epidemiologischen Kenntnisse bezüglich der Ätiologie einer Prothesenklappen-Endokarditis außerordentlich begrenzt. In einer internationalen, prospektiven Endokarditis-Studie an 61 Zentren in 28 Ländern wurde jetzt umfangreiches epidemiologisches Material gesammelt. 2.670 Patienten hatten eine infektiöse Endokarditis (definiert nach den modifizierten Duke-University-Kriterien) und wurden zwischen den Jahren 2000 und 2005 erfasst. Eine Prothesenklappen-Endokarditis wurde bei 556 dieser Patienten (20,8 %) diagnostiziert. Im Vergleich zu den Patienten mit einer Endokarditis an einer nativen Herzklappe waren die Patienten

mit einer Prothesenklappen-Endokarditis signifikant älter, seltener von einer Hämodialyse-Behandlung abhängig und es handelte sich auch seltener um Abhängige mit intravenösem Drogengebrauch; auf der anderen Seite hatten sie häufiger eine mit dem „Gesundheitswesen assoziierte Infektion“, einen intrakardialen Abszess sowie auch eine höhere Rate an tödlichen Verläufen im Krankenhaus. Patienten mit einer Prothesenklappen-Endokarditis erwarben sich diese Infektion innerhalb von 30 Tagen nach der Operation in 13,8 % der Fälle und in 36,5 % waren diese mit Gesundheitseinrichtungen im weitesten Sinne assoziiert. Die häufigsten Erreger waren *S. aureus* (23,0 %, davon 6,5 % MRSA), gefolgt von koagulasnegativen Staphylokokken (16,9 %), Enterokokken (12,8 %), Viridans-Streptokokken (12,1 %), *Streptococcus bovis* (5,2 %) und Pilzen (4,1 %). Bei 11,2 % verliefen die Kulturen negativ. Ein operativer Eingriff wurde bei 48,9 % der Patienten mit Prothesenklappen-Endokarditis vorgenommen. Ein tödlicher Verlauf während des Krankenhausaufenthaltes trat bei 22 % dieser Patienten auf und war signifikant assoziiert mit höherem Alter, Krankenhaus-erworbener Infektion, *Staphylococcus aureus*-Infektion, persistierender Bakteriämie und klinischen Komplikationen wie Herzinsuffizienz, intrakardialen Abszess sowie Schlaganfall.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei immerhin 21 % der Patienten mit infektiöser Endokarditis lag eine Prothesenklappen-Endokarditis vor. Im Gegensatz zu früheren Studien war *S. aureus* der häufigste Erreger gefolgt von koagulasnegativen Staphylokokken. Der häufige Zusammenhang mit im Krankenhaus erworbenen Infektionen an den Klappenprothesen (insbesondere intravasale Katheter) sollte bei Patienten mit künstlichen Herzklappen intensiver berücksichtigt werden.

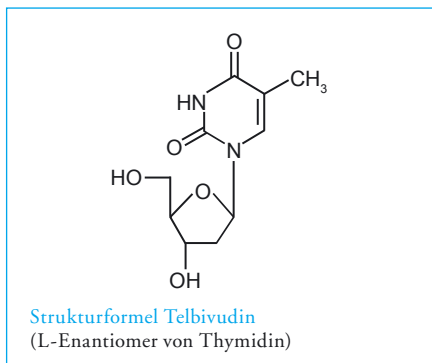
WANG, A. et al. JAMA 2007; 297: 1354 - 1361

Neueinführung

Telbivudin – ein Nukleosid-Analogon zur Behandlung der chronischen Hepatitis B

Lange Zeit galt es als schwierig, Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen zu entwickeln. Die viralen Prozesse und die Funktionen der Wirtszellen galten als zu eng verzahnt, als dass es gelingen könnte, die Virusvermehrung zu stoppen, ohne den Zellstoffwechsel des Wirtsorganismus zu stören. Diese Ansichten sind heute überholt. Seit einigen Jahren werden kontinuierlich

neue Substanzen zur antiviralen Therapie entwickelt, die eine rationale Behandlung von Virusinfektionen möglich machen. Derzeit stehen zum Beispiel zur Behandlung der chronischen Hepatitis B die folgenden Arzneimittel zur Verfügung: Lamivudin (ZEFFIX), Adefovir (HEPSERA) und Entecavir (BARACLUDE). Mit Telbivudin (SEBIVO) ist vor einigen Wochen ein weiteres Nukleosid-Analogon für diese Indikation hinzugekommen.^{1,2}



Chemische Struktur, antivirale Aktivität

Im Vergleich zu dem natürlich vorkommenden Nukleosid besteht bei diesem Analogon nur eine besonders geringe chemische Modifikation: Telbivudin stellt das L-Enantiomer von Thymidin dar. Der Arzneistoff wird durch zelluläre Kinasen in das biologisch aktive Triphosphat umgewandelt, das eine intrazelluläre Halbwertszeit von etwa 14 Stunden besitzt. Das Triphosphat hemmt die DNA-Polymerase („reverse Transkriptase“) der Hepatitis B-Viren durch kompetitiven Antagonismus. Darüber hinaus führt der Einbau des Telbivudin-Triphosphats in die virale DNA zum Kettenabbruch, wodurch die virale Replikation reduziert wird. Dieses erfolgt bereits in niedrigen Konzentrationen, bei denen die zellulären DNA-Polymerasen nicht gehemmt werden. In einer Hepatom-Zelllinie zeigte sich in vitro bereits bei einer Konzentration (EC_{50}) von etwa $0,2 \mu\text{M}$ (= $0,05 \text{ mg/l}$) eine Hemmung der Virussynthese. Telbivudin ist nicht wirksam gegen HIV.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Resorption von Telbivudin aus dem Magendarmtrakt ist gut und wird durch Nahrung nicht beeinflusst. Nach einer Einzeldosis von 600 mg lag der Spitzenspiegel im Plasma bei $3,2 \text{ mg/l}$, ein AUC-Wert von $28 \text{ mg/l} \times \text{h}$ wurde berechnet. Der Wirkstoff ist nur in geringem Maße an Plasmaproteine gebunden (ca. 3%). Die Konzentration im Plasma nimmt mit einer terminalen Halbwertszeit von ca. 40 Stunden biexponentiell ab. Telbivudin wird unverändert renal überwiegend durch glomeruläre Filtration eliminiert. Bei einmal täglicher Einnahme wird ein „steady-state“ nach fünf bis sieben

