

## Co-trimoxazol versus Co-trimoxazol plus Doxycyclin als orale Fortführungstherapie bei Melioidose

Die Melioidose ist eine gefährliche, schwer zu behandelnde Infektion mit dem gram-negativen Bakterium *Burkholderia pseudomallei*. Es kommt in der Erde und im Wasser vor (1). Klinisch verläuft die Erkrankung mit akuter fieberhafter abszedierender Bronchopneumonie mit Husten, Dyspnoe und Hämoptysen. Tage später können multiple Abszesse in verschiedenen Organen entstehen. Die höchste Inzidenz der Erkrankungen wird in Thailand (Letalität 43%) und in Nord-Australien (14%) gefunden (2, 3, 4). Auch Reisende können sich infizieren, besonders in Ländern Südostasiens (5). Manchmal manifestiert sich die Infektion klinisch erst nach Rückkehr in die Heimat und wird dann spät diagnostiziert (6). Die Therapie sollte i.v. mit Ceftazidim oder einem Carbapenem (Imipenem oder Meropenem) beginnen und mindestens 10 Tage fortgeführt werden. Anschließend ist eine mindestens 12wöchige (orale) antibiotische Therapie (Erhaltungstherapie) notwendig, um den Erreger zu eliminieren und Rezidive zu vermeiden (7). Aus Thailand wurden bei 16% der Patienten Rezidive innerhalb von zehn Jahren berichtet; bei 24% der Patienten gingen sie fatal aus (8). Für die Erhaltungstherapie wird in Thailand zurzeit Co-trimoxazol plus Doxycyclin empfohlen. Allerdings haben ca. 25% der Patienten Nebenwirkungen, so dass auf Amoxicillin plus Clavulansäure umgestellt werden muss. Diese Therapie ist jedoch mit höherer Rückfallrate assoziiert. In Australien wird in der Erhaltungstherapie nur Co-trimoxazol ohne Doxycyclin eingesetzt, und dort ist die Rückfallrate innerhalb von zehn Jahren 2%. Nun wurde eine multizentrische, doppelblinde, plazebokontrollierte prospektive Studie veröffentlicht. Sie sollte die Nicht-Unterlegenheit einer Erhaltungstherapie mit Co-trimoxazol gegenüber Co-trimoxazol plus Doxycyclin bei Jugendlichen und Erwachsenen überprüfen (9).

Die Studie wurde in fünf Krankenhäusern in Thailand durchgeführt. Es wurden Patienten eingeschlossen, die mindestens 15 Jahre alt waren und eine mit bakterieller Kultur nachgewiesene Melioidose hatten. Außerdem mussten sie ausreichend i.v. antibiotisch vorbehandelt (mindestens 48 Stunden fieberfrei) und in der Lage sein, Tabletten zu schlucken. Es wurden auch Patienten eingeschlossen, bei denen die Infektion mild verlief und der behandelnde Arzt eine i.v. antibiotische Therapie für nicht nötig hielt. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen *Burkholderia pseudomallei* gegen Co-trimoxazol oder Doxycyclin resistent war. Alle Patienten nahmen Co-trimoxazol plus Plazebo (n = 311) bzw. Co-trimoxazol plus Doxycyclin (n = 315) mindestens 20 Wochen lang ein. Als Ende der Studie wurde der Zeitpunkt ein Jahr nach Rekrutierung des letzten Patienten festgelegt. Die Patienten wurden zu folgenden Terminen nachverfolgt: Woche 4, 12 und 20, Monat 4, nach einem Jahr und von da an jährlich. Die demographischen und klinischen Charakteristika der Patienten waren in den beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Der primäre Endpunkt war der Rückfall der Erkrankung (bakterielle Kultur mit Gentyisierung des Erregers). Für Nicht-Unterlegenheit wurde die Grenze der

Hazard-Ratio (HR) von 1,7 festgelegt.

Bei 16 Patienten (5%) in der Gruppe Co-trimoxazol plus Plazebo und 21 (7%) in der Gruppe Co-trimoxazol plus Doxycyclin kam es zu einem Rezidiv (HR: 0,81; 95%-Konfidenzintervall: 0,42-1,55). Das Kriterium für Nicht-Unterlegenheit wurde erreicht ( $p = 0,01$ ). Statistisch gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Todesfälle insgesamt, jedoch waren sie numerisch häufiger in der Gruppe Co-trimoxazol plus Doxycyclin (26 = 8% vs. 19 = 6%). Todesfälle durch Rezidive der Melioidose waren numerisch häufiger in der Gruppe Co-trimoxazol plus Plazebo (8 = 3% vs. 3 = 1%).

Nebenwirkungen waren in der Gruppe Co-trimoxazol plus Plazebo seltener als in der Gruppe Co-trimoxazol plus Doxycyclin (122 = 39% vs. 167 = 53%), am häufigsten allergische Reaktionen und Beschwerden seitens des Gastrointestinaltrakts. Zu schweren Nebenwirkungen kam es bei fünf Patienten mit Co-trimoxazol plus Plazebo und bei acht Patienten mit Co-trimoxazol plus Doxycyclin, darunter Stevens-Johnson Syndrom bei drei, schwere Hyponatriämie 120 mmol/l bei zwei und schwere Hyperkaliämien ( $> 7$  mmol/l) bei einem Patienten.

**Fazit:** Diese bisher größte randomisierte plazebokontrollierte Studie zur antibiotischen Erhaltungstherapie bei Melioidose zeigt, dass hinsichtlich der Rezidive Co-trimoxazol einer Behandlung mit Co-trimoxazol plus Doxycyclin nicht unterlegen und mit weniger Nebenwirkungen assoziiert ist.

## Literatur

1. Wiersinga, W.J., et al.: N. Engl. J. Med. 2012, **367**, 1035.
2. Limmathurotsakul, D., et al.: Am.J. Trop. Med. Hyg. 2011, **82**, 113.
3. Limmathurotsakul, D., und Peacock, S.J.: Br. Med. Bull. 2011, **99**, 125.
4. Currie, B.J., et al.: PloSNegl. Trop. Dis. 2010, **4**, e900.
5. Leder, K., et al.: Ann. Intern. Med. 2013, **158**, 456.
6. Jansen, A., et al.: J. Infect. 2005, **50**, 68.
7. Lipsitz, R., et al.: Emerg. Infect. Dis. 2012, **18**, e2.
8. Limmathurotsakul, D., et al.: Clin. Infect. Dis. 2006, **43**, 979.
9. Chetchotisakd, P., et al. (MERTH = Melioidosis ERadication THERapy/Thailand): Lancet 2014, **383**, 807. [Link zur Quelle](#)