

Schwere Erkrankung an Scrub-Typhus – Kombination von Doxycyclin plus Azithromycin oder die einzelnen Antibiotika allein? [CME]

Der Scrub-Typhus (scrub = Buschwerk, Tsutsugamushi-Fieber) ist eine in Asien häufige und oft lebensbedrohliche Zoonose. Der Erreger, *Orientia tsutsugamushi*, ist ein zu den Rickettsien gehörendes Bakterium, das durch Larven von Milben übertragen wird. Die Larven sind in der sekundären Vegetation oder Buschvegetation häufig. Die Erkrankung kommt im sogenannten Tsutsugamushi-Dreieck von Asien, beginnend in Pakistan bis Japan einschließlich der Nordhälfte von Australien vor ([1], [2], [3], [4], [5]). Zur Ausbreitung der Infektion haben die umweltschädlichen Einflüsse durch Abholzung primärer Wälder wesentlich beigetragen.

Man schätzt, dass > 1 Mio. Menschen pro Jahr erkranken und 150.000 daran sterben ([2], [3], [4], [5]). Die Erkrankung beginnt mit plötzlich einsetzendem hohem Fieber, Kopfschmerzen, Husten, Atemnot und neurologischen Ausfällen. Ein Eschar (Schorf) oder „Tache noire“ (dunkler Fleck) an der Einstichstelle der Milbenlarve kann diagnostisch wegweisend sein ([6], [7], [8]). Solche Läsionen werden auch in Europa bei dem ebenfalls durch Rickettsien verursachten Boutonneuse-Fieber (Mittelmeer-Zeckenstichfieber) an der Zeckeneinstichstelle gefunden. Wenn die Erkrankung an Scrub-Typhus unbehandelt bleibt, sterben ca. 6% der Infizierten im Verlauf; ist die Erkrankung schwer, sterben sogar ca. 70% [9]. Die schweren Erkrankungen verlaufen mit Organversagen, und auch bei Behandlung im Krankenhaus stirbt von diesen Patienten immer noch etwa ein Viertel ([10], [11], [12]). Traditionell wurde die Erkrankung mit Doxycyclin oder Chloramphenicol behandelt. Randomisierte größere Behandlungsstudien gibt es aber nicht. Azithromycin wird zunehmend bei leichten Erkrankungen eingesetzt. In kleineren Studien mit leicht erkrankten Patienten waren Azithromycin oder Doxycyclin etwa gleich wirksam ([13], [14], [15]). Bisher fehlte eine größere randomisierte Studie zur Behandlung schwer erkrankter Patienten. Jetzt wurde eine solche Studie publiziert [16].

Methodik: In diese multizentrische, randomisierte, kontrollierte, Doppelblindstudie wurden Patienten (≥ 15 Jahre) mit schwerer Scrub-Typhus-Erkrankung und mit mindestens einer Organbeteiligung eingeschlossen. Schwangere wurden wegen der Doxycyclin-Medikation ausgeschlossen. Die Patienten wurden in drei Arme randomisiert: Azithromycin, Doxycyclin oder beide in Kombination. In allen drei Armen wurde die Therapie intravenös für 7 Tage verabreicht. Der kombinierte Wirksamkeitsendpunkt setzte sich zusammen aus: Tod bis Tag 28, persistierende Komplikationen bis Tag 7, persistierendes Fieber bis Tag 5.

Ergebnisse: Von den 794 eingeschlossenen Patienten (im Median 48 Jahre alt), die in die „Intention-to-treat“ Analyse eingeschlossen wurden, hatten 62% respiratorische, 54% hepatische, 42%

