Iatrogene Erkrankungen

Identifizierung von Risikofaktoren

Iatrogene Erkrankungen stellen ein ernst zu nehmendes Problem dar und sind mit zusätzlichen Behandlungskosten sowie hoher Morbidität und Sterblichkeit verbunden. In einer Studie aus Portugal konnte gezeigt werden, dass die Identifizierung von Risikofaktoren für iatrogene Erkrankungen möglich ist. Zu diesen zählen beispielsweise die Anzahl eingenommener Arzneimittel.

Hintergrund

Als iatrogene Erkrankungen werden die unerwünschten gesundheitlichen Folgen einer ärztlichen Behandlung bezeichnet. Bekanntermaßen finden derartige Erkrankungen und Komplikationen in den USA eine wesentlich stärkere öffentliche Beachtung als in Europa. Der Grund liegt in den hohen Entschädigungssummen, die in den USA durch Rechtsanwälte erstritten werden können. Aber auch die gesundheitsökonomische Forschung in Europa wendet sich diesem Thema neuerdings mit verstärktem Interesse zu. Ein wesentlicher Anreiz zur Beschäftigung mit der Problematik ist die neue Abrechnungsform der Diagnosis-related Groups (DRG). Unerwünschte Begleiterkrankungen einer medizinischen Maßnahme werden in diesem System nicht mehr durch entsprechende Erlöse kompensiert und gehen überwiegend zu Lasten des Verursachers, zum Beispiel der Krankenhäuser.

Verschiedene in den 1980er und 1990er Jahren durchgeführte Studien haben gezeigt, dass die Häufigkeit derartiger Erkrankungen deutlich rückläufig ist. Waren in einer 1980 durchgeführten Untersuchung noch 36 % der Patienten einer internistischen Klinik betroffen, so sank der Prozentsatz in Studien der Jahre 1986 und 1993 auf 25,1 % bzw. 14,7 %.

Studiendesign und -ziel

Bei der vorliegenden Untersuchung handelte es sich um eine prospektive Studie aus Portugal, die von März 2003 bis März 2004 in der Abteilung für Innere Medizin einer Universitätsklinik durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die zwei oder mehr Tage in der Klinik behandelt wurden und bereit waren, einen zweiseitigen Fragebogen zu ihren persönlichen Daten und zu ihrer medizinischen Vorgeschichte zu beantworten. Ausgeschlossen wurden u. a. Tumorpatienten, die eine antineoplastische Chemotherapie oder Bestrahlungstherapie erhielten.

Ziel der Studie war es, Inzidenz, Hauptursachen und Risikofaktoren für die Entstehung iatrogener Erkrankungen zu ermitteln. Weiterhin sollten Strategien vorgeschlagen werden, mittels derer man iatrogene Erkrankungen verhindern kann.

Der auszufüllende Fragebogen beinhaltete Fragen zu folgenden Themenkomplexen:

- Demographische Daten (Alter, Geschlecht, Schulbildung, Beruf)
- Krankheitsvorgeschichte
- Art der Einlieferung (Notfall vs. geplant)
- Vorherige Lebensumstände und Unterbringung (Aufnahme von zu Hause, aus einem Pflegeheim oder einem anderen Krankenhaus)
- Vorherige Medikation
- Einweisungsgrund
- Laufende medikamentöse Behandlung
- Eventuelle unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder für den Patienten unerwartete Folgen der Therapie

Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Patienten der einen Gruppe wiesen bei Aufnahme ins Krankenhaus eine iatrogene Erkrankung auf, die Patienten der anderen Gruppe nicht. Von 879 stationär aufgenommenen Patienten wurden 445 nach Ausfüllen des Fragebogens und Vervollständigung durch die Stationsärzte in die Studie eingeschlossen.

Ergebnisse der Studie

Iatrogene Erkrankungen wurden von 102 Patienten (22,9 %) berichtet, wobei einige Patienten mehrere verschiedene Erkrankungen hatten. 44 Patienten (43,1 %) waren bereits wegen iatrogener Erkrankungen aufgenommen worden, 58 (56,8 %) entwickelten 77 Episoden einer iatrogenen Erkrankung während ihres Aufenthalts im Krankenhaus.