Tagen erreicht, die Talspiegel liegen dann zwischen $0,2$ bis $0,3 \text{ mg/l}$.^{1,3}

Da die Clearance bei eingeschränkter Nierenfunktion reduziert ist, muss die Dosierung entsprechend angepasst werden. Im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion ($Cl_{Cr} > 80 \text{ ml/min}$), lag die Telbivudin-Clearance bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($Cl_{Cr} 30 - 49 \text{ ml/min}$) bei 43 anstatt bei 126 ml/min . Die folgende Veränderung des Dosierungsintervalls wird daher bei Patienten mit Niereninsuffizienz empfohlen:

Nierenfunktion (Cl_{Cr})	Dosis (mg)	Dosierungsintervall (h)
> 50	600	24
30 - 49	600	48
< 30*	600	72
terminale NI**	600	96

* nicht dialysepflichtig

** terminale Niereninsuffizienz

Aufgrund der bisher vorliegenden Daten ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Anpassung der Dosierung notwendig.

Klinische Studien

In einer umfangreichen Doppelblindstudie („GLOBE“) wurden die klinische Wirksamkeit und die Verträglichkeit des Arzneimittels in einer Dosierung von 600 mg täglich oral an insgesamt 1376 Patienten überprüft. Zum Vergleich wurden in dieser Phase-III-Studie die Patienten mit Lamivudin (100 mg täglich) behandelt. Die meisten Patienten waren Asiaten; die Studie wurde über einen Zeitraum von 104 Wochen durchgeführt. Der primäre Endpunkt, an dem der therapeutische Erfolg gemessen wurde, war wie folgt definiert: eine Suppression der HBV-DNA auf weniger als 10^5 Kopien / ml Blut und gleichzeitige Normalisierung der Transaminasen (GPT) oder HBeAg-Verlust im Serum.⁴

Telbivudin war in dieser umfangreichen Studie dem Vergleichspräparat überlegen. Bei HBeAg-positiven Patienten lag nach 52 Wochen die therapeutische Ansprechrate bei 75,3% im Vergleich zu 67% der Patienten in der Lamivudin-Gruppe. Nach zwei Jahren betragen die entsprechenden Zahlen 64% und 48%. Auch bei den HBeAg-negativen Patienten ergab sich ein Vorteil für Telbivudin (78% vs. 66%). Darüber hinaus ist es bemerkenswert, dass bei der Behandlung mit Telbivudin signifikant weniger Resistenzen auftraten als in der Vergleichsgruppe

(HBeAg-positive Patienten: 17,8% vs. 30,1%, HBeAg-negative Patienten: 7,3% vs. 16,6%).

In einer weiteren klinischen Studie wurden Telbivudin und Adefovir miteinander verglichen. Dabei wurden auch die Folgen einer Umstellung von Adefovir auf Telbivudin untersucht. Auch in dieser Studie waren Vorteile für Telbivudin erkennbar. Die Viruslast war signifikant niedriger als unter Adefovir; jene Patienten, die zunächst Adefovir erhalten hatten, erreichten bei einer Umstellung nach 24 Wochen innerhalb kurzer Zeit vergleichbare Werte, wie jene Patienten, die von Beginn an mit Telbivudin behandelt worden waren.⁵

Verträglichkeit

Telbivudin erwies sich in der klinischen Prüfung als insgesamt gut verträglich. Bei 7,5% der Patienten wurde jedoch ein Anstieg der Kreatinkinase (CK) festgestellt (Vergleichsgruppe: 3,1%), gelegentlich kam es zu Myalgien und Myopathien. Die Veränderungen der CK waren meist asymptomatisch und trotz fortgesetzter Therapie reversibel. Erhöhte Ausgangswerte dieses Laborparameters und eine kaukasische Abstammung wurden als prädiktive Faktoren für diese Veränderung identifiziert. Beim Auftreten einer Myopathie muss die Telbivudin-Behandlung abgebrochen werden. Besondere Vorsicht scheint geboten, wenn gleichzeitig weitere Arzneimittel angewandt werden, die eine Myopathie verursachen können [Statine, Fibrat, Cyclosporin (SANDIMMUN) u.a.]. Als weitere unerwünschte Symptome, die mit der Telbivudin-Therapie assoziiert waren, werden Hautausschlag, sowie Schwindel, Kopfschmerzen und Müdigkeit genannt.^{1,4}

ZUSAMMENFASSUNG: Mit Telbivudin (SEBIVO) steht ein weiteres Nukleosid-Analogon zur Therapie der chronischen Hepatitis B zur Verfügung. Es handelt sich um das L-Enantiomer des natürlich vorkommenden Thymidins. In vitro besteht eine hohe Aktivität gegen HBV, gegen HIV ist die Substanz nicht wirksam. Das Virustatikum wird nach oraler Gabe gut resorbiert und unverändert renal ausgeschieden. In klinischen Studien war es in einer einmal täglichen Dosierung von 600 mg sowohl dem Lamivudin (ZEFFIX) als auch dem Adefovir (HEPSERA) überlegen. Es ist gut verträglich, verursacht jedoch häufig einen Anstieg der Kreatinkinase; gelegentlich kommt es zu Myopathien, die einen Therapieabbruch erforderlich machen können. Da die Substanz überwiegend an Asiaten geprüft wurde, bestehen hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der Behandlung von Europäern oder Patienten anderer Herkunft noch gewisse Unsicherheiten. Ins-

gesamt muss das Arzneimittel jedoch als wichtige Ergänzung der therapeutischen Möglichkeiten bei einer chronischen Virusinfektion angesehen werden, die vor einigen Jahren noch nicht spezifisch behandelt werden konnte.

