



dgi

DEUTSCHE
GESELLSCHAFT
FÜR INFEKTILOGIE e.V.

01.06.2011

EHEC und Antibiotikabehandlung

In dieser Stellungnahme fasst die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) auf Bitte von Kollegen und Fachgesellschaften Befunde zu obigem Thema zusammen und gibt dazu eine Konsensus-Empfehlung nach derzeitigem Stand des Wissens und der Diskussion.

Hintergrundinformation

Frühere klinisch-epidemiologische Studien haben gezeigt, dass der Krankheitsverlauf bei Infektion mit enterohämorrhagischen *Escherichia coli* (EHEC) durch therapeutische Antibiotikagabe nicht günstig beeinflusst wird. Einige der Studien – überwiegend mit kleinen Fallzahlen und retrospektive Beobachtungsstudien – haben ein erhöhtes Risiko für verlängerte EHEC-Ausscheidung, verlängerte Symptombdauer und/oder vermehrtes Auftreten von HUS beschrieben. Die dabei meist verwendeten Substanzen/Substanzklassen waren Cotrimoxazol, Aminoglykoside und Fluorchinolone. Zum Teil sind diese Befunde nur für Kinder mit EHEC/HUS bestätigt worden.

In vitro- und tierexperimentelle Studien haben wiederholt eine mögliche Induktion bzw. vermehrte Produktion oder Freisetzung von Toxin durch Antibiotika mit ungünstiger Wirkung auf den Krankheitsverlauf beschrieben. Die dabei verwendeten Modelle, Methoden, Endpunkte und Substanzen sind heterogen, eine vergleichende Bewertung im Sinne einer Empfehlung für die klinische Praxis ist somit sehr schwierig. Relativ konsistente Ergebnisse im Sinne einer vermehrten Toxinproduktion bei EHEC sind für Fluorchinolone, Cotrimoxazol und – mit Einschränkung – für Aminoglykoside beschrieben worden. Uneinheitlicher sind die Daten für β -Lactamantibiotika, Makrolide/Clindamycin und Fosfomycin. Ampicillin ist möglicherweise ungünstiger als Cephalosporine, die wiederum möglicherweise ungünstiger als Carbapeneme sind. Bei subinhibitorischen Konzentrationen von neueren Makroliden/Clindamycin (im Unterschied zu Fluorchinolonen) wurde in mehreren in-vitro-Untersuchungen eine verminderte Toxinproduktion beobachtet. Keine Toxininduktion oder vermehrte Produktion/Freisetzung wurde bisher für Rifampicin und Rifaximin (eine Rifampicin-ähnliche Substanz) beschrieben. Auch Tetrazykline scheinen keine ungünstigen Wirkungen im Sinne einer vermehrten Toxinproduktion bei EHEC zu haben.

In Tierexperimenten hatten Makrolide (im Vergleich zu Fluorchinolonen und unbehandelte Kontrollen) und Rifampicin (im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen) günstige Effekte bei der EHEC-Infektion. Fluorchinolone sind in einzelnen tierexperimentellen EHEC-Studien nur bei sehr frühem Einsatz günstig im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen gewesen, in mehreren Studien jedoch waren sie assoziiert mit vermehrter Sterblichkeit. Fluorchinolone wurden auch mit einer Phagenaktivierung (Möglichkeit einer Übertragung des/der Shiga-Toxingene auf andere *E. coli*-Stämme) assoziiert.

Der Erreger der derzeitigen EHEC-Epidemie ist als ESBL-Produzent resistent gegenüber den in Deutschland verfügbaren und üblicherweise verwendeten Penicillinen und Cephalosporinen.

Zusammenfassung

Wie bisher wird auch im Rahmen der aktuellen Epidemie der Einsatz von Fluorchinolonen, Cotrimoxazol, Aminoglykosiden und Fosfomycin bei Patienten mit EHEC nicht empfohlen. Die potenziell ungünstigen Wirkungen vor allem bei bereits etablierter Infektion überwiegen hier deutlich gegenüber der bei sehr frühem Einsatz eventuell erzielbaren raschen Keimzahlreduktion.

Eine derartige Einschränkung für eine Anwendung lässt sich bei Makroliden (mit Einschränkung auch bei Clindamycin) sowie bei Rifampicin/Rifaximin nicht konstatieren. Ungünstige Wirkungen in vitro und in vivo wurden auch bisher nicht für Carbapeneme berichtet.

Der Einsatz von Antibiotika kann in bestimmten Situationen bei Patienten mit EHEC-Infektion und Komplikationen incl. HUS klinisch indiziert sein. Insbesondere bei bereits eingetretenem HUS gibt es keine präklinischen und klinischen Daten, die eine Verschlechterung des Krankheitsbildes durch eine zusätzlich notwendige Antibiotikatherapie zeigen oder vermuten lassen. Für diese klinischen Situationen geben wir folgende Empfehlungen:

- Bei einer gegebenen Indikation für eine systemische Antibiotikatherapie bei EHEC-Patienten wird eine Behandlung mit einem Carbapenem empfohlen; die Indikation kann entstehen durch eine behandlungsbedürftige invasive Infektion durch EHEC selbst (selten, z.B. Harnwegsinfektion) oder durch sekundäre Komplikationen/Superinfektion im Rahmen der Behandlung einer EHEC-Infektion; eine systemische Carbapenem-Therapie führt während der Behandlung zu einer deutlichen Reduktion der intestinalen *Enterobacteriaceae* (soweit empfindlich auf Carbapeneme) und mit Wahrscheinlichkeit so auch von EHEC.
- Eine Behandlung mit neueren Makroliden und Rifampicin bei gegebener Indikation (z.B. Meningokokken-Eradikation bei Trägerstatus und Eculizumab-Behandlung) ist bei EHEC-Infektion ebenfalls vertretbar.
- Bei EHEC-Persistenz, klinischer Progression und fehlender Indikation für eine systemische Antibiotikatherapie kann eine intestinale EHEC-Keimzahlreduktion mit Rifaximin im Einzelfall eine Behandlungsoption darstellen; Rifaximin ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung von Durchfall durch Erreger der Reisediarrhoe (meist darmpathogene *E. coli*); die Behandlung mit dieser nicht-resorbierbaren Substanz wirkt über eine intestinale Keimzahlreduktion; die Substanz wurde mit Erfolg auch bei *Clostridium difficile*-Infektion und hepatischer Enzephalopathie eingesetzt.

Diese Stellungnahme/Empfehlung wurde ausgearbeitet und konsentiert von einem Expertenpanel der DGI (Kern, Fätkenheuer, Salzberger) in Kooperation mit Vertretern der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGfHM) (Peters, Suerbaum) und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) (Brunkhorst).

Kontakt:

Prof. Dr. Winfried V. Kern, Medizinische Universitätsklinik, Freiburg i.Br., E-mail: vorstand@dgi-net.de