Die Art der beobachteten Erkrankungen ist aus **Abbildung 1a** ersichtlich. In über 60 % der Fälle handelte es sich um Arzneimittel-assoziierte Ereignisse, in 25,6 % um technische Fehler bzw. Vorkommnisse bei invasiven Untersuchungen. Die Untergliederung der Arzneimittel-assoziierten Ereignisse ließ ein deutliches Überwiegen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen vor Dosierungsfehlern oder Arzneimittelinteraktionen erkennen (**Tab. 1**).

Abbildung 1b zeigt das Spektrum der technischen Fehler. Hier führten

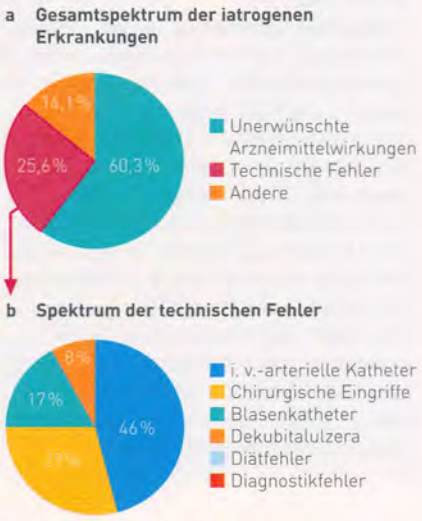

Abb. 1. Studienergebnisse
a. Gesamtspektrum der iatrogenen Erkrankungen (n = 121)
b. Untergliederung der technischen Fehler nach Ursache

Zytostatika-Herstellung in der Apotheke

Herausgegeben von Jürgen Barth. In Zusammenarbeit mit der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW). Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2007. Grundwerk einschließlich 3. Aktualisierungslieferung. 1 186 Seiten, 132 Abbildungen, 98 Tabellen. Loseblattausgabe 2 Ringordner mit CD-ROM. Fortsetzungswerk. 148,– Euro.

Das 2000 erstmalig erschienene Werk, in dem die Zytostatika-Herstellung umfassend dargestellt wird, ist inzwischen auf zwei Ringordner mit zehn Kapiteln, ergänzt durch eine CD, angewachsen. Fragen zur Krebsentstehung, Epidemiologie und Therapieformen werden in der Einführung beantwortet. In einem „Intensivexkurs Körperoberfläche" geht der Autor intensiv auf die immer wieder diskutierte Frage der Dosisfindung für Zytostatika ein und gibt damit dem Leser die notwendigen Hintergrundinformationen, um mit dem Arzt diese Fragen zu diskutieren. Neben ausführlichen Erklärungen werden die wichtigsten Daten in Tabellen zusammengefasst und ermöglichen damit eine schnelle Orientierung. Dies zieht sich durch das gesamte Werk, sodass sich der Leser auf der einen Seite sehr intensiv mit einem Thema befassen kann und auf der anderen Seite mit Hilfe von Übersichtstabellen schnell eine Antwort findet.

Nach einer Erläuterung zu dem Gefährdungspotenzial von Zytostatika, wird auf Qualitätsstandards und Sicherheit eingegangen. Auch die immer wieder diskutierte Bedeutung des Dampfdrucks wird kritisch erläutert. Die Praxis der Zubereitung wird in Abbildungen verdeutlicht; einige Abbildungen sollten jedoch kritisch hinterfragt werden, beispielsweise bezüglich der aseptischen Arbeitsweise. Die Kapitel zum Thema Verpackung, Transport und Etikettierung, Dokumentation sowie Rezepturbeispiele mit jeweils zwei bis vier Seiten könnten in andere Kapitel integriert werden. Zum Thema Dokumentation wäre ein ausführlicher Vergleich der auf dem Markt befindlichen Dokumentationssysteme hilfreich.

Die rechtlichen Grundlagen werden im fünften Kapitel erläutert und im zehnten Kapitel zitiert. Dies erspart dem Apotheker eine umständliche Suche nach relevanten Gesetzeswerken. Ausführlich wird auf die aktuellen Änderungen in der Gefahrstoffverordnung eingegangen, wesentliche Neuerungen werden herausgestellt. Hilfreich ist die Tabelle zur Kennzeichnung der Zytostatika gemäß Gefahrstoffverordnung auf der CD.