1. Fachinformation SEBIVO 600 mg Filmtabletten
Novartis Pharma, April 2007 (www.fachinfo.de)
2. KIM, J.W. et al.
Ann Pharmacother 2006; 40: 472 - 478
3. ZHOU, X.-J. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2006;
50: 874 - 879
4. LAI, C.L. et al.
Hepatology 2006; 44: 222A #91
5. BZOWEJ, N. et al.
Hepatology 2006; 44: 563A

Hinweis: Dieser Artikel und mehr als 140 weitere, ausführliche Beschreibungen von Antiinfektiva stehen auf unserer Internetseite www.zct-berlin.de unter der Rubrik „Neueinführungen/Kurzbeschreibungen“ zur Verfügung.

Mittel der Wahl

Metaanalyse von Cefepim-Studien zeigt erhöhte Mortalität im Vergleich zu anderen β -Laktamen

In der stationären Behandlung von Patienten mit bakteriellen Infektionen gehören die Parenteral-Cephalosporine zu den am häufigsten eingesetzten Antibiotika. Das breite antibakterielle Spektrum und die gute Verträglichkeit haben zu ihrer Verbreitung beigetragen. Seit etwa zehn Jahren steht mit Cefepim (MAXIPIME) ein halbsynthetisches Cephalosporin zur Verfügung, das als bisher letztes Antibiotikum aus dieser Gruppe in Deutschland zugelassen wurde. Es weist ein breites antibakterielles Spektrum auf, das zum Beispiel auch *P. aeruginosa* mit einschließt. Im Unterschied zu dem ansonsten sehr ähnlichen Ceftazidim (FORTUM u.a.) besitzt es eine bessere in vitro-Aktivität gegen grampositive Erreger, wie *S. pneumoniae* oder *S. aureus* (vgl. ZCT 1995; 16(4): 28 - 29 oder www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen). Den Eigenschaften entsprechend wird Cefepim bei Infektionen der Atem- und Harnwege, des Gastrointestinaltraktes sowie bei Haut- und Weichgewebsinfektionen, und schließlich auch zur kalkulierten Monotherapie bei neutropenischen Patienten mit Fieber angewandt. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit ist in zahlreichen klinischen Studien dokumentiert.

Vor etwa einem Jahr wurde eine Metaanalyse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Antibiotikums bei neutropenischen Patienten mit Fieber unbekannter Herkunft veröffentlicht. Überraschenderweise war die Letalität unter den mit Cefepim behandelten Patienten höher als unter den Patienten der Vergleichsgruppen, die mit Ceftazidim, Imipenem (ZIENAM u.a.), Meropenem (MERONEM) oder Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) behandelt wurden (RR 1,44, CI 1,06 - 1,94). Insgesamt wurden 17 Studien mit mehr als 3000 Patienten ausgewertet. Die Ursache für die höhere Mortalität bei den Cefepim-behandelten Patienten ist unklar, als Ergebnis ihrer Auswertung raten die Autoren jedoch von einer Anwendung dieses Cephalosporins bei neutropenischen Patienten mit Fieber ab.¹

Mittlerweile wurde von der gleichen Arbeitsgruppe eine noch umfangreichere Metaanalyse veröffentlicht, die auch Studien bei Patienten mit anderen Indikationen einschließt. Insgesamt wurden nun die Daten aus 57 randomisierten, kontrollierten klinischen Studien analysiert, in denen Cefepim mit einem anderen β -Laktamantibiotikum verglichen wurde. Die Daten zur Gesamtsterblichkeit („all-cause mortality“) stammen aus 41 Studien mit 7.388 Patienten. Auch bei dieser Auswertung war die Sterblichkeit in den zusammengefassten Cefepim-Armen der Studien signifikant höher als in den Kontrollarmen (1,26, CI 1,08 - 1,49). Mit Ausnahme der Harnwegsinfektionen gilt dieser Zusammenhang für alle Arten von Infektionen. Da die Carbapeneme über ein breiteres Spektrum als Cefepim verfügen, blieben in einer zusätzlichen Auswertung die Studien mit Carbapenem in den Vergleichsgruppen unberücksichtigt, um eine entsprechende Beeinflussung der Ergebnisse zu beseitigen. Das für Cefepim ungünstige Resultat der Gesamtauswertung wurde dadurch aber nicht verändert. Es ist bemerkenswert, dass die Häufigkeit des Therapieversagens nach klinischen oder mikrobiologischen Kriterien nicht unterschiedlich war zwischen Cefepim und den Vergleichspräparaten, wenn alle Studien zusammen ausgewertet wurden. Auch die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen unterschied sich nicht signifikant. Dies galt sowohl für die Auswertung aller unerwünschten „Erscheinungen“ als auch bei Berücksichtigung jener Nebenwirkungen, die einen Abbruch der Therapie erforderlich machten.²

Die Ursache für die beobachtete erhöhte Mortalität bei den Cefepim-behandelten Patienten ist unklar. Denkbar wäre, dass eine unkorrekte Randomisierung dazu geführt hat, dass tendenziell schwerer erkrankte Patienten mit Cefepim behandelt wurden. Bei einem Vergleich der Basisdaten der Patienten zeigten sich aber keine Un-

terschiede. Zwei Möglichkeiten können als Erklärung für das Ergebnis diskutiert werden: erstens könnten bisher nicht erkannte unerwünschte Wirkungen eine Erklärung bieten, zweitens käme eine unzureichende antibakterielle Wirkung in vivo in Frage. In den vergangenen Jahren sind einige Veröffentlichungen erschienen, in denen über schwerwiegende neurotoxische Wirkungen von Cefepim berichtet wird (Encephalopathie, Krampfanfälle mit nicht konvulsivem Status epilepticus).³ Ein Status epilepticus kann schwer zu diagnostizieren sein, insbesondere bei Patienten ohne entsprechende Anamnese. Ein erhöhtes Risiko besteht, wenn die Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht entsprechend reduziert wird. Die zweite Möglichkeit bezieht sich auf Unterschiede zwischen der Aktivität in vitro und der Wirksamkeit in vivo, wie sie aus vielfältigen Gründen vorkommen können. Für beide Möglichkeiten gibt es aber bisher keine eindeutigen Evidenzen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Angesichts der erhöhten Gesamt-Mortalität bei Patienten, die mit Cefepim (MAXIPIME) im Vergleich zu Patienten, die mit anderen β -Laktamen behandelt wurden, raten die Autoren der Metaanalyse zu einer Neubewertung von Cefepim und zu einer Nutzen - Risikoabwägung unter Berücksichtigung der aktuellen Ergebnisse. Die aktuelle Auswertung der klinischen Studien könnte sowohl zu einer Änderung der Empfehlungen in Leitlinien als auch zu einer Änderung der individuellen Therapiegewohnheiten führen. Allerdings darf nicht übersehen werden, dass es im Rahmen der vorliegenden Metaanalyse nicht möglich war, die vollständigen Daten der Studien auszuwerten. Die Autoren waren auf die publizierten Daten angewiesen. Eine optimierte Auswertung wäre erst möglich, wenn die detaillierten, bisher nicht publizierten Daten zur Verfügung stünden.

