
Inhalt

16. Jahrgang
Heft 4/2000

C. Jebelean, A. Bocksrucker, M. Haditsch, R. Watschinger, L. Binder, H. Mittermayer
Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz
(Vorstand: Prof. Dr. H. Mittermayer)

Josamycin – und Typen der Makrolidresistenz bei Streptokokken



A. Mellmann, M.P. Dierich, F. Allerberger
Institut für Hygiene und Sozialmedizin der Universität Innsbruck
(Vorstand: o. Univ.-Prof. Dr. M.P. Dierich)

Vancomycin-abhängige Enterokokken



F. Allerberger
Institut für Hygiene und Sozialmedizin der Universität Innsbruck
(Vorstand: o. Univ.-Prof. Dr. M.P. Dierich)

Bakterien mit Seuchenpotential

U. Theuretzbacher
Antibiotikazentrum, Wien

Cefpodoxim bei Atemwegsinfektionen

[zurück zur Übersicht](#)

Josamycin – und Typen der Makrolidresistenz bei Streptokokken

C. Jebelean, A. Bocksrucker, M. Haditsch, R. Watschinger, L. Binder, H. Mittermayer
Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz
(Vorstand: Prof. Dr. H. Mittermayer)

- **Schlüsselwörter**
 - **Zusammenfassung**
 - **Key-words**
 - **Summary**
 - **Einleitung**
 - **MLS_B-Resistenz**
 - **M-Resistenz**
 - **Schlußfolgerung**
 - **Literatur**
-

Schlüsselwörter:

Josamycin, Makrolidresistenz, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, vergrünende Streptokokken, *S. agalactiae*

Zusammenfassung

Aktuelle Berichte aus mehreren Ländern Europas zeigen einen Anstieg der Makrolidresistenz bei den Streptokokken.

Die Makrolidresistenz bei Streptokokken beruht hauptsächlich auf zwei Mechanismen: 1. Änderung der Bindungsstelle an den Ribosomen, diese wird von einem *erm*-Gen kodiert; oder 2. Transport des Makrolids aus der Zelle, der von einem *mef*-Gen gesteuert wird. Das *erm*-Gen kodiert die Erythromycinresistenz und eine konstitutive oder induzierbare Resistenz gegen Clindamycin und Streptogramin B (MLS_B-Resistenz), wohingegen das *mef*-Gen nur zu einer Makrolidresistenz führt (M-Resistenz). Das Efflux-System betrifft nur 14- und 15-gliedrige Makrolide, nicht aber 16-gliedrige Makrolide wie Josamycin.

Wir haben in den Jahren 1999-2000 eine große Zahl von Streptokokken aus ganz Österreich gesammelt und auf Resistenz gegenüber Makrolid-Antibiotika untersucht. Dabei haben wir auch die Phänotypen und genetischen Marker der Makrolidresistenz bei Streptokokken näher charakterisiert.

Key-words:

Josamycin, macrolide resistance, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, viridans streptococci, *S. agalactiae*

Summary

Recent reports from different countries in Europe show an increase of macrolide resistance in streptococci. Macrolide resistance in streptococci occurs primarily through ribosomal modification by a methylase coded for by the *erm* gene or through an efflux mechanism coded for by the *mef* gene. The *erm* genes encode resistance to macrolides and constitutive or inducible resistance to lincosamides and streptogramin B (MLS_B-resistance), whereas the *mef* genes confer resistance only to macrolides (M-resistance). The efflux system affects only 14- and 15-membered macrolides but has no effect on 16-

membered macrolides.

During 1999-2000, we collected a large number of streptococcal strains from throughout Austria and tested them for resistance to macrolide antibiotics. We also determined the phenotype and the genetic determinants of macrolide resistance.

Einleitung

Betalactam-Antibiotika sind nach wie vor in Österreich Mittel der Wahl in der Therapie der Streptokokkeninfektionen. Bei Patienten mit Allergie gegen Penicillin und andere Betalactam-Antibiotika sind Makrolide eine wichtige therapeutische Alternative. Die Gruppe der Makrolid-Antibiotika beinhaltet außer der Muttersubstanz Erythromycin weitere Substanzen mit 14- (Clarithromycin und Roxithromycin), 15- (Azithromycin), und 16- (Josamycin und Spiramycin) gliedrigen Laktongliedern.

Makrolide, wie auch Lincosamide und Streptogramine, behindern die Proteinsynthese an den 50 S-Untereinheiten der bakteriellen 70 S-Ribosomen. Die Wirkung ist bakteriostatisch.

Die Makrolidresistenz bei den Streptokokken beruht hauptsächlich auf 2 Mechanismen.

1. Eine ribosomale Änderung durch eine Methylase führt zur MLSB-Resistenz (Makrolide, Lincosamide und Streptogramine B-Resistenz).
2. Ein Effluxsystem bewirkt, daß die Wirkstoffe aus der Bakterienzelle ausgeschleust werden und so eine M-Resistenz (Makrolidresistenz) entsteht.

MLSB-Resistenz

Die RNA-Methylasen vermindern durch Methylierung der Bindungsstellen an den Ribosomen die Bindungsaffinität der Makrolide, Lincosamide und B-Streptogramine. Diese Methylasen werden durch das *erm*- (erythromycin ribosome methylation) Gen kodiert.

Das *erm*-Gen kodiert die Erythromycinresistenz und eine konstitutive oder induzierbare Resistenz gegen Lincosamide und Streptogramine B (MLSB-Resistenz). Das heißt, diese Stämme zeigen sich immer (also konstitutiv) oder nur unter Einfluß von Erythromycin und anderen 14- und 15-gliedrigen Makroliden (also induzierbar) resistent gegenüber Clindamycin und Streptogramin B. Josamycin, ein 16-gliedriges Makrolid, ist kein guter Resistenz-Induktor, weil das Molekül größer ist [1, 2, 3]. Die induzierbare Resistenz kann in vitro in einem Doppel-Blättchen-Test nachgewiesen werden: auf eine mit Bakterien beimpfte Agar-Platte wird ein Erythromycin-Blättchen in einem 2cm-Abstand von einem Clindamycin-Blättchen gelegt. Nach 18-24 Stunden beobachtet man eine Abflachung des Clindamycin-Hemmhofes in der Nähe des Erythromycin-Blättchens.

Ein neues *erm*-Gen, genannt *ermTR*, wurde von Seppälä et al. 1993 beschrieben [4].

M-Resistenz

Membranproteine, die verantwortlich sind für einen Makrolidtransport aus der Zelle, führen zur Resistenz gegen 14- und 15-gliedrige Makrolide, nicht jedoch gegen 16-gliedrige Makrolide sowie gegen Lincosamide und B Streptogramine. Diese Membranproteine werden von den *mef*-(macrolide-efflux)Genen kodiert. Diese Stämme erscheinen *in vitro* Erythromycin-resistent und zeigen gleichzeitig auch höhere minimale Hemmkonzentrationen (MHK) gegen andere Makrolide wie Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin, nicht aber gegenüber Josamycin.

In den letzten Jahren wurden diese 2 Resistenzmuster in unterschiedlichem Ausmaß bei **β-haemolytischen Streptokokken** der Gruppen A, B und C, bei ***S. pneumoniae*** und neuerlich auch bei **vergrünenden Streptokokken** beschrieben.

Wir haben in den Jahren 1999-2000 eine große Zahl von Streptokokken aus ganz Österreich gesammelt und auf ihre Resistenz gegenüber Makrolid-Antibiotika untersucht. Mit einem Doppel-Blättchen-Test haben wir die MLSB oder M-Phänotypen untersucht und mittels PCR die für die Resistenz verantwortlichen *erm*-, *ermTR*- und *mef*-Gene nachgewiesen.

Bei ***S. pyogenes*** wurde das M-Resistenz-Muster erstmals 1989 in England von Scott et al. und dann in Finnland 1993 von Helena Seppälä et al. [5] beschrieben: Seppälä fand damals eine Prävalenz von 60% konstitutiver MLSB-Resistenz, 2% induzierbarer MLSB-Resistenz und in 38% der Stämme das neue M-Resistenz-Muster. Sutcliffe et al. und Tait-Kamradt et al. [6, 7] zeigten später, 1996, dass der M-Resistenz-Typ auf einem Efflux-System basiert und das *mefA*-Gen für die verantwortlichen Proteine kodiert.

Als wir 1997 die Makrolidresistenz bei *S. pyogenes*-Stämmen aus Oberösterreich untersuchten, fanden wir eine Prävalenz der Erythromycin-Resistenz von 12% und nur das M-Resistenz-Muster in allen resistenten Stämmen [8]. Aus unseren neueren Untersuchungen [9] in den Jahren 1999-2000 an Stämmen, die aus mehreren Regionen Österreichs eingeschendet wurden, fanden wir eine Prävalenz der Erythromycin-Resistenz von insgesamt 11,3% mit großen Unterschieden zwischen den verschiedenen Regionen und einem Anteil von 71% *mef*-, 13% *erm*- und 11% *ermTR*- Genen (Tab. 1). Bei 5% der Stämme konnten wir mit der PCR *erm*- und *mef*-Gene gleichzeitig nachweisen.

Tabelle 1: Verteilung der genetischen Determinanten der Makrolidresistenz bei verschiedenen Streptokokken

Spezies	<i>erm</i>	<i>ermTR</i>	<i>mef</i>	<i>erm+mef</i>	andere?
<i>S. pyogenes</i>	13%	11%	71%	5%	-
<i>S. pneumoniae</i>	66%	-	34%	-	-
<i>S. agalactiae</i>	31%	54%	15%	-	-
Vergrünende <i>S.</i>	36%	-	48%	-	16%

Die Erythromycin-resistenten Stämme waren gleichzeitig resistent gegenüber Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin. Die Josamycin-MHK war bei allen Stämmen $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$, mit Ausnahme der Stämme mit konstitutiver MLSB-Resistenz, die eine Josamycin-MHK von $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ hatten.

Streptokokken der Gruppe C zeigten nach Literaturberichten aus Finnland [10] in 95%

das *mef*-Gen und bei den **Streptokokken der Gruppe G** in 94% das *ermTR*-Gen.

Für **Streptokokken der Gruppe B** wurde das *mefA*-Gen, welches bei *S. pyogenes* beschrieben worden ist, das *mefE*-Gen [11, 12], das oft bei den Pneumokokken vorkommt, und ein *mreA*-Gen, das für ein von *mef* unterschiedliches Efflux-System kodiert, nachgewiesen [13].

In den Untersuchungen aus unserem Einzugsgebiet [14] fanden wir bei ***S. agalactiae***-Stämmen eine Makrolidresistenz von 15%. Bei 26 Erythromycin-resistenten Stämmen, die mit der PCR untersucht wurden, fanden wir 14mal (54%) das *ermTR*-, 8mal (31%) das *erm*- und 4mal (15 %) das *mef*-Gen (Tab. 1). Die 4 *mef*-Stämme und 5 *ermTR*-Stämme hatten eine Josamycin-MHK von $\leq 1\mu\text{g/ml}$.

