DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 42, S. 17; Ausgabe 03 / 2008

Brucellose – therapeutische Unsicherheiten und Perspektiven

Zusammenfassung: Weltweit gesehen ist die Brucellose wahrscheinlich die häufigste anthropozoonotische Infektion. *Brucella melitensis* ist bei humanen Erkrankungen der häufigste Vertreter dieser Gruppe (Malta-Fieber), gefolgt von *B. abortus* (Morbus Bang) und *B. suis*. Nach kontinuierlichem Rückgang der Brucellose in Deutschland zwischen 1962 und 1980 ist in den letzten Jahren die Inzidenz leicht steigend. Die Erkrankung hat vielfältige Symptome und wird häufig zu spät diagnostiziert. In der antibiotischen Therapie bestehen noch Unsicherheiten.

Epidemiologie: In Deutschland betrug die Inzidenz der humanen Brucellose zwischen 1962 und 1965 0,6/100 000 und ging dann kontinuierlich bis auf den niedrigsten Stand von 0,03/100 000 in den Jahren 1998-2001 zurück. Seither steigt die Inzidenz wieder langsam (1). Im Beobachtungszeitraum von 1962 bis 2005 wurden 58 Todesfälle ans Robert-Koch-Institut gemeldet. Früher waren hauptsächlich Bauern und Metzger betroffen, die mit der Zucht oder mit der Verarbeitung von Kälbern zu tun hatten. Daher war der häufigste Erreger in dieser Zeit *B. abortus*. Programme zur Eliminierung der Tierbrucellose in Deutschland waren erfolgreich und führten zu einer Verringerung humaner Infektionen. Im Jahre 2000 wurde Deutschland offiziell als frei von Haustierbrucellose (Schafe, Ziegen, Rinder) erklärt (2, 3). Trotzdem kamen weiterhin Infektionen beim Menschen vor. Die meisten der neu gemeldeten Infektionen betreffen derzeit Mitbürger, die aus der Türkei stammen (1). Diese Infektionen werden zu 98% durch *B. melitenis* verursacht, die über Nahrungsmittel, besonders Milch und Milchprodukte, übertragen werden (3). Zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der definitiven Diagnose vergehen in Deutschland im Durchschnitt 2,5 Monate (1). Das ist deutlich zu lange.

Klinische Symptome: Die Inkubationszeit der Brucellose ist sehr variabel und reicht von wenigen Tagen bis zu 24 Monaten, im Median vier Monate (1). **In Endemiegebieten verlaufen viele** Infektionen subklinisch. Sie lassen sich aber durch spezifische Antikörper nachweisen, die dafür sprechen, dass das Immunsystem in vielen Fällen die Infektion erfolgreich abwehren kann. Bei anderen manifestiert sich die Infektion. Die Symptome sind dabei sehr vielfältig, da jedes Organ betroffen sein kann. Dies erklärt auch zum Teil, warum die Diagnose in der Regel so spät gestellt wird. Hauptsymptome sind Fieber (manchmal undulierend), Abgeschlagenheit, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust und Nachtschweiß. Die Symptomatik ist also unspezifisch und erfordert daher eine umfangreiche Differenzialdiagnostik (4). Wie so oft kann eine gute Anamnese den entscheidenden Hinweis geben. Häufig ist auf den ersten Blick keine Organmanifestation zu erkennen. Bei der Ultraschalluntersuchung des Abdomens können aber eine vergrößerte Milz und/oder vergrößerte Lymphknoten den Weg weisen. Eine schwerwiegende Brucellose-Manifestation

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

ist die Endokarditis, die neben adäquater antibiotischer Therapie meist einen Klappenersatz erfordert (5). Auch schwere Verläufe in der Schwangerschaft mit massiver vaginaler Blutung und Infektion der Ärzte, die in dieser Situation eine Notentbindung mittels Kaiserschnitt durchgeführt hatten, sind beschrieben (6). Eine Beteiligung der Knochen und Gelenke, besonders der Wirbelsäule (Lumbosakralregion), bis hin zur chronischen Osteomyelitis ist möglich (7). Die Brucellose kann auch auf den Urogenitaltrakt begrenzt sein und sich dabei als therapierefraktäre Prostatitis äußern. Leber und Milz (Abszesse) sowie die Lunge (u.a. mit Pleuraerguss) können betroffen sein. Als neurologische Manifestationen sind Meningitis, Myelitis und Radikulitis beschrieben. Die Erkrankung verläuft undiagnostiziert und unbehandelt chronisch über Jahre (7). Sind kritische Organe betroffen, z.B. die Herzklappen, kann sie tödlich sein.