1. PAUL, M. et al.
J Antimicrob Chemother 2006; 57: 176 - 189
2. YAHAV, D. et al.
Lancet Infect Dis 2007; 7: 338 - 348
3. PLENSA, E. et al.
Bone Marrow Transplant 2004; 33: 606 - 608

Pneumonien

Weltweite Bedeutung von atypischen Pneumonie-Erregern

Bezüglich der empirischen Anfangsbehandlung von Pneumonien, die außerhalb des Krankenhauses erworben wurden, besteht eine internationale Kontroverse in

den entsprechenden Leitlinien, in wieweit atypische Pneumonie-Erreger (Chlamydien, Mykoplasmen, Legionellen) primär erfasst werden sollten. So wird sowohl in den britischen als auch in den europäischen Leitlinien durchaus Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.) als primäre antibiotische Monotherapie weiterhin empfohlen. In einer umfangreichen Studie auf der Basis von lokalen Daten aus Louisville (USA) und weiteren Daten aus einer internationalen Pneumoniestudie (CAPO) wurden mehrere Tausend Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie und einer Krankenhauseinweisung analysiert. Es wurden hierbei vier Regionen unterschieden, wobei die Region I Nordamerika mit 3.302 Patienten betraf, die Region II war Europa mit 501 Patienten, die Region III betraf Lateinamerika mit 331 Patienten und die Region IV umfasste Asien und Afrika mit insgesamt 203 Patienten. In der sogenannten CAPO-Datenbasis wurden zusätzlich 2.878 Patienten erfasst, von denen die Hälfte aus den USA stammte und der restliche Teil sich auf die drei anderen Regionen verteilte. Die Häufigkeit einer Pneumonie mit atypischen Erregern bei den 4.337 analysierten Patienten lag zwischen 20 und 28 % in den unterschiedlichen vier Regionen. Am häufigsten war Mykoplasma pneumoniae mit 12 %, gefolgt von Chlamydia pneumoniae mit 7 % und Legionella pneumophila mit 5 %. Informationen zur Therapie lagen von 2.208 Patienten vor. Von denen erhielten 91 % in Region I eine Antibiotika-Behandlung mit Erfassung von atypischen Erregern, 74 % in Region II, 53 % in Region III und 10 % in der Region IV. Patienten mit Erfassung der atypischen Erreger hatten eine signifikant kürzere Zeit bis zur klinischen Stabilität (3,2 versus 3,7 Tage), eine verminderte Dauer des Krankenhausaufenthaltes (6,1 versus 7,1 Tage), eine reduzierte Gesamtleblichkeit (7 versus 11,1 %) und auch eine signifikant verminderte Sterblichkeit infolge der Pneumonie (3,8 versus 6,4 %). Die beiden am häufigsten eingesetzten Therapieformen mit Erfassung von atypischen Erregern waren die Kombination von β -Laktamantibiotika mit Makroliden (51 %) sowie die Gabe von Fluorchinolonen (31 %).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Weltweit liegt der Anteil von atypischen Erregern bei der ambulant erworbenen Pneumonie bei hospitalisierten Patienten zwischen 20 und 28 %. Eine Erfassung dieser Erreger in der initialen antimikrobiellen Therapie ist sinnvoll, da die klinischen Ergebnisse hinsichtlich der schnelleren klinischen Stabilität, eines verkürzten Krankenhausaufenthaltes und auch einer verminderten Letalität für diese Therapie sprechen.

ARNOLD, F.W. et al.
Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 1086 - 1093

Therapie der bakteriämisch verlaufenden Pneumonie – Makrolide in Kombination erfolgreich

Die optimale Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie ist hinsichtlich des Einsatzes von Antibiotika mit Erfassung von atypischen Erregern unverändert Gegenstand der Diskussion. Retrospektive Analysen zeigten eine gewisse Überlegenheit der Kombination von β -Laktamantibiotika mit Makroliden bei der bakteriämisch verlaufenden Pneumokokkenpneumonie. Jedoch hat die Methodik dieser Analysen viele Experten bisher nicht überzeugt. In einer umfangreichen Studie an 2.209 Medicare-Patienten in den Vereinigten Staaten wurde dieser Frage erneut nachgegangen. Alle Patienten waren in den Jahren 1998 bis 2001 stationär eingewiesen worden und wiesen neben ihrer Pneumonie positive Blutkulturen auf. Pneumokokken waren mit 38 % die führenden Erreger, gefolgt von S. aureus (14 %), anderen Streptokokken (14 %), E. coli (14 %) und anderen gramnegativen Enterobakterien in 9 % sowie weiteren Erregern in 11 %. Bei 885 Patienten wurde eine Monotherapie vorwiegend mit Levofloxacin (TAVANIC) oder Cephalosporinen durchgeführt, bei 1.324 Patienten erfolgte eine Kombinationstherapie, die vorwiegend aus Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) plus Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) sowie mit der Kombination von Ceftriaxon und Levofloxacin erfolgte. Bei der Auswertung der Daten stellte sich heraus, dass eine antibiotische Therapie mit Erfassung von atypischen Erregern mit einer signifikant verminderten 30-Tage-Letalität einherging und auch die Wiedereinweisungsrate innerhalb von 30 Tagen nach der Entlassung war bei Patienten mit dieser Therapieform signifikant niedriger. Bei einer weiteren detaillierteren Analyse stellte sich heraus, dass dieser signifikant günstige Effekt der Erfassung von atypischen Erregern nur in der Kombination mit Makroliden aber nicht in der Behandlung mit Fluorchinolonen oder Tetracyklinen vorhanden war. Der Einsatz von Makroliden in der Kombination resultierte in einer signifikant niedrigeren Hospitalletalität, einer erniedrigten 30-Tage-Letalität und auch einer signifikanten Verminderung von Krankenhauseinweisungen nach der Entlassung.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Auch die Daten dieser Studie deuten auf einen signifikant positiven Effekt einer Kombinationstherapie mit Makroliden bei der ambulant erworbenen Pneumonie hin. Da die Kombination mit Fluorchinolonen nicht zu einer verbesserten Wirksamkeit führte, kann das bessere Therapieergebnis nicht durch die Erfassung von zusätzlichen atypischen Erregern erklärt werden. Es muss eine zu-

sätzliche immunomodulatorische Wirkung der Makrolidantibiotika vermutet werden.