Bei ***S. pneumoniae*** haben Tait-Kamradt et al. 1997 das Efflux-System und das *mefE*-Gen beschrieben. Der Anstieg der Makrolidresistenz bei *S. pneumoniae* wurde in den letzten Jahren in vielen Ländern berichtet [15, 16].

In unseren Untersuchungen in den Jahren 1999 [17] und 2000 [18] fanden wir in Linz eine Prävalenz der Erythromycin-Resistenz von insgesamt 15% und bei den Stämmen, die aus mehreren Regionen Österreichs gesammelt wurden, von 10,5%, mit starken Unterschieden zwischen den verschiedenen Regionen. Dabei haben wir eine Verteilung von 34% M-Resistenz und 66% MLSB-Resistenz gefunden (Tab. 1).

Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin waren gegen alle Erythromycin-resistenten Stämme nicht wirksam. Josamycin war wirksam gegen alle Erythromycin-resistenten Stämme mit M-Phänotyp und zeigte auch eine niedrige MHK gegen einige Stämme vom MLSB-Phänotyp.

Aktuelle Berichte haben einen Anstieg der Makrolidresistenz auch bei den **vergrünenden Streptokokken** gezeigt [19]. Die beschriebenen Mechanismen der Makrolidresistenz wurden auch bei diesen Streptokokken gefunden. De Azavedo et al. [20] fanden in Kanada bei vergrünenden Streptokokken, die aus Blutkulturen isoliert wurden, eine Verteilung von 16% *erm*-Genen und 84% *mef*-Genen.

In unserer Untersuchung [21] an 106 vergrünenden Streptokokken-Stämmen aus Blutkulturen der letzten Jahre fanden wir eine Prävalenz der Erythromycin-Resistenz von 25%.

Dabei zeigte sich eine Verteilung von 56% M-Resistenz und 44% MLSB-Resistenz. Bei 4 Erythromycin-resistenten Stämmen konnten wir mit der PCR keine der gesuchten Gene nachweisen (Tab. 1). Außer den beschriebenen *mef*- und *erm*-Genen müssen noch andere Resistenzdeterminanten existieren. Mehr als die Hälfte der Erythromycin-resistenten Stämme waren gegen Josamycin empfindlich, und alle zeigten sich resistent gegen Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin.

Schlußfolgerung

1. Aus unseren Untersuchungen stellten wir in unserem Einzugsgebiet einen Anstieg der Makrolidresistenz innerhalb der letzten Jahre fest.
2. Die Prävalenz der Makrolidresistenz variiert in verschiedenen Regionen Österreichs.

3. Die Verteilung der Makrolidresistenz-Gene ist bei verschiedenen Streptokokken-Spezies unterschiedlich.

4. Josamycin (ein 16-gliedriges Makrolid-Antibiotikum) war bei allen Streptokokken-Stämmen mit M-Resistenz-Muster und auch bei einem Teil der Stämme mit induzierbarem MLSB-Muster *in vitro* wirksamer als 14- und 15-gliedrige Makrolide.

Literatur:

1. Leclercq R., Couvalin P.: „Mechanism of resistance to macrolide, lincosamides, and streptogramin antibiotics by target modification.“ A.A.C. 35 (1993) 1267-1272.
2. Weisblum B.: „Erythromycin resistance by ribosome modification.“ A.A.C. 39 (1995) 577-585.
3. Weisblum B.: „Sights into Erythromycin Action from Studies of its Activity as Inducer of Resistance.“ A.A.C. 39 (1995) 797-805.
4. Seppälä H., Skurnik M., Soini H., Roberts M.C., Huovinen P.: „A novel erythromycin resistance methylase gene (ermTR) in Streptococcus pyogenes.“ A.A.C. 42 (1998) 257-262.
5. Seppälä H., Nissinen A., Yu Q., Huovinen P.: „Three different phenotypes of erythromycin-resistant S. pyogenes in Finland.“ J.A.C. (1993) 885-891.
6. Sutcliffe J., Grebe T., Tait-Kamradt A., Wondrack L.: „Detection of Erythromycin Resistant Determinants by PCR.“ A.A.C. 40 (1996) 2562-2566.
7. Tait-Kamradt A., Clancy J., Cronan M., Dib-Hajj F., Wondrack L., Yuan W. and Sutcliffe J.: „mefE Is Necessary for the Erythromycin Resistant M Phenotype in Streptococcus pneumoniae.“ A.A.C. 41(1997) 2251-2255.
8. Jebelean C., Watschinger R., Haditsch M., Binder L., Mittermayer H.: „Erythromycin resistance of Streptococcus pyogenes strains from Upper Austria.“ Sydney, Australien, ICC 1997.
9. Jebelean C., Kribernegg I., Feierl G., Bocksrucker A., Watschinger R., Haditsch M., Binder L., Mittermayer H.: „Prevalence, phenotypes and genetics of macrolide-resistant S. pyogenes in Austria.“ Stockholm, ECCMID 2000.
10. Kataja J., Seppälä H., Skurnik M., Sarkkinen H., Huovinen P.: „Different Erythromycin Resistance Mechanisms in Group C and Group G Streptococci.“ A.A.C. 42 (1998) 1439-1494.
11. Arpin C., Canron. M-H., Noury P., Quentin C.: „Emergence of mefA and mefE genes in beta-haemolytic streptococci and pneumococci in France.“ J.A.C. 44 (1999) 133-138.
12. Arpin C., Daube H., Tessier F., Quentin C.: „Presence of mefA- and mefE-Genes in Streptococcus agalactiae.“ A.A.C. 43 (1999) 944-946.
13. Clancy J., Dib-Hajj F., Petipas J.W., Yuan W.: „Cloning and Characterization of a Novel Macrolide Efflux Gene, mreA, from Streptococcus agalactiae.“ A.A.C. 41(1997) 2719-2723.
14. Jebelean C., Bocksrucker A., Haditsch M., Watschinger R., Binder L., Mittermayer H.: „Prävalenz und Typen der Makrolidresistenz von S. agalactiae.“ ÖGHMP, Mai, 2000.
15. Doern G.J., Pfaller M.A., Kugler K., Freeman J., Jones R.N.: „Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of Streptococcus pneumoniae in North America: 1997 results from the SENTRY Antimicrobial Resistance Program.“ Clin. Inf. Dis. 27 (1998) 764-770.
16. Oster P., Zanchi A., Cresti S., Lattanzi M., Montagnani F., Cellesi C., Rossolini G.M.: „Patterns of macrolide resistance determinants among community-acquired Streptococcus pneumoniae isolates over a 5-year period of decreased macrolide susceptibility rates.“ A.A.C. 43 (1999) 2510-2512.
17. Jebelean C., Watschinger R., Binder L., Haditsch M., Mittermayer H.: „Significant increase of erythromycin-resistant pneumococci in Upper Austria.“ Berlin, ECCMID 1999.
18. Jebelean C., Allerberger F., Feierl G., Bocksrucker A., Watschinger R., Haditsch M., Mittermayer H.: „Antibiotic Susceptibility of Pneumococci Varies in Different Regions of Austria.“ Stockholm, ECCMID, Mai 2000.
19. Alcaide F., Carratala J., Linares J., Gudiol F., Martin R.: „In vitro activities of eight macrolide antibiotics and RP-59500 (Quinupristin-Dalfopristin) against viridans group streptococci isolated from blood of neutropenic cancer patients.“ A.A.C. 40 (1996) 2117-2120.
20. De Azavedo J.C.S., Chang P.T., Tyler S., Coulthart M., Johnson W., Low D.E.: „Mechanisms and Impact of Macrolide Resistance among Blood Culture Isolates of viridans Group Streptococci Collected from across Canada.“ 38th ICAAC, Sept. 24-27, 1998.
21. Jebelean C., Binder L., Haditsch M., Watschinger R., Mittermayer H.: „Antimicrobial Susceptibility of Viridans Streptococci Isolated from Blood during 1990-1998.“ Berlin, ECC-MID 1999.

Anschrift des Verfassers:

Dr. Crista Jebelean

Krankenhaus der Elisabethinen Linz, Inst. für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin
A-4010 Linz, Fadingerstrasse 1

[zurück zum Inhalt](#)

Vancomycin-abhängige Enterokokken

A. Mellmann, M.P. Dierich, F. Allerberger
Institut für Hygiene und Sozialmedizin der Universität Innsbruck
(Vorstand: o. Univ.-Prof. Dr. M.P. Dierich)

- **Schlüsselwörter**
- **Zusammenfassung**
- **Key-words**
- **Summary**
- **Einleitung**
- **Material und Methodik**
 - **Patientenpopulation**
 - **Bakteriologisches Screening**
 - **Statistische Auswertung**
- **Ergebnisse**
- **Diskussion**
- **Literatur**

Schlüsselwörter:

Enterokokken, Vancomycin, resistent, abhängig

Zusammenfassung

Wir untersuchten das Vorkommen von Vancomycin-abhängigen Enterokokken bei Patienten unter Vancomycintherapie. Patienten, die zum Zeitpunkt der Probengewinnung oder bis zu 7 Tage zuvor eine p.o. oder i.v. Therapie mit Vancomycin erhielten, wurden in die Studie inkludiert. Von 28 ICU-Patienten (männlich 21) wurden 32 Stuhlproben und 42 Rektalabstriche in BHI-Bouillon mit 4 µg/ml Cefodizim plus jeweils 16 und 64 µg/ml Vancomycin bei 37°C über 24 h angereichert. Davon wurden 10 µl auf antibiotikasupplementiertem (Konzentrationen siehe BHI) Enterococcusel® Agar subkultiviert. Stuhlproben oder Rektalabstriche wurden pro Patient im Abstand von mindestens 3 Tagen zwischen den einzelnen Proben gesammelt. Vancomycin-abhängige Enterokokken wurden nicht nachgewiesen. Aus 4 der 74 Proben (5,4%) wurden Vancomycin-resistente *E. faecium* isoliert. Der Einsatz von Cephalosporinen der 3. Generation bestätigte sich als Selektionsfaktor für VRE: Während nur 36 von 70 der VRE-negativen Patientenproben unter/nach einer Cephalosporintherapie gewonnen wurden, war dies in 3 von 4 der VRE-positiven Patientenproben der Fall. Ein routinemäßiges Screening auf VDE scheint uns derzeit in Österreich nicht erforderlich. Lediglich bei VRE-Trägern sollten septische Episoden ohne Erregernachweis Anlass geben, mittels Vancomycin-haltiger Nährmedien auf VDE zu untersuchen.