Diagnostik: Das Material, das mit dem Verdacht auf Brucellose in das entsprechende Labor gesandt wird, muss entsprechend gekennzeichnet sein, da es sich um einen hochansteckenden Erreger handelt und besondere Vorsichtsmaßnahmen (Risikogruppe 3 gemäß Biostoffverordnung) eingehalten werden müssen. Falls Patienten nicht antibiotisch vorbehandelt sind, kann man den Erreger innerhalb von 1-3 Wochen mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% aus dem Blut anzüchten. Manchmal bringt die Kultur aus dem Knochenmark eine höhere Ausbeute. Im späteren Verlauf der Erkrankung ist der Erreger aus Blut und Knochenmark kaum noch anzuzüchten. In dieser Situation muss versucht werden, Material aus den betroffenen Organen zu gewinnen. Häufig wird man aber auf indirekte Methoden angewiesen sein, z.B. serologische Testsysteme zum Nachweis spezifischer Antikörper, die etabliert und standardisiert sind (5). Die Erkrankung ist im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes meldepflichtig.

Therapie: *Primäre Therapie mit Doxycyclin/Streptomycin oder Doxycyclin/Rifampicin*: Im Dezember 2007 wurden nach einer Konsensuskonferenz mit internationalen Spezialisten klare Empfehlungen (Empfehlungs- und Evidenzgrad) zur Therapie der Brucellose publiziert (8; s. Tab. 1). Danach sollte eine unkomplizierte Brucellose sechs Wochen lang mit Doxycyclin, kombiniert mit Streptomycin in den ersten 2-3 Wochen behandelt werden (s. Tab. 1). Aufgrund neuerer Studien wird die Kombinationstherapie *Doxycyclin/Rifampicin* jetzt als etwas schwächer wirksam eingestuft. Die neue Erkenntnis beruht auf drei Einzelstudien (9-11) und einer Metaanalyse (12). Dieser Unterschied wird hauptsächlich auf pharmakokinetische Interferenzen zwischen Doxycyclin und Rifampicin zurückgeführt: Rifampicin senkt offensichtlich die Serumspiegel von Doxycyclin (13, 14). Als zusätzliches Problem wird angesehen, dass Rifampicin, als ein essentieller Bestandteil der Tuberkulosetherapie, durch Einsatz bei der Brucellose zur Resistenzentwicklung bei *Mycobacterium tuberculosis* beitragen könnte. In Regionen, wo Brucellen-Infektionen häufig vorkommen, sind auch (Ko)infektionen mit Mykobakterien nicht selten, so dass dieses Problem relevant werden könnte. Darüber hinaus kann eine Resistenzentwicklung bei Mykobakterien auch zur Kreuzresistenz gegenüber anderen Antibiotika führen (15). Trotz der Kenntnis dieser Problematik wird von Ärzten und Patienten die Kombination Doxycyclin/Rifampicin bevorzugt, weil sie oral eingenommen werden kann. Da die Compliance bei einer Therapie, die sechs Wochen lang strikt durchgehalten werden muss, sehr wichtig ist, wurde sie in der Gesamtbeurteilung genauso stark bewertet wie die evidenzbasierten Daten aus den oben genannten Studien, die für die Kombinationstherapie

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Doxycyclin/Streptomycin sprechen (Tab. 1).

Spezielle Situationen: *Brucellenspondylitis:* Die Behandlung der Brucellenspondylitis ist schwierig. Eine neuere Metaanalyse ergab, dass die Dauer der Therapie wichtiger ist als die Art der Kombinationstherapie (16). Zur Beurteilung des Therapieerfolgs sind neben den Symptomen die Veränderungen im Befund der MRT-Untersuchung wichtig. Die verfügbaren Daten und eine neuere Studie sprechen bei dieser Manifestation für eine längere Therapie von mindestens drei Monaten (16, 17). Bei manchen Patienten muss zusätzlich zur adäquaten Antibiotikatherapie die Wirbelsäule chirurgisch stabilisiert werden.

Brucellenendokarditis: Sie ist die Manifestation mit der höchsten Letalität. Trotz adäquater antibiotischer Therapie ist meistens zusätzlich ein operativer Klappenersatz notwendig. Bisher gibt es zu dieser Manifestation keine randomisierte Therapiestudie (18).