METERSKY, M.L. et al.
Chest 2007; 131: 466 - 473

Vergleichende antibiotische in vitro-Aktivität gegen Legionella pneumophila

Legionellen werden bei 0,5 bis 6 % der hospitalisierten Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie nachgewiesen. In den Jahren 2000 bis 2002 wurde in Europa von mehr als 10.000 Infektionen durch Legionellen ausgegangen. Es wird vermutet, dass trotz der verbesserten Diagnostik über die Urinantigene nur etwa 2 bis 10 % aller Legionelleninfektionen diagnostiziert werden. In einer in vitro-Untersuchung wurde analysiert, wieweit das Ketolid-Antibiotikum Telithromycin (KETEK) über fünf Jahre von 1999 bis 2004 seine Aktivität gegenüber Legionella pneumophila bewahrt hat. Gleichzeitig wurde über denselben Zeitraum die Aktivität von Azithromycin (ZITHROMAX u.a.), Clarithromycin (KLACID u.a.), Erythromycin (ERYTHROCIN u.a.) sowie Levofloxacin (TAVANIC) vergleichend gemessen. Die 133 Legionella pneumophila-Isolate stammten aus einer internationalen Überwachungsstudie (PROTEKT), an der 26 mikrobiologische Zentren in 13 Ländern einschließlich Japan und Australien beteiligt waren. 97 % der Isolate stammten von Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie, die häufigsten diagnostischen Medien waren Sputum (55 %) oder bronchoalveoläre Lavage (41 %). Die minimalen Hemmkonzentrationen wurden mittels Mikrodilutionstest bestimmt. Die MHK₉₀-Werte betragen für Azithromycin 0,25 mg/l, für Clarithromycin ebenfalls 0,25 mg/l, für Erythromycin 0,5 mg/l, für Levofloxacin 0,015 mg/l und für Telithromycin 0,03 mg/l. Über den Fünfjahreszeitraum 1999 bis 2004 gab es keine Veränderungen der jeweiligen minimalen Hemmkonzentrationen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Makrolidantibiotika und Fluorchinolone sind die am häufigsten in internationalen Leitlinien empfohlenen Antibiotika für die Therapie von Legionellen-Infektionen. Zu Telithromycin (KETEK) gibt es relativ wenig klinische Daten; die hier vorgelegten in vitro-Ergebnisse deuten jedoch auch auf eine günstige Aktivität dieser Substanz gegenüber Legionellen hin.

DUNBAR, L.M., FARELL, D.J.
Clin Microbiol Infect 2007; 13: 743 - 746

Chronische Bronchitis

Exazerbation der chronischen Bronchitis: Makrolide, Fluorchinolone oder Coamoxiclav?

Die antibiotische Therapie der Exazerbation einer chronischen Bronchitis ist unverändert Gegenstand einer kontroversen Diskussion. Zu beachten ist dabei allerdings, dass bei hospitalisierten Patienten mit der Exazerbation ihrer chronischen Bronchitis eine drei- bis vierprozentige Krankenhausletalität beschrieben wird und 50% der Patienten nach der Entlassung aus dem Krankenhaus innerhalb von sechs Monaten erneut wieder eingewiesen werden. In den internationalen Empfehlungen besteht weitgehend Übereinstimmung dahingehend, dass Patienten mit fortgeschrittener chronischer Bronchitis und einer purulenten Exazerbation mit einem zusätzlichen Parameter (vermehrte Luftnot oder erhöhtes Sputumvolumen) antibiotisch behandelt werden sollten. Die meisten eingesetzten und auch am häufigsten empfohlenen Antibiotikagruppen bei dieser Indikation sind die Makrolidantibiotika, die Fluorchinolone und die Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.). In einer systematischen Literaturanalyse wurden 158 randomisierte Doppelblindstudien in den üblichen Literaturverzeichnissen identifiziert, von denen letztlich aus unterschiedlichen Gründen nur 19 Studien ausgewertet wurden. In diesen Studien wurden Vergleiche zwischen Makroliden und Fluorchinolonen, Vergleiche von Coamoxiclav mit Fluorchinolonen und Vergleiche von Coamoxiclav mit Makroliden beschrieben. Insgesamt 7.405 Patienten wurden eingeschlossen und die meisten der Patienten waren hospitalisiert. Die Mehrzahl der Patienten hatte eine Exazerbation vom Anthonisentyp I oder II. Der Einsatz von Kortikosteroiden bei den ausgewerteten Studien war nicht einheitlich berücksichtigt worden. Hinsichtlich der Therapieresultate ergaben sich bei der Intention-to-treat-Analyse und bei der Analyse der klinisch bewertbaren Patienten keine Unterschiede in den einzelnen Vergleichsstudien zwischen Makrolidantibiotika, Fluorchinolonen und Coamoxiclav. Die mikrobiologischen Erfolgsraten lagen bei den Makrolidantibiotika im Vergleich zu den Fluorchinolonen niedriger (OR 0,47, CI 0,31-0,69). Darüber hinaus war auch die Rate der Rezidive nach der Behandlung der Exazerbation unter einer Fluorchinolonthherapie niedriger im Vergleich zu der Makrolidbehandlung in einer 26-Wochen-umfassenden Nachbeobachtungsperiode. Unverträglichkeitsreak-

tionen unterschieden sich im Allgemeinen nicht zwischen einer Makrolid- oder Fluorchinolonthherapie, allerdings waren unter der Behandlung mit Coamoxiclav deutlich mehr Unverträglichkeitsreaktionen, insbesondere Diarrhöen nachweisbar, was in Vergleichsstudien zu den Fluorchinolonen auch signifikant ausfiel.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In der akuten antibiotischen Therapie der Exazerbation der chronischen Bronchitis erwiesen sich Makrolide, Fluorchinolone und Coamoxiclav als gleichwertig bezüglich des akuten klinischen Effektes. Chinolone wiesen allerdings eine bessere mikrobiologische Erfolgsrate auf und auch weniger Rezidive in der Nachbeobachtungsphase nach der Krankenhausentlassung. Coamoxiclav induzierte mehr Unverträglichkeitsreaktionen - insbesondere Diarrhöen - als die anderen beiden Antibiotikagruppen.