Das umfangreichste Kapitel der Sachkunde beginnt mit Fragen zur Stabilität und Kompatibilität, verdeutlicht durch Tabellen und Abbildungen. Das Thema Supportivtherapie, mit Ausnahme der Paravasate, wird zu Recht nur knapp behandelt, ist das Thema dieses Buchs doch die Herstellung der Zytostatika. Pumpensysteme und lokoregionäre Applikation werden wiederum mit Tipps für die tägliche Praxis beschrieben. Einen großen Raum nimmt der Abschnitt Wirkungsmechanismen von Zytostatika ein. Hier zeigt Jürgen Barth sein umfangreiches Wissen, das aus vielen Veröffentlichungen und Vorträgen bekannt ist. Dieses Kapitel erfordert ein gewisses Basiswissen. Die neuen Entwicklungen in der Tumortherapie werden kritisch erläutert sowie Chancen und Grenzen dieser Therapie aufgezeigt. Der Bedeutung der pädiatrischen Onkologie wird durch einen eigenen Abschnitt Rechnung getragen. Besonders hervorzuheben ist, dass auch die Problematik der Zubereitung von kleinen oralen Dosierungen in der Pädiatrie beschrieben wird. Dem Apotheker werden Lösungsvorschläge angeboten und er wird auf weitere Informationsquellen hingewiesen. Die komplexen Therapieschemata (Stand 2003) sind auf der CD hinterlegt.

Im Anhang findet man verschiedene Tabellen, unter anderem zur Kumulationsdosis, zu Tumormarkern oder zur Geräteliste geprüfter Werkbänke. Weitere Tabellen und Dateien zur Berechnung der Nierenfunktion oder der Körperoberfläche sind auf der CD hinterlegt.

Trotz einiger kritischer Anmerkungen kann dieses Buch nur weiterempfohlen werden und sollte in jeder Zytostatika-Abteilung vorhanden sein. Es bietet dem Einsteiger in übersichtlicher Weise eine Zusammenfassung aller wesentlichen Aspekte der Zytostatika-Herstellung, und der Experte kann sein Wissen vertiefen. Das ausführliche, aktuelle Literaturverzeichnis mit über 750 Angaben bietet die Möglichkeit, sich intensiv einzuarbeiten. Eine Ergänzung um die in den einzelnen Kapiteln angegebenen Internet-Adressen wäre sinnvoll.

Das Buch beantwortet dem onkologisch tätigen Apotheker viele Fragen. Wer jedoch auf alle Fragen eine Antwort sucht, wird diese nicht finden, da es häufig keine allgemeingültige Antwort gibt. Trotzdem greift der Autor diese Probleme auf, erläutert seine Überlegungen und gibt Hintergrundinformationen, sodass der Leser sich eine eigene Meinung bilden kann. Hier erweist es sich als Vorteil, dass Jürgen Barth zum einen ein umfassendes theoretisches Wissen besitzt und zum anderen den praktischen Bezug zur täglichen Arbeit nicht verloren hat. Jeder in der Onkologie tätige Apotheker weiß, wie schnell sich dieses Gebiet weiterentwickelt und kann dadurch den enormen Arbeitsaufwand, den die ständige Aktualisierung dieses Werks bedeutet, werten.

Dr. Annette Freidank, Fulda

Tab. 1. Spektrum der Arzneimittel assoziierten Ereignisse

Art des Ereignisses	Ereignisse (%)
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	64
Dosierungsfehler	18
Arzneimittelinteraktionen	11
Applikationsfehler	4
Falsche Indikation	3

vor allem Komplikationen bei der arteriellen Katheterisierung und Venenkatheterisierung die Liste an. Eingeschlossen waren hierbei auch Katheter-assoziierte Infektionen.
7 Patienten verstarben aufgrund eines iatrogenen Ereignisses. Dies entsprach einer Mortalität von 1,6% bezogen auf alle aufgenommenen Patienten und 6,9% aller Patienten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (n = 102).