Key-words:

Enterococci, vancomycin, resistant, dependent

Summary

Enterococci that require vancomycin in media for growth, vancomycin-dependent enterococci (VDE), have recently been reported to cause clinically significant infections. We examined the occurrence of VDE at ICUs of the University hospital in Innsbruck (1.507 beds) in patients undergoing vancomycin therapy within the 7 days before specimen collection. From 28 ICU-

patients (male 21) 32 stool specimens and 42 rectal swabs were collected and cultured in BHI-broth (supplemented with 4 µg/ml cefodizime plus 16 or 64 µg/ml vancomycin each) overnight in ambient atmosphere. Thereafter, 10 µl aliquots were subcultured into Enterococcosel® Agar (supplemented with antibiotics as mentioned above). No vancomycin-dependent enterococci were detected. From 74 samples 4 (5,4%) vancomycin-resistant *E. faecium* were isolated. The use of broad-spectrum cephalosporins predisposed for VRE-colonization: Only 36 of 70 VRE-negative samples but 3 of 4 VRE-positive samples were gained during or after broad-spectrum cephalosporin therapy. We do not see a need to screen routinely for VDE in Austria at this time. Vancomycin containing media should be used for primary culture of specimens from unclear septic patients who are known carriers of VRE.

Einleitung

Infektionen mit Enterokokken betreffen meist Patienten mit einem geschwächten Immunsystem. In den USA zeichnen sie für 10-14% aller nosokomialen Infektionen verantwortlich [3]. In Deutschland verursachen Enterokokken 14,7% aller nosokomialen Infektionen [16]. Zur Gattung *Enterococcus* werden gegenwärtig 17 Spezien gezählt [5]. Unter allen klinischen Enterokokkenisolaten sind 80-90% *E. faecalis* und 10-20% *E. faecium* zuzurechnen. Andere Spezien werden in klinischem Untersuchungsmaterial nur selten nachgewiesen [13]. Das Auftreten von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) brachte neue therapeutische Probleme. In Österreich wurden VRE erstmalig 1992 beschrieben [2]. Im Jahr 1997 konnten VRE bereits an allen Universitätskliniken Österreichs nachgewiesen werden [1].

Mellmann et al. haben darauf hingewiesen, dass in Tirol VRE im Umfeld von Krankenhäusern, nicht aber bei der gesunden Bevölkerung zu finden sind; 5,8% der an der Universitätsklinik in Innsbruck Hospitalisierten waren in deren Studie Träger von VRE oder VRE-infiziert [15].

1993 wurde erstmalig das Vorkommen von Vancomycin-abhängigen VRE beschrieben [7, 11]. Diese Enterokokken-Stämme sind Vancomycin-resistent und benötigen zudem für ihr Wachstum Vancomycin. Ständiger Selektionsdruck durch Einsatz von Vancomycin wird als Voraussetzung für das Auftreten von VDE postuliert [4].

Ziel unserer Studie war es zu klären, ob VDE an den Universitätskliniken in Innsbruck bei Patienten mit Vancomycintherapie vorkommen. Nach unserem Wissen war dies in Österreich der erste Versuch, gezielt das Vorkommen von VDE zu untersuchen.

Material und Methodik

Patientenpopulation

Patienten wurden in den 2 Monaten von September bis Oktober 1999 auf fünf verschiedenen Intensivpflegestationen (ICU) und einer hämatologisch-onkologischen Isolierstation rekrutiert. Patienten, die zum Zeitpunkt der Probengewinnung oder bis zu 7 Tage zuvor eine p.o. oder i.v. Therapie mit Vancomycin erhielten, wurden in die Studie inkludiert. Stuhlproben oder Rektalabstriche wurden pro Patient im Abstand von mindestens 3 Tagen zwischen den einzelnen Proben gesammelt. Neben Patientendaten (Alter, Geschlecht, Grundkrankheit) wurde die gesamte Antibiotika-Anamnese der letzten acht Wochen bis zum Zeitpunkt der Probenentnahme

dokumentiert.

Bakteriologisches Screening

Als Anreicherung wurden die Proben in 5 ml Brain Heart-Infusion-Broth (Oxoid Ltd., Basingstoke, Hampshire, GB) mit 4 µg/ml Cefodizim (Timecef®, Usiphar Roussel Uclaf, Compiègne, F) plus jeweils 16 und 64 µg/ml Vancomycin (Eli Lilly, Gießen, D) bei 37°C über 24 h inkubiert. Von dieser Flüssiganreicherung wurden 10 µl auf Enterococcosel® Agar (Becton Dickinson and Company, Cockeysville, Maryland, USA) mit den oben genannten Antibiotikakonzentrationen bei 37°C über 24 h subkultiviert. Die Genusidentifizierung als *Enterococcus* erfolgte für katalasenegative, grampositive Kokken anhand des nachgewiesenen Wachstums auf GCG-Agar® (Sifin Institut für Immunpräparate und Nährmedien GmbH Berlin, Berlin, D; zugesetzte Antibiotikakonzentrationen wie oben angeführt) und eines positiven Pyrasetests (Feinchemie GmbH Sebnitz, Sebnitz, D). Zur Speziesbestimmung wurde das api 20 STREP-System (BioMérieux, Marcy l'Etoile, F) verwendet. Die Resistenztestung gegenüber Vancomycin und Teicoplanin wurde mittels E-Test-Teststreifen (AB BIODISK, Solna, S) vorgenommen.

Statistische Auswertung

Für statistische Analysen wurde das Programm Epi Info Version 6.04b (CDC, Atlanta, Georgia, USA) eingesetzt.

Ergebnisse

Im Untersuchungszeitraum qualifizierten sich 28 Patienten für die Studie. Männlichen Geschlechts waren 21, weiblich 7. Das Durchschnittsalter betrug 38,6 Jahre (17 bis 65 Jahre). Alle hatten i.v. Vancomycintherapie, 4 Patienten erhielten zudem p.o. Vancomycin. Von diesen 28 Patienten wurden insgesamt 74 Proben (32 Stuhlproben, 42 Rektalabstriche) untersucht.

Vancomycin-resistente Enterokokken wurden aus 4 der 74 Proben (5,4%) von 3 der 28 Patienten (10,7%) isoliert. Alle VRE-Isolate waren *E. faecium*. Die Vancomycin-Anamnese der Patienten mit und jener ohne VRE-Besiedelung ist in Tabelle 1 angeführt. Tabellen 2 und 3 geben die Therapiedauer und Anzahl eingesetzter Antibiotikagruppen wieder.

VRE-positive Proben wurden nach durchschnittlich 5 Tagen Vancomycintherapie gewonnen, VRE-negative Proben nach durchschnittlich 18,5 Tagen Vancomycintherapie (Kruskal-Wallis H-Test: $p = 0,017$). Von den VRE-positiven Proben wurden 3 von 4 Proben (75%) unter/nach Cephalosporintherapie gewonnen (1x Ceftazidim; 2x Ceftazidim + Cefamandol + Cefmenoxim), während dies nur für 36 von 70 Proben (51%) der VRE-negativen Proben galt (Risk Ratio: Cephalosporin-Exposition und VRE-positiv = 2,2 [0,29 < RR < 23,98]).

Tabelle 1: Anamnestische Daten bezüglich Vancomycingabe in den letzten 8 Wochen vor Gewinnung der 74 Proben

Vancomycingabe	VRE-positiv	VRE-negativ	Summe	%
p.o.	0	0	0	0
i.v.	4	61	65	87,1

p.o. und i.v.	0	9	9	12,9
Summe	4	70	74	100

Tabelle 2: Dauer der Antibiotikagabe (Antibiotikage) und Zahl der dabei gegebenen Antibiotikagruppen bei Probengewinnung

	VRE-positvie Proben	VRE-negative Proben
Durchschnittliche Dauer der Antibiotikagabe zum Zeitpunkt der Probengewinnung (Streubreite)	34 d (6 -54)	74,2 d (6 - 241)
Durchschnittliche Zahl der gegebenen Antibiotikagruppen (Streubreite)	4,3 (1 - 7)	4,7 (1 - 8)

Tabelle 3: Dauer der Vancomyngabe (i.v. oder p.o.) und der Cephalosporingabe (i.v.) bei Probengewinnung

	VRE-positvie Proben	VRE-negative Proben
Durchschnittliche Dauer der Vancomyngabe zum Zeitpunkt der Probengewinnung (Streubreite)	5,0 d (1 -8)	18,5 d (1 - 90)
Durchschnittliche Zahl der Cephalosporingabe zum Zeitpunkt der Probengewinnung (Streubreite)	7,8 d (0 - 16)	8,8 d (0 - 49)

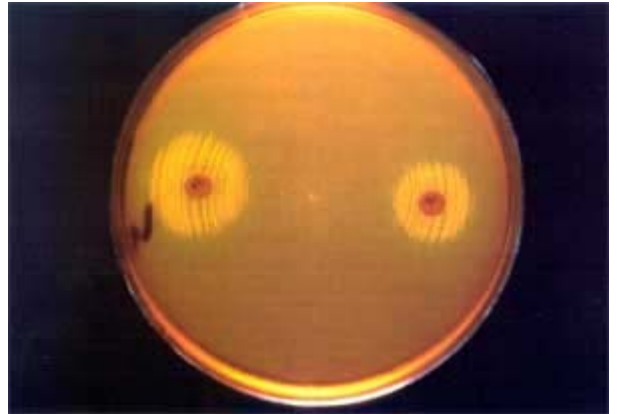
Vancomycin-abhängige Enterokokken wurden nicht nachgewiesen.

Diskussion

Das Phänomen der Antibiotikaabhängigkeit bei Bakterien wurde als Resultat von *in vitro* Manipulationen für Streptomycin-abhängige *Escherichia coli* und Polymyxin B-abhängige *Pseudomonas aeruginosa* beschrieben [10, 12]. Klinische Relevanz hatten jedoch erstmalig 1993 die von Fraimow et al. und Green et al. beschriebenen Vancomycin-abhängigen Enterokokken (VDE) (Abbildung 1). Fraimow et al. isolierten VRE *faecalis*

Abbildung 1: Wachstum von VDE im Diffusionsbereich des Vancomycinteststreifens/plättchen (Abbildung dankenswerter Weise von Prof. A. Elliot zur Verfügung gestellt)

aus Blutkulturen eines Patienten (nach 47 (!) Tagen Vancomycintherapie, bzw. ab Tag 68 nach Hospitalisierung); ab dem 73. Hospitalisierungstag wurden VRE auch in einer Urinkultur nachgewiesen. In Urinkulturen vom Tag 79 (bis Tag 145) ließen sich – trotz Pyurie und mikroskopischem Keimnachweis – nur mehr vereinzelte *E. faecalis*-Kolonien auf den Originalplatten nachweisen, die nicht subkultiviert werden konnten. Mittels Vancomycin-haltiger Nährmedien konnten VDE nachgewiesen werden [9].