SIEMPOS, I.J. et al.
Eur Resp J 2007; 29: 1127 - 1137

Akute Exazerbation der COPD – wann müssen Problemkeime berücksichtigt werden?

Die akute Exazerbation der chronischen obstruktiven Bronchitis ist in der Regel mit einer bedeutsamen Verschlechterung der Lebensqualität des Patienten verbunden und zumeist auch mit einer deutlichen Verstärkung der typischen Symptome Luftnot, Sputummenge und Sputumpurulenz. In etwa 50% dieser Exazerbationen wird von einer bakteriellen Ätiologie ausgegangen. In Metaanalysen von randomisierten Placebo-kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass zumindest bei der purulenten Exazerbation die Patienten von einer antibiotischen Therapie profitieren. Es besteht ein Trend bezüglich der positiven Effekte einer antibiotischen Therapie, insbesondere bei den fortgeschrittenen chronischen Bronchitiden und deren Exazerbation. Die häufigsten Erreger der Exazerbation einer COPD sind Haemophilus influenzae, S. pneumoniae und M. catarrhalis. Diese Keime werden durchweg bei milden bis mäßig schweren Exazerbationen von chronischen Bronchitikern nachgewiesen, während zahlreiche Arbeiten der letzten Jahre auf eine Veränderung des Keimspektrums bei mehr fortgeschrittener Bronchitis hinweisen. In einer prospektiven Studie bei 193 Patienten mit einer akuten Exazerbation ihrer chronischen Bronchitis wurde in Berlin dieser Frage der bakteriellen Ätiologie weiter nachgegangen. Bei 121 Patienten (62,6%) konnte eine bakterielle Ätiologie nachgewiesen werden, wobei am häufigsten H. influenzae (32 Stämme), S.

pneumoniae (22 Stämme) und Pseudomonas aeruginosa (12 Stämme) waren. Neben Pseudomonas aeruginosa wurden Enterobakterien, wie Klebsiella pneumoniae, E. coli, Serratia marcescens und andere vermehrt bei Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsbild, insbesondere mit einem 1-Sekundenwert von weniger als 35% des Sollwertes in der stabilen Phase ihrer Bronchitis beobachtet. Auch Patienten mit einer Hyperkapnie und einer vorangegangenen antibiotischen Therapie in den letzten drei Monaten boten vermehrt gramnegative Erreger. Ebenso war der kontinuierliche therapeutische Gebrauch von systemischen Steroiden mit einem häufigeren Nachweis von gramnegativen Erregern assoziiert. In einer Multivarianzanalyse wurden die deutliche Lungenfunktionseinschränkung und der Einsatz von systemischen Steroiden als Prädiktoren bezüglich einer Exazerbation durch gramnegative Enterobakterien und P. aeruginosa ermittelt. Auf der anderen Seite konnte mittels eines Prädiktionsmodells mit einem 89%igen negativen Prädiktionswert eine Exazerbation durch gramnegative Erreger oder P. aeruginosa ausgeschlossen werden soweit keine 1-Sekunden-Kapazität von < 35%, keine systemische Steroidbehandlung und auch keine vorangegangene antibiotische Therapie innerhalb der letzten drei Monate vorlag.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Ein relativ einfaches prädiktives Modell unter Berücksichtigung der Lungenfunktion, der vorangegangenen antibiotischen Therapie innerhalb der letzten drei Monate und einer kontinuierlichen systemischen Steroidbehandlung erlaubt eine Aussage bezüglich eines hohen oder niedrigen Risikos einer Exazerbation einer chronischen Bronchitis durch gramnegative Enterobakterien und/oder Pseudomonas aeruginosa.

LODE, H. et al.
Infection 2007; 35: 143 - 149

Prävention

Prävention von rezidivierenden C. difficile-Infektionen

Pseudomembranöse Kolitiden durch C. difficile sind in Nordamerika und zunehmend auch in Europa zu einem großen Problem geworden. Gelegentlich können diese Infektionen zu lebensgefährlichen Diarrhöen bei hospitalisierten Patienten führen und auch häufig rezidivieren. Eine orale Therapie mit Vancomycin (VANCOMYCIN LILLY ENTEROCAPS u.a.) oder Metronidazol (CLONT u.a.) sind die Mittel der Wahl. Allerdings kommt es bei etwa 20 bis 45% aller

Patienten zu einem Rezidiv. In der vorliegenden Studie wurde über eine empirische Behandlung bei acht Frauen im Lebensalter zwischen 43 und 88 Jahren berichtet, die vier bis acht derartige Rezidive nach der üblichen Standardtherapie entwickelt hatten. Die Ärzte behandelten die Patientinnen mit Rifaximin (in den USA: NORMIX), einem Antibiotikum zur Behandlung der Reisediarrhö, das in Deutschland nicht im Handel ist. Bei Rifaximin handelt es sich um ein Rifamycinderivat mit einer sehr niedrigen intestinalen Resorption und einer exzellenten in vitro-Aktivität gegen *C. difficile*. Rifaximin wurde in einer Dosis von 400 bis 800 mg täglich über zwei Wochen verabreicht, sobald die Patientinnen asymptomatisch waren und unmittelbar nach Beendigung einer oralen Vancomycin-Therapie. Nach Abschluss der Rifaximin-Therapie wurden die Stuhlproben auf *C. difficile* untersucht sowohl mittels Kultur als auch mittels Toxin-Assay. Sieben der acht Patientinnen blieben über einen Zeitraum von 51 bis 431 Tage asymptomatisch und sämtliche Stuhlproben waren negativ. Eine Patientin benötigte eine zweite Behandlung mit Rifaximin und blieb danach asymptomatisch. Die Stuhlanalyse dieser Patientin nach der zweiten Rifaximin-Behandlung ergab einen hochresistenten Stamm (MHK > 256 mg/l) gegenüber Rifaximin. Die Verträglichkeit des Rifaximin war gut.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Schwere Verläufe von *C. difficile* – Kolitiden mit häufigen Rezidiven werden vermehrt in den letzten Jahren beobachtet. Rifaximin (NORMIX, in Deutschland nicht im Handel) erwies sich in dieser kleinen Pilotstudie bei acht Patientinnen mit vier bis acht Rezidiven als sehr gut wirksam in der Prävention weiterer *C. difficile*-Rezidive.