Von wesentlicher Bedeutung war die Analyse, ob die Erkrankungen durch mehr ärztliche und pflegerische Sorgfalt hätten vermieden werden können. Hier zeigte sich, dass dies nur in 67 Fällen (55% der Episoden) zutraf.

Schlussfolgerung der Autoren

Die Häufigkeit iatrogener Erkrankungen bei Patienten im Krankenhaus ist nach wie vor hoch, eine Entwarnung kann somit nicht gegeben werden. Ein wesentlicher Teil der Erkrankungen war durch letztlich auch bei großer Sorgfalt nicht völlig vermeidbare technische Komplikationen oder nicht vorhersehbare oder beeinflussbare Arzneimittelinteraktionen oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen bedingt. In knapp der Hälfte der Fälle liegt keine schuldhaft durch medizinisches Personal verursachte Komplikation vor, sondern es handelt sich um schicksalhaft mit der Behandlung verbundene Ereignisse.

Kommentar des korrespondierenden Referenten

Ein ganz wesentlicher Risikofaktor war in der vorliegenden Studie die Anzahl der verabreichten Medikamente: Ab einer Zahl von drei täglich einzunehmenden Substanzen wurde ein relatives Risiko für iatrogene Erkrankungen von 3,08 ermittelt. Bei Betrachtung einzelner Pharmaka waren vor allem Antikoagulanzien gefährlich (relatives Risiko 1,66).

Quelle

Madeira S, et al. The diseases we cause: Iatrogenic illness in a department of internal medicine. Eur J Int Med 2007;18:391–9.

Hardy-Thorsten Panknin, Berlin

Nosokomiale Infektionen

Impfung – Wunschtraum oder greifbare klinische Realität?

Nosokomiale Infektionen sind weltweit ein zunehmendes Problem. Im Lauf eines Krankenhausaufenthalts treten im Mittel bei 3 bis 5 % aller Patienten derartige unerwünschte Komplikationen auf. Zur Vermeidung von Krankenhausinfektionen haben selbstverständlich Hygienemaßnahmen höchste Priorität, dennoch können Impfungen gegen einige Erreger in Zukunft möglicherweise zusätzlichen Schutz bieten.

Nosokomiale Hospitalismuserreger verursachen in deutschen Krankenhäusern pro Jahr etwa 500000 bis 800000 Infektionsfälle, etwa 60000 davon auf Intensivstationen. Neben dem persönlichen Leid für die betroffenen Patienten stellen nosokomiale Infektionen in der neuen Abrechnungssystematik auch eine erhebliche Kostenbelastung für das Krankenhaus dar. Die Prävention, sei es in Form hygienischer Maßnahmen, einer adäquaten Antibiotikaprophylaxe oder einer gezielten Vorbereitung des Patienten auf den Krankenhausaufenthalt erhält daher einen immer größeren Stellenwert.

Impfung gegen nosokomiale Erreger?

Die Option einer Impfung gegen nosokomiale Erreger ist noch kaum in die klinische Praxis implementiert.
Eine aktuelle Übersicht zu diesem international von zahlreichen Forschergruppen bearbeiteten Gebiet wurde kürzlich von Dr. Alan S. Cross und Mitarbeitern vom Zentrum für Impfstoffentwicklung der Universität Baltimore, Maryland, USA, publiziert.
Aktive Impfungen gegen nosokomiale Erreger scheinen auf den ersten Blick kaum möglich zu sein, da Krankenhausaufenthalte meist rasch geplant und realisiert werden und ein tragfähiger Impfschutz bei parenteraler Impfstoffgabe meist erst nach mindestens 4 bis 6 Wochen aufgebaut werden kann. Bei Patienten mit chronischen Erkrankungen, die wiederholt und mehrfach ins Krankenhaus aufgenommen werden müssen, wäre eine Impfung durchaus sinnvoll.
Hierbei sind in erster Linie Erreger im Fokus, die im Krankenhaus von außen an den Patienten herangetragen werden (*exogener* Infektionsweg). *Endogene*, das heißt aus der eigenen Flora des Patienten stammende Erreger, eignen sich aus zwei Gründen weniger für eine Impfstoffentwicklung: Zum einen induzieren beispielsweise im menschlichen Darmtrakt vorhandene, zur natürlichen Flora gehörende Erreger wie Escherichia coli oder Enterobacter aerogenes ohnehin systemische