Literatur

1. Al Dahouk, S., et al.: Emerg. Infect. Dis. 2007, **13**, 1895. Link zur Quelle
2. Godfroid, J., und Käsbohrer, A.: Vet. Microbiol. 2002, **90**, 135. Link zur Quelle
3. Pappas, G., et al.: Lancet Infect. Dis. 2006, **6**, 91. Link zur Quelle
4. Pappas, G., et al.: N. Engl. J. Med. 2005, **352**, 2325. Link zur Quelle
5. Al Dahouk, S., et al.: Can. J. Cardiol. 2006, **22**, 971. Link zur Quelle
6. Mesner, O., et al.: Clin. Infect. Dis. 2007, **45**, e135. Link zur Quelle
7. Franco, M.P., et al.: Lancet Infect. Dis. 2007, **7**, 775. Link zur Quelle
8. Ariza, J., et al.: PloS Med. 2007, **4**, e317. Link zur Quelle
9. Colmenero Castillo, J.D., et al.: Chemotherapy 1989, **35**, 146. Link zur Quelle
10. Cisneros, J.M., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1990, **34**, 881. Link zur Quelle
11. Ariza, J., et al.: Ann. Intern. Med. 1992, **117**, 25. Link zur Quelle
12. Solera, J., et al.: Med. Clin. (Barc.) 1994, **102**, 731. Link zur Quelle
13. Colmenero, J.D., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1994, **38**, 2798. Link zur Quelle
14. Garraffo, J.M., et al.: Pathol. Biol. (Paris) 1987, **35**, 746. Link zur Quelle
15. Marianelli, C., et al.: J. Clin. Microbiol. 2004, **42**, 5439. Link zur Quelle
16. Pappas, G., et al.: Int. J. Antimicrob. Agents 2004, **24**, 502. Link zur Quelle
17. Colmenero, J. D., et al.: Clin. Infect. Dis. 2008, **46**, 426. Link zur Quelle
18. Reguera, J.M., et al.: Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2003, **22**, 647. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Tabelle 1
Therapieschemata der Brucellose. Empfehlungen für Erwachsene (nach 8)

Therapie	Dosierung	Grad*	Kommentar
Doxycyclin plus Streptomycin	Doxycyclin: 2 x 100 mg/d oral für 6 Wochen Streptomycin: 15 mg/kg/d i.m. für 2-3 Wochen	A I	Gilt als „Goldstandard"
Doxycyclin plus Rifampicin	Doxycyclin: 2 x 100 mg/d oral für 6 Wochen Rifampicin: 600-900 mg oral in einer Dosis morgens für 6 Wochen	A I	Rifampicin senkt die Doxycyclin-Serumspiegel; im direkten Vergleich mit Doxycyclin plus Streptomycin etwas schlechter wirksam, aber orale Therapie möglich
Doxycyclin plus Gentamicin	Doxycyclin: 2 x 100 mg/d oral für 6 Wochen Gentamicin: 5 mg/kg/d parenteral in einer Dosis für 7 Tage	B I	Erforderliche Dauer der Gentamicin-Therapie nicht gut durch Studien belegt; Nephrotoxizität von Gentamicin
Co-trimoxazol	TMP-SMX: (800 mg-160 mg) 2 x/d für 6 Wochen	C II	Studien zeigen unterschiedliche Rückfallquoten (0%-30%); in der Regel ist die Rückfallquote höher als bei Doxycyclin plus Streptomycin
Chinolone	Ofloxacin: 400 mg 2 x/d oral für 6 Wochen oder Ciprofloxacin: 500 mg 2 x/d oral für 6 Wochen	C II	Die wenigen Vergleichsstudien sind nicht eindeutig; insgesamt erhöhte Rückfallquote; allgemein zunehmende Resistenz gegen Chinolone

* = *Empfehlungsgrad:* A = Gute Evidenz für eine Empfehlung; sollte immer empfohlen werden. B = Mittlere Evidenz für eine Empfehlung; sollte generell empfohlen werden. C = Schlechte Evidenz für eine Empfehlung; sollte nicht zwingend empfohlen werden. *Evidenzgrad:* I = Evidenz von ≥ 1 gut randomisierten, kontrollierten Studie. II = Evidenz von ≥ 1 gut angelegten klinischen Studie ohne Randomisierung, Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studie

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.