JOHNSON, S. et al.
Clin Infect Dis 2007; 44: 846 - 848

Statine reduzieren Infektionsbedingte Mortalität

Neben der lipidsenkenden Wirkung weisen Statine auch immunmodulatorische und antiinflammatorische Wirkungen auf. In einem Sepsismodell mit Mäusen konnte gezeigt werden, dass eine Vorbehandlung mit Simvastatin (ZOCOR u.a.) zu einer deutlich reduzierten Sterblichkeit führte.¹ Einige retrospektive Studien haben gezeigt, dass die protektive Wirkung der Statine gegen Infektionen offenbar auch für den Menschen relevant ist.² An einer Klinik in Israel wurde eine prospektiv angelegte Beobachtungsstudie an mehr als 11.000 Patienten mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 64 Jahren durchgeführt.³

Jeder zweite Patient wurde mit einem Statin behandelt, entscheidend für die Zuordnung war die Statinbehandlung im letzten Monat der Beobachtungsperiode. Diese lag im Mittel bei 20 Monaten. Während der Beobachtungszeit verstarben 221 von 5.698 Patienten mit Statin-Behandlung (3,9%), unter den 5.664 Patienten ohne eine derartige Therapie waren es 634 (11,2%). Das Risiko für eine Infektionsbedingte Mortalität lag bei Statin-behandelten Patienten bei 0,9%, dagegen verstarben 4,1% der Patienten ohne Einnahme eines Statins an den Folgen einer Infektionserkrankung (siehe Abbildung). Daraus lässt sich ein relatives Risiko von 0,22 berechnen. Eine Auswertung der statistisch signifikanten Risikoverminderung je nach betroffenem Organ zeigte, dass der protektive Effekt am deutlichsten für Weichgewebsinfektionen war (Rel. Risiko: 0,04), am wenigsten ausgeprägt – aber dennoch signifikant – war der Unterschied bei Infektionen der Lunge (rel. Risiko: 0,32).

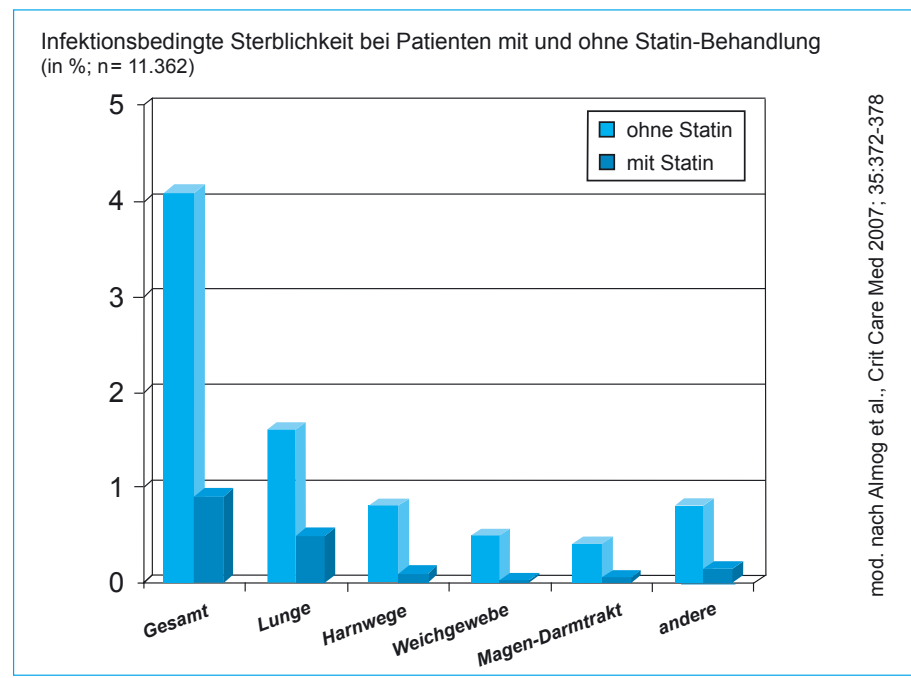
FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer prospektiven Beobachtungsstudie an mehr als 11.000 Patienten zeigte sich, dass eine Statin-Behandlung mit einer protektiven Wirkung gegenüber Infektionsbedingten Todesfällen assoziiert war. Falls dieses Ergebnis in einer kontrollierten Studie bestätigt werden kann, werden die Statine in Zukunft wohl eine wichtige Rolle in der Primärprävention der Infektionsbedingten Mortalität spielen.