Green et al. berichteten von einem ähnlichen Fall: Unter Vancomycintherapie wurden aus einer Blutkultur *Enterococcus faecium* isoliert, die nur in der Umgebung eines Vancomycin-Testplättchens auf einer direkten Empfindlichkeitsplatte wuchsen; weitere Subkulturen blieben steril. Nachdem das Vancomycin abgesetzt worden war, waren alle folgenden Proben steril [11].

Die klinische Relevanz dieser Erreger steht seit ihrer Entdeckung im Mittelpunkt lebhafter Diskussion. So sehen Farrag et al. in VDE eine Gefahr für Patienten unter Vancomycintherapie. Der steigende Einsatz von Vancomycin unterstützt die Entwicklung von VRE, die die Grundlage für VDE bilden. Zu dem Resistenzproblem kommt die Schwierigkeit des Nachweises: VDE werden im Routinelabor, sofern nicht speziell nach ihnen gesucht wird, nicht nachgewiesen. So stellen Farrag et al. die Frage: "Have we at last witnessed the emergence of a true superbug?" [6]. Woodford et al. bewerten VDE ähnlich: Auf Stationen mit bereits bestehenden VRE-Problemen und bei Patienten mit lang andauernder Vancomycintherapie könnten sich bevorzugt VDE entwickeln. Sie empfehlen bei septischen Patienten mit wiederholt negativen Blutkulturen auch Vancomycin-haltige Nährmedien zu verwenden [25]. Rossney et al. nehmen an, daß VDE wahrscheinlich weiter verbreitet sind, als es die singulären Publikationen vermuten lassen; sie begründen das seltene Auftreten von VDE damit, dass ihr Nachweis mit Routinemaßnahmen im Labor nicht gelingt – nur durch Vancomycin-haltige Nährmedien lassen sich VDE sicher nachweisen, da in den Proben selbst meist nicht genug Vancomycin ist oder dies durch die Probenaufbereitung inaktiviert wird [17]. Auch Dever et al. spekulieren über die Häufigkeit von VDE: Sie meinen, dass VDE zunehmend auftauchen könnten, wenn geeignete Nachweismethoden angewandt würden [4].

Bislang wurden unseres Wissens weltweit nur 13 VDE-Isolate publiziert. Ein Krankheitswert wurde lediglich in 7 Fällen attestiert – die restlichen VDE-Fälle wurden als Kolonisationen gewertet [4, 6, 7, 11, 14, 17, 18, 19, 20, 25].

Die Vancomycinabhängigkeit ist ein außergewöhnliches Beispiel für die extreme Anpassungsfähigkeit von Bakterien an ihre Umweltbedingungen – in diesem Fall an den Selektionsdruck während einer antibiotischen Therapie. In dieser Fähigkeit muss man aber auch die letzte bakterielle Entwicklungsstufe als Antwort auf den Antibiotikaeinsatz sehen. Bedeutet sie auch auf der einen Seite die perfekte Anpassung der Bakterien an ihre Umwelt, wird sie auf der anderen Seite zur „tödlichen Sackgasse“, sobald Vancomycin abgesetzt wird [7, 20, 24].

Die von Dever et al. und Rossney et al. postulierte hohe Dunkelziffer für VDE gab Anlass, mit dieser Studie gezielt nach VDE zu suchen. Dass keine VDE gefunden wurden, bestätigt – zumindest für Österreich – den Ausnahmecharakter des Vorkommens dieser Erreger.

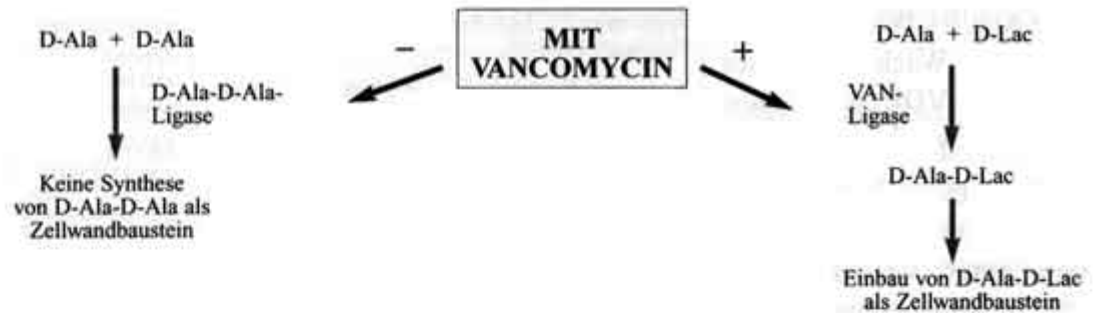
Die Häufigkeit VRE-positiver Proben korreliert mit 5,4% gut mit Resultaten früherer Studien: Mellmann et al. fanden 1998/99 VRE in 5,8% der Stuhlproben von ICU-Patienten [15].

Im Rahmen dieser Studie wurden auch die Antibiotika-Anamnesen aller Patienten ausgewertet. Dass die VRE-positiven Proben von Patienten stammen, die signifikant kürzer Vancomycin bekommen hatten (durchschnittlich für 5 Tage) als die Patienten ohne VRE-Kolonisation (Durchschnitt 18,5 Tage), ist bemerkenswert und für uns nicht zu erklären. Der Einsatz von Cephalosporinen der 3. Generation bestätigte sich als Selektionsfaktor für VRE: Während nur 36 von 70 (51,4%) der VRE-negativen Patientenproben unter/nach einer Cephalosporintherapie entnommen wurden, war dies in 3 von 4 (75%) der VRE-positiven Patientenproben der Fall (Risk Ratio „Cephalosporin-Exposition für VRE-positiv“: 2,2 [0,29 < RR < 23,98]). Dieses Ergebnis entspricht den Erfahrungen anderer Autoren, die Breitspektrumcephalosporine als wesentlichen Risikofaktor für VRE-Selektion postuliert hatten [21, 22]. Die geringe Probenzahl unserer Studie gebietet allerdings Vorsicht bei der Interpretation.

Der Mechanismus der Vancomycinabhängigkeit scheint aufgeklärt (Abb. 2). Vancomycin induziert bei Vancomycin-abhängigen (= per se auch Vancomycin-resistenten) Enterokokken eine spezielle Enzymkaskade für die Zellwandbiosynthese. Die Vancomycinabhängigkeit hat ihren Ursprung im Resistenzmechanismus gegenüber Vancomycin [9]. Vancomycin hemmt die Zellwandbiosynthese, indem es am terminalen D-Alanyl-D-Alaninrest (D-Ala-D-Ala) des Zellwandprekursors grampositiver Bakterien bindet. Vancomycin-resistente Enterokokken haben einen Stoffwechsel-Bypass entwickelt: Statt D-Ala-D-Ala entsteht ein D-Alanyl-D-Lactatrest durch eine andere Enzymkaskade (Van-Gencluster), oder ein D-Alanin wird enzymatisch abgespalten. In beiden Fällen sinkt die Bindungsaffinität von Vancomycin derart, daß die Enterokokken Vancomycin-resistent werden.

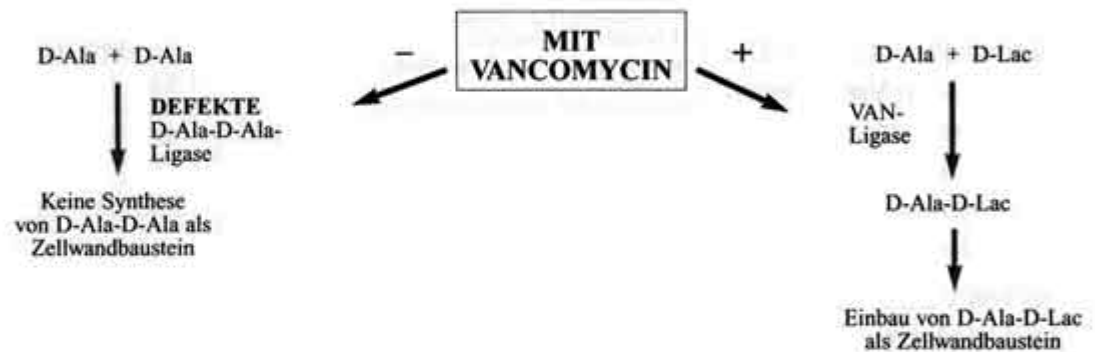
Abbildung 2: Mechanismus der Vancomycinabhängigkeit

1) VRE



2) VDE

a) Mit Vancomycin



b) Ohne Vancomycin



VDE haben wie VRE beide Stoffwechselwege – bei VDE ist aber die D-Ala-D-Ala-Ligase defekt. Solange Vancomycin den Stoffwechsel-Bypass induziert, wird die D-Ala-D-Ala-Ligase nicht genutzt. Fällt die Induktion weg, wird der reguläre Weg über die D-Ala-D-Ala-Ligase genutzt. Ist dieses Enzym wie bei VDE defekt und fehlt die Induktion durch Vancomycin für den Stoffwechsel-Bypass, kann die Zellwandbiosynthese nicht mehr ablaufen. Es fehlen dann sowohl das Dipeptid D-Ala-D-Ala als auch das entsprechende Didepsipeptid der Vancomycin-resistenten Enterokokken (Alanyl-D-Lactat); die Bakterien sterben ab (siehe Abb. 2). Wird D-Ala-D-Ala *in vitro* als Wachstumsfaktor gegeben, können VDE auch ohne Vancomycinzusatz wachsen [9].

Inwieweit das schlichte Absetzen einer Vancomycintherapie für die Behandlung einer VDE-Infektion genügt, wird in Ermangelung ausreichender klinischer Erfahrungen kontrovers diskutiert [9, 11, 15]. Das rasche Auftreten von Vancomycin-unabhängigen Revertanten *in vitro* spricht gegen den Erfolg eines simplen Vancomycin-Absetzens als Behandlung von VDE-Infektionen [23].

Der Nachweis von VDE in klinischem Probenmaterial ist als eine Herausforderung für das klinisch-mikrobiologische Labor zu werten [8]. Trotz gezielten Suchens konnten wir bei Patienten unter Vancomycintherapie an Intensivstationen der Innsbrucker Universitätskliniken keine VDE nachweisen. Nach Dever et al. sollte man bei septischen Patienten unter Vancomycintherapie, bei denen kein Erreger gefunden werden kann, auch an die Möglichkeit von VDE denken [4]. Ein routinemäßiges Screening auf VDE scheint uns derzeit in Österreich jedoch nicht erforderlich.

Lediglich bei VRE-Trägern sollten septische Episoden ohne Erregernachweis Anlass geben, mittels Vancomycin-haltiger Nährmedien auf VDE zu untersuchen.

