



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 Hintergrundinformationen und Befunde zu obigem Thema zusammen und gibt dazu eine mit den einbezogenen Fachgesellschaften abgestimmte Empfehlung nach derzeitigem Stand des Wissens und der Diskussion.

Hintergrundinformation

Frühere klinisch-epidemiologische Beobachtungen haben gezeigt, dass der Krankheitsverlauf bei Infektion mit enterohämorrhagischen *Escherichia coli* (EHEC) durch therapeutische Antibiotikagabe nicht günstig beeinflusst wird. Einige der dazu veröffentlichten Arbeiten – überwiegend mit kleinen Fallzahlen und auf der Basis retrospektiver Beobachtungen – 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 im Rahmen der Behandlung von Kindern mit EHEC/HUS erhoben worden.

In vitro- und tierexperimentelle Studien haben wiederholt eine mögliche Induktion bzw. vermehrte Produktion oder Freisetzung von Verotoxin durch Antibiotika beschrieben. Die dabei verwendeten Modelle, Methoden, Endpunkte und Substanzen sind heterogen; eine vergleichende Betrachtung und Bewertung im Hinblick auf eine Empfehlung für die klinische Praxis ist somit kaum möglich. Zudem sind die Effekte stammabhängig. Relativ konsistente Ergebnisse im Sinne einer vermehrten Toxin-Produktion/Freisetzung durch EHEC liegen für Fluorchinolone, Cotrimoxazol und – mit Einschränkung – für Aminoglykoside vor. Uneinheitlicher sind die Daten für β -Lactamantibiotika, Makrolide/Clindamycin und Fosfomycin. Ampicillin ist möglicherweise in dieser Hinsicht ungünstiger als Cephalosporine, die wiederum möglicherweise ungünstiger als Carbapeneme sind. Keine Toxininduktion oder vermehrte Produktion/Freisetzung in vitro wurde bisher für Rifampicin und Rifaximin (eine Rifampicin-ähnliche Substanz) beschrieben. Auch Tetracykline scheinen keine ungünstigen Wirkungen im Sinne einer vermehrten Toxinproduktion bei EHEC zu haben. Man kann annehmen, dass es sich dabei um einen Substanzklasseneffekt handelt, und dies auch für Tigecyklin gilt; diese Substanz ist jedoch diesbezüglich nicht direkt untersucht.

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. Weitere Informationen zur Resistenz des in dem gegenwärtigen Ausbruch (Mai/Juni 2011) zirkulierenden Stammes EHEC O104:H4 liegen auch in den Informationen des Robert Koch-Institutes zur Diagnostik des Erregers vor (www.rki.de).

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 Gefahr ungünstiger Wirkungen (vor allem bei bereits etablierter Infektion) überwiegt hier deutlich gegenüber der (in der Regel nur bei sehr frühem Einsatz eventuell erzielbaren) raschen Keimzahlreduktion.

Eine derartige Einschränkung für eine Anwendung ist möglicherweise bei neueren Makroliden (ggf. auch bei Clindamycin) sowie bei Rifampicin/Rifaximin nicht in gleichem Maße gegeben. 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 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 ist eine Behandlung mit einem Carbapenem vertretbar. 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. Die Überlegungen zum Einsatz der obigen Substanzen incl. Clindamycin im Sinne einer EHEC-Virulenzabschwächung durch Reduktion der Verotoxinproduktion bleiben kontrovers.
- 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. Eine orale Behandlung mit Aminoglykosiden (z.B. Paromomycin u.a.) wird

vorwiegend aufgrund der in vitro-Beobachtungen zu einer möglicherweise verstärkten Verotoxinproduktion nicht empfohlen.

Diese Stellungnahme/Empfehlung wurde ausgearbeitet und konsentiert von einem Expertenpanel der DGI (Kern, Fätkenheuer, Salzberger, Suttorp, Ruf, Brodt) in Kooperation mit Vertretern der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) (Peters, Suerbaum), der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) (Brunkhorst) und dem Robert-Koch-Institut (Eckmanns, Krause, Mielke).

Kontakt:

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