Antikörper, die gegen einen Blutübertritt der Erreger schützen. Die Stimulierung einer über diese natürliche Immunität hinausgehende Immunreaktion könnte sogar schädlich sein und die Erreger – ungewünscht – aus dem Darmtrakt eliminieren. Zum anderen ist das Spektrum dieser Erreger so vielfältig (allein in der Spezies E. coli existieren mehr als 180 Serotypen), dass eine Impfung allenfalls gegen gemeinsame Determinanten entwickelt werden könnte. Eine Übersicht über typische exogene und endogene Erreger gibt **Tabelle 1**.

Es muss betont werden, dass diese Zuordnung keineswegs absolute Gültigkeit beanspruchen kann, da beispielsweise Staphylococcus aureus (S. aureus) auch durchaus der endogenen Flora entstammen kann, während beispielsweise Enterokokken gerade bei Ausbrüchen aus dem Krankenhausumfeld an den Patienten herangetragen werden können. Koagulase-negative Staphylokokken sind nicht aufgeführt, da sie ebenfalls in beiden Gruppen auftauchen. Zwischen den beiden Erregergruppen besteht somit eine in beide Richtungen offene Wechselbeziehung.

Die Impfung gegen typische exogene Erreger wie beispielsweise S. aureus, Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa) oder Clostridium difficile (C. difficile) erscheint daher am ehesten realisierbar.

Tab. 1. Exogene und endogene Hospitalismuserreger (Die Zuordnung besitzt keine absolute Gültigkeit; es besteht eine in beide Richtungen offene Wechselbeziehung)

	Überwiegend exogene Erreger	Überwiegend endogene Erreger
Grampositiv	Staphylococcus aureus	Streptococcus viridans
	Enterokokken	
	Streptococcus agalacticae	
	Clostridium difficile (Anaerobier)	
Gramnegativ	Pseudomonas aeruginosa	Escherichia coli
	Klebsiella pneumoniae	Enterobacter spp.
	Proteus spp.	Bacteroides spp. (Anaerobier)

Staphylococcus aureus

Bei über 80 % der klinischen Infektionsisolate mit S. aureus kommen lediglich zwei Kapselantigene, die Typen 5 und 8, vor. Der Impfstoff StaphVax® des US-amerikanischen Herstellers Nabi enthält diese beiden Kapselantigene in Kopplung an einen Proteinträger (P. aeruginosa Exotoxin A Toxoid). Untersuchungen zeigten, dass die einmalige parenterale Applikation bei Dialysepatienten zu einer Induktion protektiver Antikörper über etwa 40 Wochen führte. In diesem Zeitraum wurde auch die Rate septischer Infektionen durch S. aureus halbiert:

Bei den evaluierbaren Patienten der Impfgruppe traten nur 11 Infektionen bei 892 Patienten (1,2 %) auf, während die Rate bei den Kontrollpatienten mit 26 Infektionen bei 906 Patienten (2,9 %) mehr als doppelt so hoch war ($p = 0{,}02$). Die Antikörpertiter gingen jedoch danach zurück ebenso wie der klinische Impfschutz. Neuerdings wird daran gearbeitet, den kürzlich identifizierten Kolonisationsfaktor in eine solche Vakzine einzubeziehen, um bereits die Kolonisation durch exogene S.-aureus-Stämme zu verhindern.

Pseudomonas aeruginosa

Ein Impfstoff gegen P. aeruginosa wurde bereits bei Mukoviszidose-Patienten klinisch getestet. Diese Patientengruppe ist für eine Infektion mit diesem Erreger besonders anfällig. Der Impfstoff enthält als wirksamen Bestandteil zwei häufig vorkommende Geißelantigene des Erregers und wurde innerhalb des ersten Studienjahrs viermal parenteral appliziert. Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit Mukoviszidose bis zu einem Alter von 18 Jahren, die bislang nicht mit P. aeruginosa kolonisiert waren. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde ein deutlicher Anstieg des Antikörpertiters gegen die beiden Antigene erzielt (**Abb. 1**). Die Infektionsrate in einem 2-Jahres-Beobachtungszeitraum konnte deutlich gesenkt werden, allerdings wurde kein kompletter Schutz erzielt (**Tab. 2**).