Literatur:

1. Allerberger F., Lass-Flörl C., Dierich M.P., Hirschl A., Presterl E., Haas G., Klare I., Witte W.: „Vancomycin-resistente Enterokokken in Österreich.“ Wien. Klin. Wochenschr. 109 (1997) 312-320.
2. Allerberger F., Lingnau W., Guggenbichler J.P., Dierich M.P.: „Fehlen von Penicillin-hochresistenten Enterokokken in Westösterreich.“ ZAC 10 (1992) 87-91.
3. CDC / HICPAC: „Recommendations for Preventing the spread Vancomycin Resistance.“ Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 16(2) (1995) 105-113.
4. Dever L.L., Smith A.M., Handwerker S. & Eng R.H.K.: „Vancomycin-Dependent Enterococcus faecium Isolated from Stoll following Oral Vancomycin Therapy.“ J. Clin. Microbiol. 33(10) (1995) 2770-73.
5. Devriese L.A., Collins M.D., Wirth R.: „The Genus Enterococcus.“ (Chapter 66 in The Prokaryotes: „A handbook on the biology of bacteriae ecophysiology, isolation, identification, application.“) 2nd Edition 1991, New York, Springer: 1465-81.
6. Farrag N., Eltringham I., Liddy H.: „Vancomycin-dependent Enterococcus faecalis.“ Lancet 348 (1996) 1581-1582.
7. Fraimow H., Venuti E., Dean J.: „Mechanism of vancomycin-dependence of a vancomycin requiring clinical Enterococcus faecalis isolate. In Program and Abstracts of the 33rd ICAAC 1993: Abstract 117, p. 141; American Society for Microbiology, Washington, DC.
8. Fraimow H.S., Jungkind D.L.: „Vancomycin-dependent enterococci: A clinical and laboratory assessment.“ Adv. Exp. Med. Biol. 390 (1995) 97-107.
9. Fraimow H.S., Jungkind D.L., Lander D.W. et al.: „Urinary Tract Infection with an Enterococcus faecalis Isolate that Requires Vancomycin for Growth.“ Ann. Intern. Med. 121(1) (1994) 22-26.
10. Gorini L., Kataja E.: „Phenotypic repair by streptomycin of defective genotypes in E. coli.“ Proc. Natl. Acad. Sci. USA 51 (1964) 487-493.
11. Green M., Shlaes J.H., Barbadora K., Shlaes D.M.: „Vancomycin-dependent Enterococcus faecium; a preliminary characterization.“ In Program and Abstracts of the 33rd ICAAC 1993: Abstract 118, p. 141; American Society for Microbiology, Washington, DC.
12. Hayek L.: „Vancomycin-dependent enterococci (letter).“ Lancet 349 (1997) 429-30.
13. Klare I., Witte W.: „Glycopeptide resistant enterococci. Occurrence, distribution, resistance transmission, significance (editorial; comment).“ Wien. Klin. Wochenschr. 109(9) (1997) 293-300.
14. Majumdar A., Lipkin G.W., Elliott T.S. et al.: „Vancomycin-dependent enterococci in a uraemic patient with sclerosing peritonitis.“ Nephrol. Dial. Transplant. 3 (1999) 765-767.
15. Mellmann A., Orth D., Dierich M.P., Allerberger F., Klare I., Witte W.: „Nosocomial cross transmission as a primary cause of vancomycin-resistant enterococci in Austria.“ J. Hospital. Inf. 44 (2000) 281-287.
16. NIDEP (anonym): „Nosokomiale Infektionen in Deutschland – Erfassung und Prävention (NIDEP-Studie).“ Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit, Band 56, 1995, Nomos Verlagsgesellschaft Baden Baden.
17. Rossney A.S., McConkey J. & Keane C.T.: " Vancomycin-dependent enterococci (letter)." Lancet 349 (1997) 430.
18. Slifkin M., Weinbaum D., Cumbie R.: "Vancomycin-dependent *Enterococcus faecium* from a blood culture." Med. Microbiol. Lett. 4 (1995) 406-13.
19. Sng L.H., Cornish N., Knapp C.C. et al.: "Antimicrobial susceptibility testing of a clinical isolate of vancomycin-dependent enterococcus using D-alanine-D-alanine as a growth supplement." Am. J. Clin. Pathol. 109(4) (1998) 399-403.
20. Stewart B., Hall L., Duke B., Ball D.: "Vancomycin-dependent enterococci: curious phenomenon or serious threat?" J. Antimicrob. Chemother. 40 (1997) 734-5.
21. Tornieporth N.G., Roberts R.B., John J. et al.: "Risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection or colonization in 145 matched case patients and control patients." Clin. Infect. Dis. 23 (1996) 767-72.
22. Uttley A.H., Collins C.H., Naidoo J., George R.C.: " Vancomycin-resistant enterococci (letter)." Lancet 2(9) (1988) 57-58.
23. Van-Bambeke F., Chauvel M., Reynolds P.E., Fraimow H.S., Courvalin P.: "Vancomycin-dependent *Enterococcus faecalis* clinical isolates and revertant mutants." Antimicrob. Agents Chemother. 43(1) (1999) 41-47.
24. Wilks M.: "Vancomycin-dependent enterococci (letter)." Lancet 349 (1997) 429.
25. Woodford N., Johnson A.P., Morrison D. et al. : " Vancomycin-dependent enterococci in the United Kingdom (letter)." J. Antimicrob. Chemother.33 (1994) 1066.

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr. F. Allerberger
Institut für Hygiene und Sozialmedizin der Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Fritz Pregl-Strasse 3

[zurück zum Inhalt](#)

Bakterien mit Seuchenpotential

F. Allerberger
Institut für Hygiene und Sozialmedizin der Universität Innsbruck
(Vorstand: o. Univ.-Prof. Dr. M.P. Dierich)

- **Schlüsselwörter**
 - **Zusammenfassung**
 - **Key-words**
 - **Summary**
 - **Literatur**
-

Schlüsselwörter:

Bakterien, Seuchen, Bioterrorismus, biologische Kriegsführung

Zusammenfassung

Bakterielle Infektionskrankheiten führen in industrialisierten Staaten zwar nicht mehr die Listen der Todesursachen an, dennoch assoziieren auch hierorts viele mit Wörtern wie „Pest“ oder „Cholera“ Angst und Schrecken. Wenngleich man über die tatsächliche Relevanz des Bedrohungspotentials durch bakterielle Seuchen, Bioterrorismus und biologischer Kriegsführung unterschiedlicher Meinung sein kann, sollte das öffentliche Gesundheitswesen auf die Erfordernisse schwerer Infektionskrankheiten vorbereitet sein. Etablierung von Surveillancesystemen, Kapazität für interventionsepidemiologische Untersuchungen, entsprechende diagnostische Laborkapazitäten im privaten und öffentlichen Bereich, sowie Vorbereitung von Kommunikationsstrukturen sind ein erfolgversprechender Ansatz zur Prävention und Minderung einer biologischen Bedrohung.

Key-words:

Bacteria, biological threat, bioterrorism, biological warfare

Summary

While bacterial diseases no longer are leading the mortality lists in industrialized countries, to most of us the word „plague“ still sends shudders down the spine. Whether the world is once again heading towards an era of plagues and epidemics, and whether the threats of bioterrorism and biological warfare are real, remains to be answered. From a public health perspective, we are well advised to focus attention on overall preparedness to address the challenges posed by serious infectious diseases. Timely surveillance, epidemiologic investigation capacity, laboratory diagnostic capacity in both clinical and public health laboratory settings, and the ability to rapidly communicate critical information at the local level to those who have need to know are the most promising ways to prevent and mitigate this biological threat.

Manche Bakterien haben unter bestimmten sozioökonomischen Bedingungen hohes Seuchenpotential. *Yersinia pestis*, der Erreger von Pest, ist seit alters gefürchtet. Die Pest, der schwarze Tod, war dafür verantwortlich, dass in der Zeit von 1347 (dem Eintreffen über die Seidenstraße am Schwarzen Meer in der Hafenstadt Kaffa) bis 1352 ein Viertel der Bevölkerung Europas verstarb. Pestausbrüche verbreiteten noch 1665/66 in London oder 1770 in Moskau Schrecken; ausgehend von Zentraleuropa verlor die Krankheit aber bereits damals viel von ihrem Seuchenpotential. Strittig ist, ob ein Virulenzverlust von *Yersinia pestis*, Auftreten von Kreuzimmunität bei Mensch und Ratte durch *Yersinia*

pseudotuberculosis, oder die Verdrängung von *Rattus rattus* durch *Rattus norvegicus* dafür verantwortlich ist [1]. Trotz noch heute bestehender Wildpestherden auf allen Kontinenten und entsprechend sporadische Pestfälle bis hin zu kleinen Pestepidemien, hat die Pest heute ihren Schrecken verloren [2]. Die letzten großen bakteriellen Seuchen waren bei der Kolonialisierung Amerikas zu beobachten, als die seminomadisierenden Ureinwohner erstmals mit Keimen konfrontiert wurden, gegen welche Europäer schon seit Jahrtausenden Immunität selektioniert hatten. Ganze Völker wurden dabei durch Tuberkulose (einer möglicherweise von Rindern abstammenden Infektionskrankheit) und Keuchhusten (einer möglicherweise von Schweinen abstammenden Infektionskrankheit) eliminiert [3]. Im Unterschied zu Eurasien gab es am amerikanischen Kontinent weder domestizierte Rinder noch Schweine. Noch in den frühen 1880er Jahren – beim Bau der Canadian Pacific Railroad – verstarben die Indianer der Provinz Saskatchewan an Tuberkulose mit einer Mortalitätsrate von 9% (Prozent !!) pro Jahr [3].

Bakterien mit Seuchenpotential boten sich schon früh für einen militärischen Einsatz an. Die Erfahrung hat jedoch gezeigt, dass sich Bakterien nur beschränkt für biologische Kriegsführung eignen. Das Problem einer gezielten Dispersion scheint für chemische Kampfstoffe leichter bewältigbar. Konventionelle Metallbomben zerstören bei der Explosion einen Großteil der Mikroben. Von den Japanern sollen zwischen 1932 und 1942 in der Mandchurei Porzellan-Bomben (mit *Bacillus anthracis* oder *Yersinia pestis* infizierten Flöhen gefüllt) entwickelt und während der Chekiang-Offensive 1942 eingesetzt worden sein [4].