kardiovaskuläre, 30% renale und 20% neurologische Komplikationen. In der Gruppe mit der Kombinationstherapie wurde der Endpunkt gegenüber den beiden Gruppen mit den einzelnen Wirkstoffen signifikant seltener erreicht. Das Ergebnis im Vergleich mit der Gruppe, die Doxycyclin erhielt, war: 33% versus 47% (95%-Konfidenzintervall = CI: -21,6 bis -5,1; p = 0,002); im Vergleich mit Azithromycin 33% versus 48% (CI: -23,1 bis -6,5; p < 0,001). Keine signifikante Differenz wurde zwischen den beiden Gruppen gefunden, die jeweils mit den einzelnen Wirkstoffen behandelt wurden (Differenz: 1,5 Prozentpunkte; CI: -7,0 bis 10,0; p = 0,73). Die Ergebnisse bei Auswertung per Protokoll waren ähnlich. Der Unterschied zu Gunsten der Kombinations-Gruppe wurde im Wesentlichen durch die Reduktion von Organkomplikationen an Tag 7 erzielt. Die Letalität nach 28 Tagen war in allen drei Gruppen nicht unterschiedlich: 11%-13%. Nebenwirkungen traten in den drei Gruppen etwa gleich häufig auf.

In einem Kommentar^[17] wird die große praktische Bedeutung dieser Therapiestudie hervorgehoben, da es sich um eine von der pharmazeutischen Forschung vernachlässigte Erkrankung handelt – wohl auch, weil sich durch die Entwicklung neuer Wirkstoffe keine großen Gewinne machen lassen. Scrub-Typhus ist aber für viele Menschen in der Region mit schweren Folgen bis hin zum Tod verbunden^[16].

Fazit

Scrub-Typhus ist eine tropische Zoonose, die unbehandelt zu einer hohen Letalität führt. Der Erreger ist ein zu den Rickettsien gehörendes Bakterium. Eine aktuelle multizentrische, randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie mit knapp 800 Patienten und schwerem Verlauf hat gezeigt, dass eine intravenöse Kombinationstherapie mit Doxycyclin plus Azithromycin der Therapie mit den beiden einzelnen Wirkstoffen überlegen ist.

Literatur

1. Weitzel, T., et al.: N. Engl. J. Med. 2016, 375, 954. ([Link zur Quelle](#))
2. Xu, G., et al.: PLoS Negl. Trop. Dis. 2017, 11, e0006062. ([Link zur Quelle](#))
3. Wangrangsimakul, T., et al.: PLoS Negl. Trop. Dis. 2020, 14, e0008233. ([Link zur Quelle](#))
4. Li, Z., et al.: Emerg. Infect. Dis. 2020, 26, 1091. ([Link zur Quelle](#))
5. Devasagayam, E., et al.: PLoS Negl. Trop. Dis. 2021, 15, e0009619 ([Link zur Quelle](#))
6. Roychowdhury, S., et al.: J. Assoc. Physicians India 2022, 69, 11. ([Link zur Quelle](#))
7. Kundavaram, A.P., et al.: J. Postgrad. Med. 2013, 59, 177. ([Link zur Quelle](#))
8. Tran, H.T.D., et al.: PLoS Negl. Trop. Dis. 2022, 16, e0010281. ([Link zur Quelle](#))
9. Taylor, A.J., et al.: PLoS Negl. Trop. Dis. 2015, 9, e0003971. ([Link zur Quelle](#))
10. Bonell, A., et al.: PLoS Negl. Trop. Dis. 2017, 11, e0005838. ([Link zur Quelle](#))
11. Varghese, G.M., et al.: Int. J. Infect. Dis. 2013, 17, e981. ([Link zur Quelle](#))
12. Griffith, M., et al.: Indian J. Crit. Care Med. 2014, 18, 497. ([Link zur Quelle](#))
13. Kim, Y.-S., et al.: Clin. Infect. Dis. 2004, 39, 1329. ([Link zur Quelle](#))
14. Phimda, K., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 2007, 51, 3259. ([Link zur Quelle](#))
15. Kabir, K.I., et al.: Pediatr. Infect. Dis. J 2022, 41, 224. ([Link zur Quelle](#))

16. Varghese, G.M., et al. (INTREST = INtravenous TREatment for Scrub Typhus): N. Engl. J. Med. 2023, 388, 792. ([Link zur Quelle](#))
17. Walker, D.H., und Blantin, L.S.: N. Engl. J. Med. 2023, 388, 843. ([Link zur Quelle](#))