Clostridium difficile

Eine Impfung gegen C. difficile geht vermutlich bald in klinische Prüfung. Die Pathogenität dieses Erregers beruht auf der Bildung von Toxin A und B. Bei Stämmen aus jüngerer Zeit wurde auch ein drittes Toxin, das binäre Toxin, gefunden. Eine Vakzine gegen die Toxine A und B wurde bereits entwickelt und induzierte bei gesunden Freiwilligen hohe Antikör-

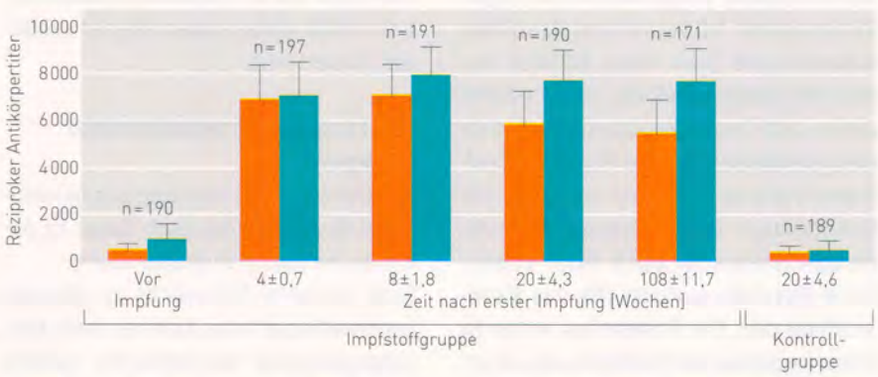

Abb. 1. Antikörperantwort (reziproker Serumantikörpertiter) gegen die beiden in der Pseudomonas-Vakzine enthaltenen Geißelantigene, dargestellt als separate Säulen

Tab. 2. Ergebnisse der Pseudomonas-aeruginosa-Impfung bei Patienten mit Mukovizidose [nach Döring G, et al. Proc Natl Acad Sci 2007;104:11020–5]

Parameter	Vakzine-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert	Relatives Risiko
Akute P.-aeruginosa-Infektion	37/189 (19,6 %)	59/192 (30,7 %)	0,02	0,66
Chronische P.-aeruginosa-Infektion	6/189 (3,2 %)	12/192 (6,3 %)	0,13	0,49

pertiter. Ein Pilotversuch bei drei Patienten mit chronisch rezidivierender C.-difficile-Diarrhö führte bei zwei Patienten zur klinischen Besserung durch die Vakzine. Vermutlich werden Patienten, die immer wieder an Diarrhöen durch C. difficile erkranken, das Haupteinsatzgebiet für diese Vakzine darstellen.

Schlussfolgerung der Autoren

Die Impfung gegen nosokomiale Erreger lohnt sich vor allem für typische exogene Erreger und für Patientengruppen, die wiederholt ins Krankenhaus aufgenommen werden müssen bzw. rezidivierend an nosokomialen Infektionen erkranken. Eine ausreichende Antikörperantwort dürfte auch bei Patienten mit eingeschränkter Immunkompetenz bei entsprechender Wahl des Impfschemas erreichbar sein.

Kommentar des korrespondierenden Referenten

Die Entwicklung von Impfstoffen ist für die drei oft als exogene Erreger auftretenden Hospitalismuserreger S. aureus, P. aeruginosa und C. difficile weit fortgeschritten. Besonders die C.-difficile-Impfung wird angesichts der weltweit steigenden Erkrankungszahlen dringend erwartet. Sie sollte so schwer nicht realisierbar sein – immerhin handelt es sich bei den beiden Toxinen A und B um Eiweißstoffe, gegen die üblicherweise eine gute Immunantwort induziert werden kann.

Quelle

Cross AS, et al. A case for immunization against nosocomial infections. J Leukoc Biol 2008;83:483–8.