Abbildung 1: Wachstum von *Clostridium botulinum* auf *Clostridium botulinum* isolation (CBI)-Agar und Blutagar



Die Anzahl der eigenen Verluste nach Betreten der kontaminierten Gebiete soll mehrere 10.000 Tote betragen haben [4]. Die U.S. Army hatte 1941 ein Programm für „biological warfare“ begonnen, welches erst 1969 unter Präsident Nixon eingestellt wurde [5]. Einsatzbereite Waffensysteme gab es damals in den USA für Anthrax, Pest, Tularämie, Brucellose und Q-Fieber [4]. Das Botulinum Toxin von *Clostridium botulinum*, ein ubiquitär vorkommenden Anaerobier, gilt zwar als die giftigste aller bekannten Substanzen (Abb. 1), ein „Nachteil“ dieses Toxins besteht jedoch in seiner Labilität gegenüber Umwelteinflüssen, was Lagerung und Transport erschwert und die militärische Verwendbarkeit einschränkt (gerade diese Kurzlebigkeit würde andererseits aber das Vordringen von eigenen militärischen Kräften in kurz zuvor noch betroffenes Territorium gestatten). Obwohl 1972 mit Unterzeichnung der „Biological and Toxin Weapons Convention“ durch 118 Staaten Arbeiten für biologische Kriegsführung untersagt wurden, kam es noch 1979 zu einem Milzbrand-Ausbruch in Sverdlovsk mit angeblich 1.000 Toten (Im Jahr 1992 bestätigte Boris Jelzin den Zusammenhang mit einem Unfall in einer militärischen Einrichtung.) [4].

Abbildung 2: Wachstum von *Bacillus anthracis* auf Blutagar mit diagnostischem Phagen (unbewachsene Auftropfstelle)



Der einzige dokumentierte Einsatz biologischer Waffen fand bislang im 2. Weltkrieg statt, als das britische „Microbiological Research Establishment at Porton“ (Salisbury) einen Feldtest mit *Bacillus anthracis* auf der schottischen Insel Gruinard durchführte („unerwarteterweise“ mußte die Insel sodann für ein halbes Jahrhundert als Milzbrandkontaminiert gesperrt bleiben) (Abb. 2, 3). Bioterrorismus-Drohungen mit bakteriellen Infektionserregern hat es in den letzten Jahren wiederholt gegeben, auch in Österreich [6]. Anthrax (Milzbrand), Pest, Tularämie, Botulismus, Brucellose, Q-Fieber, Staphylokokken-Enterotoxikosen, Cholera, Salmonellosen und Shigellosen wird diesbezüglich Seuchenpotential zugesprochen (Abb. 4, 5, 6) [7]. Die Anforderung von *Yersinia pestis* während des Golf-Krieges bei der American Type Culture Collection durch eine unautorisierte Privatperson führte in den USA zu umfangreichen legislativen Maßnahmen: so wurden den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) für das Fiskaljahr 1999 121,8 Millionen US\$ für Zwecke der Vorsorge gegen Bioterrorismus zuerkannt (51 davon für Pocken-Impfstoff) [7]. Die CDC sahen sich 1999 aufgrund gehäufter Anthrax-Drohungen (bislang jedoch ohne tatsächlichem Einsatz von *Bacillus anthracis*) veranlaßt, Leitlinien für den Umgang mit Anthrax-Drohungen zu veröffentlichen [8].

Abbildung 3: Auf der schottischen Insel Gruinard fanden 1942 die ersten (dokumentierten) militärischen Erprobungen von Anthrax-Bomben statt



Abbildung 4: Inspektoren der Vereinten Nationen prüften im Irak Fermentationsanlagen auf deren Potential zur Herstellung von Anthrax für biologische Waffensysteme

Abbildung 5: Die Verpflichtung aller Angehörigen der amerikanischen Streitkräfte, sich einer Anthrax-Schutzimpfung zu unterziehen, wird im amerikanischen Senat derzeit kritisch hinterfragt

Abbildung 6: Bioterrorismus gilt spätestens seit dem Giftgasanschlag vom 20. März 1995 in Tokio als realistisches Szenario. Die Aum Shinri Kyo Sekte soll versucht haben, mit Ebola-Viren und Botulismustoxin Waffen herzustellen



Haushaltsbleiche (z.B. Danclor®) gelangt hierbei gezielt zum Einsatz. Im Zusammenhang mit Bioterrorismus lassen sich Todesfälle bislang nicht belegen.

Milzbrand und Tularämie sind auch im Jahr 2000 in Österreich noch endemische Zoonosen; der Import von Pest ist im Zeitalter des Ferntourismus als realistisches Szenario zu bedenken [9]. Der klinische Mikrobiologe muß mit der Diagnostik dieser seltenen Krankheiten vertraut sein; dem klinisch tätigen Arzt obliegt es gegebenenfalls, die Verdachtsdiagnose zu stellen und den Sanitätsbehörden, entsprechende Seuchenalarmpläne auszuarbeiten. Eine Gefahr durch bakterielle Infektionserreger mit Seuchenpotential scheint bei den derzeit in Österreich gegebenen sozioökonomischen Verhältnissen jedoch nicht real. Bei Vorliegen entsprechender sozioökonomischer Umstände kommt aber vielen Bakterien unverändert Seuchenpotential zu. Als ein Beispiel sei *Rickettsia prowazekii*, der Erreger von epidemischem Fleckfieber (engl. „typhus“) genauer angeführt. Das Vorkommen des epidemischen Fleckfiebers ist an das Vorkommen der Kleiderlaus (*Pediculus humanus corporis*) gebunden. Reservoir für *Rickettsia prowazekii* ist der Mensch (die Laus stirbt 1-3 Wochen nach Infektion). Im menschlichen Körper persistierende Rickettsien können 10-30 Jahre nach der ursprünglichen Infektion (abnehmende Immunität!) erneut zu einer generalisierten Infektion führen (Brill-Zinsser'sche Krankheit). Enges Zusammenleben unter ungünstigen Bedingungen ist Voraussetzung für die Verbreitung, da die Laus den fiebernden oder toten Körper verläßt, aber sich nicht weit fortbewegen kann. Epidemisches Fleckfieber führte 1813 vor Moskau zur Vernichtung der Armee Napoleons [10] und bewirkte 1915, dass die serbische Armee für 6 Monate alle Kampfhandlungen einstellen mußte [11]. Heute ist epidemisches Fleckfieber noch in Lateinamerika, Afrika, Afghanistan und dem Himalaja endemisch; Armut und das Fehlen von adäquater Trinkwasserversorgung gelten dafür als hauptverantwortlich. Das daraus resultierende „crowding“ und seltenes Baden sowie seltenes Waschen von Leib- und Bettwäsche begünstigen den Vektor Kleiderlaus. Unterernährung und Fehlen von Antibiotikatherapie verschlimmern die Situation: Aus Osteuropa eingeschleppte Fleckfieberepidemien brachten in deutschen Konzentrationslagern Letalitätsraten von über 50% mit sich. Äthiopien berichtete hingegen 1984 bei 3.759 Fällen nur von einer Letalität von 3,8% [12], Burundi im Jänner 1996 von lediglich 2,6% [13]. Dass epidemisches Fleckfieber in den Ländern des ehemaligen Jugoslawien trotz Krieg und Armut auf wenige sporadische Fälle beschränkt blieb, unterstreicht die Bedeutung von internationalen Hilfsprogrammen zur Aufrechterhaltung hygienischer Minimalerfordernisse und damit der Beherrschbarkeit von Seuchen [14]. Die Ausbreitung von bakteriellen Seuchen macht nicht vor Staatsgrenzen halt, sehr wohl aber

vor intakten sozioökonomischen Verhältnissen.

Literatur:

1. McEvedy C.: „The Bubonic Plague.“ In: „Microorganisms: From Smallpox to Lyme Disease.“ Readings from Scientific American Magazine. T.D. Brock (Ed.) Freeman and Company, New York (1990) 3-12.
2. Heesemann J., Rakin A.: „Epidemiologie, Klinik und mikrobiologische Diagnostik der Pest.“ Antibiotika Monitor XIV (1998) 42-47.
3. Diamond J.: „Guns, Germs, and Steel: The Fates of Human Societies.“ Norton & Company, New York, London (1999) 202.
4. Brookesmith P.: „Future plagues: Biohazard, Disease and pestilence. Mankind's battle for survival.“ Brown Packaging Books Ltd., London (1997).
5. Bernstein B.J.: „The Birth of the U.S. Biological-Warfare Program.“ In: „Microorganisms: From Smallpox to Lyme Disease.“ Readings from Scientific American Magazine. T.D. Brock (Ed.) Freeman and Company, New York (1990) 150-159.
6. APA-OnlineManager, APA 189 1995-09-08/11:28.
7. LeDuc J. W., Ostroff S.M., McDade J.E., Lillibridge S., Hughes J.M.: " The Role and the Public Health Community in Detecting and Responding to Domestic Terrorism Involving Infectious Agents." In: "Emerging Infections 3." Edited by WM. Scheld, W.A. Craig, J.M. Hughes, ASM Press, Washington, D.C., (1999) 219-230.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Bioterrorism alleging use of anthrax and interim guidelines for management - United States, 1998. JAMA 281 (1999) 787-789.
9. Allerberger F. Vorwort: "Pest, Milzbrand, Tularämie." Antibiotika Monitor XIV (1998) 41.
10. Prinzing F.: "Epidemics Resulting from Wars." The Clarendon Press, Oxford, United Kingdom (1916).
11. Strong R.P., Shattuck G.C., Sellards A. W., Zinsser H., Hopkins J.G.: "Typhus Fever with Particular Reference to the Serbian Epidemic." American Red Cross, Cambridge, Mass (1920).
12. World Health Organization. Louse-borne typhus. 1983-1984. Weekly Epidemiol. Rec. 57 (1984)45-46.
13. Bise G., Coninx R.: "Epidemic typhus in a prison in Burundi." Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 91 (1997) 133-134.
14. Olson J.G.: "Epidemic Typhus: a Forgotten but Lingering Threat." In: "Emerging Infections" 3. Edited by W.M. Scheld, W.A. Craig, J.M. Hughes, ASM Press, Washington, D.C., (1999) 67-72.

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr. F. Allerberger
Institut für Hygiene und Sozialmedizin der Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Fritz Pregl-Strasse 3

[zurück zum Inhalt](#)

Cefpodoxim bei Atemwegsinfektionen

U. Theuretzbacher
Antibiotikazentrum, Wien

- **Schlüsselwörter**
- **Zusammenfassung**
- **Key-words**
- **Summary**
- **Einleitung**
- **In vitro-Aktivität**
- **Resistenzsituation**
- **Pharmakokinetik**
- **Verträglichkeit**
- **Akute Otitis media**
- **A-Streptokokken-Tonsillitis**
- **Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis**
- **Ambulant erworbene Pneumonie**
- **Schlussfolgerung**

Schlüsselwörter:

Atemwegsinfektionen, Cefpodoxim

Zusammenfassung

Atemwegsinfektionen gehören zu den häufigsten Erkrankungen, besonders in der kalten Jahreszeit. Für die ambulante Therapie stehen Penicilline und Cephalosporine, aber auch Makrolide und Chinolone zur Verfügung. Zu den wichtigsten Erregern von Atemwegsinfektionen gehören Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, A-Streptokokken, sowie bei chronischen Infektionen Enterobakterien. Cefpodoxim, ein Vertreter der oralen Cephalosporine der 3. Generation, umfasst die wichtigsten Erreger und erreicht Serumkonzentrationen, die das gesamte Dosierungsintervall über den benötigten Konzentrationen liegen. Trotz langjähriger Verwendung ist die Resistenzsituation von Cefpodoxim in Österreich günstig und stabil. Die gute klinische Wirkung und Verträglichkeit von Cefpodoxim ist dokumentiert für die akute Otitis media (5-Tage-Therapie), A-Streptokokken-Tonsillitis (5-Tage-Therapie), Sinusitis, akute Exazerbation der chronischen Bronchitis (besonders bei fortgeschrittener Erkrankung) und ambulant erworbene Pneumonie (besonders bei Patienten mit Grundkrankheit und eher „typischer“ Symptomatik).