1. MERX, M.W. et al.
Circulation 2004; 109: 2560 - 2565
2. KRUGER, S, MERX, M.W.
Crit Care Med 2007; 35: 631 - 632
3. ALMOG, Y. et al.
Crit Care Med 2007; 35: 372 - 378

Wirksamkeit und Verträglichkeit der neuen Papillomavirus-Vakzine

Anogenitale Infektionen durch das humane Papillomavirus (HPV) sind verbunden mit genitalen Warzen und Tumoren der Zervix bei Frauen. Die HPV-Typen 16 und 18 sind verantwortlich für ungefähr 70% sämtlicher Zervix-Karzinome weltweit. Im Juni 2006 wurde in Nordamerika und in den letzten Monaten auch in Europa eine Vierfach-Vakzine mit den HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 von den Zulassungsbehörden lizenziert. Zwei kürzlich erschienene Studien berichten über die Ergebnisse mit diesem neuen Impfstoff. Die erste Studie umfasste 5.455 Frauen im Alter zwischen 16 und 24 Jahren aus 16 Ländern. Die anschließenden Analysen wurden im Mittel 2,5 Jahre nach der Dreifachimpfung vorgenommen und ergaben eine 100%ige Wirksamkeit in der Prävention von anogenitalen intraepithelialen Läsionen oder Warzen (0 versus 60 Fälle); auch zervikale intraepitheliale neoplastische Veränderungen der Grade 1-3 oder Adenokarzinomata in situ (verursacht durch die in der Vakzine enthaltenen HPV-Typen) wurden verhindert (0 versus 65 Fälle). In der Intention-to-treat-Analyse wurde berechnet, wie wirksam die Vakzine alle zervikalen Läsionen durch sämtliche HPV-Typen reduzieren konnte, was in 20% der Fall war. Bezüglich der Verträglichkeit wiesen die Patienten in der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe eine etwas höhere lokale Unverträglichkeitsreaktion (87 versus 77%) und auch etwas häufiger febrile Körpertemperaturen auf (13 versus 10%).

In einer ähnlich angelegten Studie mit 12.167 Frauen im Lebensalter zwischen 15 und 26 Jahren wurde speziell die Frage untersucht, wie weit die HPV-Typen 16 und 18 zervikale neoplastische Veränderungen verhindern



konnten bei Frauen, die einen Monat nach der letzten Vakzination noch negativ waren gegenüber diesen beiden HPV-Typen. Es ergab sich bei der Analyse nach 2,5 Jahren ein 98%iger Schutz bezogen auf die beiden Vakzinationstypen. Bei Frauen mit einer schon existierenden HPV 16- oder HPV 18-Infektion veränderte die Impfung nicht die Entstehung von neoplastischen Veränderungen. Bezüglich der Verträglichkeit gab es ebenfalls etwas höhere Unverträglichkeitsraten im Vergleich zum Placebo.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Der relativ kurze Nachbeobachtungszeitraum von 2,5 Jahren erlaubt keine Aussage, wie lange der Schutz durch diese neue Vakzine bezüglich HPV-induzierten Veränderungen und Erkrankungen existieren wird. Unter Berücksichtigung des mangelnden Effektes bei schon HPV 16/18 infizierten Frauen sollte die Indikation optimaler Weise für diese Impfung bei möglichst jungen Frauen vor dem ersten Geschlechtsverkehr gestellt werden.

GARLAND, S.M. et al.
N Engl J Med 2007; 356: 1928 - 1943

FUTURE II STUDY GROUP
N Engl J Med 2007; 356: 1915 - 1927

Resistenz

Tigecyclin-resistente *Acinetobacter baumannii*-Stämme

Das Glycylcyclin-Antibiotikum Tigecyclin (TYGACIL) zeichnet sich durch ein breites antibakterielles Spektrum gegen zahlreiche grampositive und gramnegative Bakterienarten aus (vgl. ZCT 2006; 27: 24-26 oder www.zct-berlin/neueinfuehrungen). Es handelt sich um ein Tetrazyklinderivat, allerdings kommen einige bakterielle Mechanismen der Tetrazyklinresistenz nicht zum Tragen, da das Antibiotikum durch die chemische Modifikation der Substanz nicht mehr durch Effluxpumpen wie tet(A) aus der Zelle transportiert werden kann. Derartige Effluxpumpen sind sehr häufig die Ursache für bakterielle Resistenzen, eine Vielzahl von Varianten dieser aktiven Transportsysteme sind bekannt. Unter anderem wurde gezeigt, dass Erreger wie *P. aeruginosa* und *Proteus*-Arten über eine natürliche Resistenz gegen Tigecyclin verfügen, weil sie über spezielle Effluxproteine verfügen. Auch bei *Klebsiella*- und *E. coli*-Stämmen wurde eine abnehmende Empfindlichkeit durch die vermehrte Aktivität solcher Pumpen beschrieben.

Bei *Acinetobacter baumannii*, einem gramnegativen Erreger, der schwer behandelbare Krankenhausinfektionen verursachen kann, wurden in den vergangenen Jahren

ebenfalls Effluxpumpen nachgewiesen, die dem Erreger Resistenz gegen zahlreiche Antibiotika verleihen können. Dazu gehören unter anderem einige β -Laktamantibiotika, Aminoglykoside, Tetrazykline und Chinolone. Im Klinikum der Universität Pittsburgh (USA) wurden zwei resistente Stämme von *A. baumannii* bei Patienten mit septischen Infektionen isoliert, die mit Tigecyclin behandelt wurden. Die MHK-Werte der Erreger lagen bei 4 und 16 mg/l. Die in vitro-Untersuchungen zeigten, dass durch Zugabe eines Effluxpumpen-Inhibitors die Hemmkonzentrationen auf ein Viertel der Ausgangswerte gesenkt werden konnten. Durch PCR-Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass die Aktivität eines bestimmten Gens (*adeB*), das für einen Teil der Effluxpumpe „AdeABC“

kodiert, 40- bzw. 54-fach gesteigert war. Damit war die Ursache der Resistenz eindeutig bewiesen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Durch detaillierte Untersuchungen konnte erstmals gezeigt werden, dass bei *Acinetobacter baumannii* eine Resistenz gegen Tigecyclin (TYGACIL) durch Efflux hervorgerufen werden kann. Die Fähigkeit dieses Erregers rasch Resistenz gegen diverse Antibiotika zu entwickeln, zeigt die dringende Notwendigkeit, weitere innovative Wirkstoffe gegen diesen bedeutsamen Erreger von nosokomialen Infektionen zu entwickeln.

PELEG, A.Y. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 2065 - 2069

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

Herausgeber: Prof. Dr. med. H. Lode
Mitherausgeber: Prof. Dr. med. R. Stahlmann

Redaktion: Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Dr. M. Kresken, Bonn, Fr. H. Pretorius (Redaktionsassistentin).

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

Kündigung des Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

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

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

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

Bestellschein Als Abonnent erhalten Sie sechs Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von

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

Vor- und Zuname _____

Anschrift _____

Datum und Unterschrift _____

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