Hardy-Thorsten Panknin, Berlin

Schwere Infektionen bei kritisch Kranken

Initiale Therapie mit Tigecyclin wirksam und sicher

Eine sehr frühe und wirksame Antibiotika-Therapie bessert die Überlebenschancen schwer kranker Patienten mit Infektionen. Gegen die zunehmende Gefahr der Entwicklung multiresistenter Erreger werden neue Wirkstoffe und neue Strategien verwendet. Ein Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, der Glycylcycline, ist das seit zwei Jahren verfügbare Tigecyclin (Tygacil®). Das Antibiotikum wirkt bakteriostatisch gegen ein breites Erregerspektrum, das viele multiresistente Problemerreger einschließt. Es tötet einen Teil der Erreger ab, unterdrückt aber zusätzlich – anders als bakterizide Substanzen – über die Inhibition der Proteinsynthese die Bildung von Virulenzfaktoren und wirkt so einer krankheitsverschlechternden Stimulation des Immunsystems entgegen. Anwendungsdaten zu Tygacil® wurden bei einem Pressegespräch von der Firma Wyeth am 20. Mai 2008 in München vorgestellt.

Die heute geforderte, rasche und effektive Antibiotika-Gabe bei schweren Infektionen muss in der Regel ohne mikrobiologischen Erregernachweis erfolgen. Bislang galt die Meinung, dass bakterizide Antibiotika für eine empirische Therapie geeigneter sind als bakteriostatisch wirksame, weil sie die Selektion resistenter Erreger unterdrücken und eine vom Immunsystem unabhängige schnelle keimtötende Wirkung besitzen [Wiedemann, 2008]. Nach Meinung des Infektiologen Professor Dr. Wolfgang R. Heizmann, Berlin, muss diese Aussage korrigiert werden, da zunehmend Resistenzentwicklungen gegen hochbakterizide Substanzen beobachtet werden. 20 bis 25% aller E.-coli-Stämme sind beispielsweise inzwischen resistent gegen Fluorochinolone. Ebenso hat der vermehrte Einsatz von Carbapenemen in vielen Ländern, der wegen der Zunahme Extended-Spectrum-Beta-Lactamase(ESBL)-bildender Erreger nötig geworden ist, zur Selektion Carbapenemase-bildender resistenter Stämme geführt.

Immer wichtiger werden folglich Maßnahmen wie der richtige Umgang mit den vorhandenen Antibiotika und die Entwicklung neuer Strategien, mit denen sich rasche Resistenzbildungen vermeiden lassen. Dazu gehören eine von Anfang an ausreichend hohe Dosierung auch bei schwer kranken Patienten, die Kombination zweier Antibiotika mit verschiedenen Angriffspunkten sowie das „antibiotic mixing", also die ausgewogene Anwendung verfügbarer Antibiotika. Ebenso gehört dazu die Einbeziehung neuerer Antibiotika wie des bakteriostatisch

wirkenden Tigecyclins, das eine Alternative zu bakteriziden Antibiotika darstellt. In In-vitro-Untersuchungen konnte die gute Wirksamkeit des Antibiotikums auch gegen multiresistente ESBL-bildende Enterobakterien und Methicillin-resistente Staphylococcus-aureus-Stämme (MSRA) gezeigt werden. In klinischen Studien erwies es sich beispielsweise gegenüber den bakteriziden Substanzen Imipenem und Levofloxacin als gleichwertig.
Die bakteriostatische Wirkung von Tigecyclin beruht auf einer Hemmung der Proteinsynthese. Damit kommt neben der Resistenzvermeidung ein zweiter Faktor ins Spiel, der sich auf das Krankheitsgeschehen einer schweren Infektion günstig auswirkt: Tigecyclin unterdrückt die Bildung von bakteriellen Virulenzfaktoren wie Enterotoxinen und verzögert die Freisetzung von Zellwandbestandteilen grampositiver und gramnegativer Bakterien. Die Freisetzung dieser Toxine kann über eine Stimulation des Immunsystems zu Organdysfunktion bis zum Organversagen führen. Eine Unterdrückung der Toxinbildung stimuliert das Immunsystem nicht, sondern hemmt es.