Key-words:

Respiratory tract infections, cefpodoxime

Summary

Respiratory tract infections are very common especially during the winter season. A range of oral antibiotics is available for outpatient treatment, including penicillins, cephalosporins, macrolides and quinolones. The most common pathogens associated with respiratory

infections are *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, group A streptococci and enterobacteria in chronic infections. Cefpodoxime is a third-generation oral cephalosporin and is highly active against the relevant pathogens. The plasma levels exceed the minimum inhibitory concentrations for most pathogens during the entire dosing interval. In spite of its widespread use the susceptibility rates of cefpodoxime in Austria have remained favourable and stable. The good clinical efficacy and safety of cefpodoxime has been documented in many clinical studies of acute otitis media (5-days course), sinusitis, acute exacerbation of chronic bronchitis (advanced disease) and community-acquired pneumonia (patients with underlying disease and "typical" symptoms).

Einleitung

Atemwegsinfektionen gehören zu den häufigsten Erkrankungen, besonders in der kalten Jahreszeit. Sie sind hauptsächlich durch Viren verursacht und können symptomatisch behandelt werden. Die Schwierigkeit besteht darin, Patienten mit bakteriellen Infektionen herauszufinden, um sie mit geeigneten Antibiotika versorgen zu können. Wichtige orale Antibiotikagruppen sind die Betalaktame (Penicilline und Cephalosporine), Makrolide und Chinolone. Die Gruppe der oralen Cephalosporine umfasst die älteren, lange bewährten Substanzen sowie neuere Entwicklungen. Chronologisch ist eine deutliche Verbesserung der Wirkung gegen gramnegative Stäbchen (z.B. *Haemophilus influenzae*), die teilweise mit reduzierter Wirkung gegen grampositive Kokken (z.B. *Staphylococcus aureus*) einhergeht, zu verzeichnen. Eine Kurzbeschreibung der am häufigsten verwendeten oralen Cephalosporine ist aus Tabelle 1 zu ersehen. Im weiteren Verlauf dieser Zusammenfassung werden die Erfahrungen mit Cefpodoxim beschrieben.

Tabelle 1: Orale Cephalosporine (Auswahl)

Antibiotikum	Charakteristik	Wirksamkeit	
		Pneumokokken	Haemophilus
Cefalexin	Gute Resorption, keine Wirksamkeit gegen <i>Haemophilus influenzae</i> , ungeeignet für die meisten Atemwegsinfektionen	•	–
Cefaclor	Gute Resorption, kurze Halbwertszeit, gute Wirksamkeit gegen Staphylokokken, schwache Wirksamkeit gegen <i>Haemophilus influenzae</i>	oo	•
Cefuroxim-Axetil	Ester, gute Wirksamkeit gegen die wichtigsten Erreger von Atemwegsinfektionen	oo	oo
Cefixim	Längere Halbwertszeit, sehr gute Wirksamkeit gegen <i>Haemophilus influenzae</i> und Enterobakterien (z.B. bei fortgeschrittenem Stadium der chronischen Bronchitis), mittelmäßige gegen Pneumokokken, keine gegen Staphylokokken	•	oo

Cefpodoxim-Proxetil	Ester, sehr gute Wirksamkeit gegen die wichtigsten Erreger von Atemwegsinfektionen, auch wirksam gegen Penicillin-mäßig-sensible Pneumokokken und Enterobakterien (z.B. bei fortgeschrittenem Stadium der chronischen Bronchitis)	00	00
• mittlere Wirksamkeit 00 gute – sehr gute Wirksamkeit			

In vitro-Aktivität

Das breite Spektrum von Cefpodoxim umfasst die wichtigsten Erreger von Atemwegsinfektionen, nämlich Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, A-Streptokokken, sowie Enterobakterien, die bei fortgeschrittener chronischer Erkrankung, bei Pflegeheim-Patienten oder schwerer Grundkrankheit an Bedeutung zunehmen (Tab. 2).

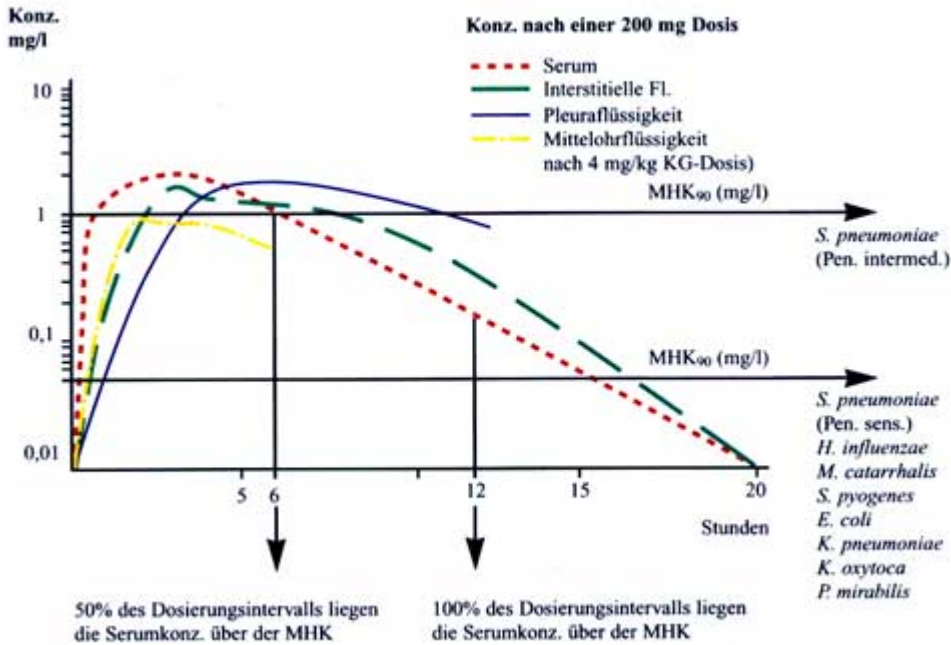
Tabelle 2: *In vitro*-Aktivität von Cefpodoxim

Erreger	MHK₉₀ (mg/l)
<i>H. influenzae</i>	0,25
<i>M. catarrhalis</i>	0,5
<i>S. pneumoniae</i> (Pen. sens.)	0,125
<i>S. pneumoniae</i> (Pen. intermed.)	1
<i>S. pneumoniae</i> (Pen. res.)	2
<i>S. pyogenes</i>	0,125
<i>S. aureus</i>	4
<i>E. coli</i>	0,5
<i>K. pneumoniae</i>	0,5
<i>K. oxytoca</i>	0,5
<i>P. mirabilis</i>	0,25

Die Staphylokokken-Wirksamkeit der Cephalosporine der 3. Generation, zu denen auch Cefpodoxim zählt, ist als mäßig zu bezeichnen und reicht bei oralen Substanzen dieser Gruppe nicht zur Therapie von Staphylokokken-Infektionen aus.

Wenn die pharmakokinetischen Daten von Cefpodoxim mit der *in vitro*-Wirksamkeit verbunden werden, entsteht ein günstiges pharmakodynamisches Profil. Die Serumkonzentrationen liegen innerhalb des gesamten Dosierungsintervalls über den MHKs der häufigsten Erreger von Atemwegsinfektionen (Abb. 1).

Abbildung 1: Konzentration nach einer 200 mg Dosis



*** Gramnegative Stäbchen:**

Haemophilus influenzae
 Enterobakterien (z.B. *E. coli*)
 Klebsiellen
 Proteus)

*** Grampositive Kokken:**

Pneumokokken
 Staphylokokken
 Streptokokken

Resistenzsituation

Trotz langjähriger Verwendung ist die Resistenzsituation von Cefpodoxim günstig und stabil. Die Substanz wird nicht durch Betalaktamasen der häufigsten Erreger abgebaut. Es gibt daher auch praktisch keine Resistenzen bei *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* und größtenteils auch Enterobakterien. Pneumokokken waren jahrzehntelang sensibel gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen. In den letzten Jahren ist jedoch auch in Österreich die Häufigkeit der Pneumokokken gestiegen, die entweder nur mäßig sensibel oder resistent gegen Penicillin sind. Von der Penicillinresistenz sind nicht nur die Penicilline, sondern auch die Cephalosporine und teilweise auch die Makrolide betroffen. In Österreich sind derzeit ca. 5% der Pneumokokken mäßig sensibel und ca. 5% resistent gegen Penicillin. Im Fall der mäßig sensiblen Stämme bleibt die Wirkung von Amoxicillin erhalten, von den Cephalosporinen bleiben nur Cefpodoxim und Cefuroxim wirksam. Bei resistenten Stämmen ist die Wirksamkeit von Amoxicillin in hoher Dosierung ausreichend, orale Cephalosporine können nicht mehr verwendet werden.

Pharmakokinetik

Ungefähr 50% des verabreichten Cefpodoxim-Proxetils steht systemisch als Cefpodoxim zur Verfügung. Nach 2-3 Stunden werden die Spitzenspiegel im Serum erreicht. Die Bioverfügbarkeit wird durch gleichzeitige Einnahme von H₂-Blockern reduziert, durch eine gleichzeitige Mahlzeit verbessert. Die Serumkonzentrationen sind aus Abbildung 1 zu ersehen. Die Verteilung in Gewebe und Körperflüssigkeiten entspricht dem üblichen Muster

der Betalaktame. Die Halbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) beträgt ca. 2,4 Stunden und ermöglicht eine verlässliche 2x-Gabe. Fast 80% der resorbierten Substanz werden unverändert über den Harn ausgeschieden.

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit von Cefpodoxim ist im allgemeinen gut. Die Nebenwirkungen entsprechen denen, die bei Cephalosporinen bekannt sind: vorübergehende leichte bis mäßige gastrointestinale Störungen, allergische Reaktionen, veränderte Laborwerte etc.

Akute Otitis media

Antibiotika haben eine geringfügige klinische Wirkung auf den Verlauf der unkomplizierten akuten Otitis media bei Kindern über zwei Jahren. Ein zurückhaltender Einsatz von Antibiotika und symptomatische Therapie mit Kontrolluntersuchung wird zunehmend praktiziert. Bei Kindern mit großem Risiko für ein Therapieversagen, für eine rezidivierende Infektion oder für Komplikationen ist der Stellenwert von Antibiotika noch nicht ausreichend untersucht. Solche Risikokinder sind z.B. Kinder unter zwei Jahren, bes. wenn sie in Kinderkrippen untergebracht sind, sowie Kinder mit bilateraler Otitis media oder mit allergischen Hauterkrankungen oder respiratorischen Symptomen in der Anamnese.

Wenn Antibiotika notwendig werden, ist Amoxicillin das Mittel der Wahl. Bei Therapieversagen oder Unverträglichkeit kann auf ein Cephalosporin (z.B. Cefpodoxim) oder andere Antibiotikagruppen ausgewichen werden. Diese Therapieempfehlungen beruhen auf den Ergebnissen von klinischen Studien und Metaanalysen, die den EBM-Qualitätskriterien (Evidence Based Medicine) entsprechen.

Zahlreiche Studien belegen, dass im Routinefall eine 10-Tage-Therapie nicht notwendig ist. Je länger therapiert wird, desto eher werden Bakterien mit reduzierter Empfindlichkeit im Oropharynx-Reservoir selektioniert. Bei der unkomplizierten akuten Otitis media gibt es keine Unterschiede im klinischen Erfolg zwischen einer 5- und 10-Tage-Therapie. Noch nicht ganz geklärt ist die optimale Therapiedauer bei Kindern unter 2 Jahren. Auch für Cefpodoxim wurde in 4 Vergleichsstudien die gute Wirksamkeit einer fünftägigen Therapie bestätigt.

Therapie der akuten Otitis media

- Unkomplizierte akute Otitis media bei Kindern > 2 Jahre: Abwartendes Vorgehen, symptomatische Therapie, Kontrolle
- Kinder < 2 Jahre,

Risikokinder, keine
Spontanheilung nach
max. 3 Tagen:
- Amoxicillin Bei
Therapieversagen nach 3
Tagen oder Unverträglichkeit:
- Alternativsubstanzen (z.B.
Cefpodoxim)

A-Streptokokken-Tonsillitis

Die Antibiotikatherapie der A-Streptokokken-Tonsillitis reduziert das Risiko für eitrige Komplikationen und für die sehr seltene Komplikation des akuten rheumatischen Fiebers. Eine Verkürzung der Symptombdauer und Ansteckungsgefahr ist ebenfalls ein Ziel der Antibiotikabehandlung. Für die Situation in der täglichen Praxis, in der die Diagnose meistens auf der klinischen Symptomatik beruht und eine Erregerabklärung selten durchgeführt wird, bedeutet dies: die Symptombdauer wird im Mittel um ca. 8 Stunden ab dem 3. Erkrankungstag verkürzt, die bei uns sehr niedrige Komplikationsrate reduziert. Ungefähr 90% der Patienten sind nach einer Woche symptomfrei, ob sie mit Antibiotika behandelt werden oder nicht. Aus diesen Ergebnissen einer Metaanalyse ist allerdings nicht ersichtlich, ob bestimmte Patientengruppen mehr von Antibiotika profitieren als andere. Die Ergebnisse sind daher nicht unkritisch auf den einzelnen Patienten übertragbar.

Mittel der Wahl für die Therapie der A-Streptokokken-Tonsillitis ist nach wie vor Penicillin. Trotz hervorragender Empfindlichkeit der A-Streptokokken und fehlender Resistenz gibt es Therapieversager, die häufiger auftreten, wenn mehrmals hintereinander Penicillintherapien verordnet wurden. Bei Therapieversagern, rezidivierender Infektion, Unverträglichkeit und fehlender Compliance kann auf ein Cephalosporin (z.B. Cefpodoxim) ausgewichen werden. Heute geht der Trend zu immer kürzerer Therapiedauer. So wurde auch mit verschiedenen Antibiotika eine 5-Tage-Therapie erfolgreich getestet. Bei Vergleich einer 10 Tage dauernden Penicillinbehandlung mit einer gleich langen Cefpodoxim-Therapie ergibt sich ein vergleichbar guter klinischer Erfolg beider Substanzen, die Eliminierung der A-Streptokokken ist jedoch mit Cefpodoxim erfolgreicher. Mehrere Studien bestätigten die gute klinische und bakteriologische Wirkung von 5 Tagen Cefpodoxim verglichen mit 10 Tagen Cefpodoxim, Penicillin oder anderen Antibiotika.

Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis

Patienten mit chronischer Bronchitis sind dauerhaft mit besonders angepassten Bakterien kolonisiert. Zu diesen gehören Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* und *parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, Streptokokken und im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf auch Enterobakterien. Wenn das diffizile Gleichgewicht zwischen diesen kolonisierenden Bakterien und den lokalen Abwehrkräften kippt, kommt es zur akuten Infektexazerbation der

chronischen Bronchitis. Aber nicht alle Exazerbationen werden durch Bakterien hervorgerufen. Diese Patienten herauszufiltern ist unter Praxisbedingungen schwer möglich.

Patienten mit hohem Risiko, besonders mit kardiopulmonaler Grundkrankheit, häufigen Exazerbationen, hohem Alter und reduziertem Allgemeinzustand, Mangelernährung, Kortikosteroidtherapie, langer Anamnese und schlechter Lungenfunktion haben häufiger Therapieversager mit alten Substanzen. Bei dieser Patientengruppe könnten neuere Antibiotika mit erweitertem Spektrum Vorteile bringen.

Cefpodoxim wurde in Studien mit Amoxicillin/Clavulansäure, Amoxicillin, Cefuroxim-Axetil und Cefaclor verglichen. Die klinischen und bakteriologischen Erfolge waren vergleichbar gut.

Ambulant erworbene Pneumonie

Bei einem Teil der Patienten ist eine Krankenhauseinweisung nicht notwendig und eine empirische Therapie mit oralen Antibiotika möglich. Bei jüngeren, sonst gesunden Patienten mit eher subakuter Symptomatik, weniger ausgeprägter Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und Fieber sowie häufigen extrapulmonalen Manifestationen wie Kopfschmerzen oder Diarrhoe, ist eher mit „atypischen“ Erregern zu rechnen. Zu diesen gehören *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* und respiratorische Viren. Nicht selten werden auch Mischinfektionen mit Pneumokokken festgestellt. In diesen Fällen sollte die Antibiotikatherapie ein entsprechendes Spektrum enthalten. Betalaktame wirken nicht gegen Mykoplasmen, da diese keine Zellwand besitzen, an der Betalaktame angreifen können. Chlamydien sind intrazellulär lebende Bakterien, die wegen der geringen intrazellulären Konzentrationen der Betalaktame nicht genügend erreichbar sind. Geeignete Antibiotikagruppen für jüngere Patienten ohne Grundkrankheit und geringer bis mäßiger Symptomatik sind Makrolide und alternativ neue Chinolone (> 16 Jahre).

Bei hochakutem Beginn, erheblicher Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, Fieber, Husten, purulentem Auswurf, Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Tachypnoe, also den „typischen“ Symptomen einer Pneumonie, sind Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* oder andere Bakterien als Erreger wahrscheinlich. Bei alten Menschen sind respiratorische Symptome oft geringer ausgeprägt, Fieber meist nur leicht oder fehlend, dafür unspezifische Symptome häufiger. Besonders bei kardiopulmonaler Grundkrankheit nimmt die Häufigkeit an gramnegativen Erregern zu. Wenn eine Krankenhauseinweisung nicht nötig ist, müssen Antibiotika mit sehr guter Pneumokokken-Wirksamkeit und erweitertem Spektrum (*Haemophilus*, Enterobakterien) zum Einsatz kommen. Cephalosporine (wie Cefpodoxim) eignen sich daher sehr gut für die Therapie der Pneumonie bei Patienten mit Grunderkrankung, wenn eine ambulante Therapie möglich ist.

Bei schwerer Erkrankung, die eine stationäre Behandlung mit parenteralen Antibiotika erfordert, sollte nach klinischer Stabilisierung auf eine orale Therapie umgestellt werden (Step-down-Therapie). Besonders nach dem Einsatz von parenteralen Cephalosporinen der 3. Generation (z.B. Ceftriaxon, Cefotaxim u.a.) hat sich die orale Fortführung der Therapie mit Cefpodoxim bewährt und wurde klinisch geprüft. Cefpodoxim wurde bei der ambulant erworbenen Pneumonie in vier klinischen Studien getestet. Als Vergleichssubstanzen wurden Cefaclor, Amoxicillin und Amoxicillin/Clavulansäure herangezogen. Die klinischen und bakteriologischen Erfolgsraten waren in allen Fällen sehr gut.

Tabelle 3: Ätiologie der ambulant erworbenen Pneumonie (leichte bis mittelschwere Symptomatik)

Patientengruppen	Häufigste Erreger
Kleinkinder	Viren, Pneumokokken
Schulkinder, junge Erwachsene, Erwachsene ohne Grundkrankheit	Mykoplasmen, Pneumokokken, Viren, Chlamydien
Erwachsene > 60 Jahre mit Grundkrankheit	Pneumokokken, <i>Haemophilus influenzae</i> , Enterobakterien, Staphylokokken

Schlussfolgerung

Einsatz von Cefpodoxim

Das Spektrum erfasst die wichtigsten Erreger ambulant erworbener Atemwegsinfektionen mit sehr guter Aktivität gegen Pneumokokken, Streptokokken, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* und Enterobakterien. Auch Pneumokokken mit reduzierter Penicillinempfindlichkeit werden von Cefpodoxim erfasst.

Die gute klinische Wirkung ist dokumentiert für akute Otitis media, A-Streptokokken-Tonsillitis, Sinusitis, akute Exazerbation der chronischen Bronchitis, ambulant erworbene Pneumonie.

Speziell geeignet ist Cefpodoxim bei:

- **Akuter Otitis media** bei Kindern mit rezidivierenden Infektionen, nach Therapieversagen mit Amoxicillin oder bei Komplikationen bzw. Unverträglichkeit
- **A-Streptokokken-Tonsillitis** bei rezidivierenden Infektionen, nach Therapieversagen mit Penicillin oder bei Komplikationen, bzw. Unverträglichkeit
- **Akuter Exazerbation der chronischen Bronchitis** bei fortgeschrittener Erkrankung (lange Anamnese, häufige Exazerbationen, Obstruktion)
- **Ambulant erworbener Pneumonie** bei Patienten mit Grundkrankheit und eher "typischer" Symptomatik

Anschrift des Verfasserin:
Dr. Ursula Theuretzbacher
Antibiotikazentrum
A-1180 Wien, Eckpergasse 13

[zurück zum Inhalt](#)