Daten aus der Praxis

Tigecyclin ist zur Therapie komplizierter intraabdominaler Infektionen und komplizierter Haut- und Weichgewebeinfektionen zugelassen. In retrospektiv ausgewerteten Daten von 70 Patienten mit Sepsis oder septischem Schock der chirurgischen Intensivstation am Klinikum Heidelberg fand sich dabei eine Sterblichkeit von 30%, während sie nach bisherigen Untersuchungen mit anderen Antibiotika bei 50% lag. Der Schweregrad der Erkrankungen, der anhand verschiedener Parameter (APACHE [acute physiology and chronic health evaluation], SOAPS [subjektive Daten, objektive Daten, Analyse, Plan], SOFA [sequential organ failure assessment]) bestimmt wurde, war bei den Patienten hoch, die Altersverteilung breit gestreut (45% > 65 Jahre). Es lagen teilweise schwere Komorbiditäten (dialysepflichtige Niereninsuffizienz, maligne Erkrankungen, Diabetes mellitus oder Zustand nach Organtransplantationen) vor. Tigecyclin wurde vor allem wegen intraabdominaler Infektionen (50%) und eventuell zusätzlicher Pneumonie (14%) gegeben. Bei einem Teil der Patienten wurde eine Kolonisation oder Infektion mit MRSA (16%, 6%) oder Vancomyin-resistenten Enterokokken (VRE) (27%, 21%) nachgewiesen. Tigecyclin wurde empirisch als Monotherapie oder auch in Kombination mit Carbapenemen, Fluorochinolonen und anderen Antibiotika eingesetzt. Die Behandlungsdauer betrug durchschnittlich 9 (± 4) Tage. Aufgrund der Untersuchung kommt Prof. Dr. Markus A. Weigand, Heidelberg, zu der Beurteilung, dass der kalkulierte Einsatz von Tigecyclin bei Intensivpatienten mit Sepsis oder septischem Schock – auch bei Infektionen mit multiresistenten Erregern – in der empirischen und gezielten Therapie sicher durchführbar ist. Daneben ergeben sich für den Patienten Vorteile aus der geringen Organtoxizität und der Herabsetzung der Toxinproduktion.
Das breite Wirkungsspektrum von Tigecyclin und seine gute Wirksamkeit bei Problemerregern bestätigte der Intensivmediziner Dr. Peter Walger, Bonn, anhand von Fallbeispielen. Er hält es nur für eine Frage der Zeit, bis aufgrund der raschen Entwicklung von Multiresistenzen Infektionen in größerem Maße auftreten, gegen die es keine wirksamen Antibiotika gibt. Um weder durch übermäßigen Einsatz wertvoller Substanzen Resistenzentwicklungen weiter zu fördern, noch die Prognose für den Patienten durch zu späten Behandlungsbeginn zu gefährden, muss der behandelnde Arzt über die lokale Resistenz- und Erregersituation Bescheid wissen und das Risiko seines Patienten genau einschätzen können. Tagestherapiekosten dürften keinesfalls ausschlaggebend für den Einsatz eines bestimmten Antibiotikums sein.

Quelle

Prof. Dr. med. Markus A. Weigand, Heidelberg, Prof. Dr. med. Wolfgang R. Heizmann, Berlin, Dr. med. Peter Walger, Bonn, Pressegespräch „Das Management schwerer Infektionen in der Klinik – Experten berichten", München, 20. Mai 2008, veranstaltet von Wyeth Pharma GmbH, .
Wiedemann B. Wirksamkeit von Daptomycin bei grampositiven Erregern. Chemother J 2008; 17:1–8.

Dr. Luise Mansel, Haimhausen

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

Pemetrexed auch in der Erstlinientherapie

Pemetrexed (Alimta®) ist seit dem 8. April 2008 in Europa auch zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) zugelassen: Pemetrexed kann in Kombination mit Cisplatin bei Patienten mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom eingesetzt werden. Aktuelle Daten zur Therapie mit Pemetrexed wurden bei der von der Firma Lilly veranstalteten Einführungs-Pressekonferenz in Bad Homburg am 6. Mai 2008 präsentiert.

Pemetrexed ist bereits in der Zweitlinientherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC zugelassen. In Kombination mit Cisplatin ist Pemetrexed zudem für die Erstlinientherapie von Patienten mit malignem Pleuramesotheliom indiziert, deren