

Kurzberichte aus der
internationalen medizinischen Literatur
und von Kongressen

Schlaganfall-assoziierte Infektionen

Nutzt eine präventive Antibiotika-Therapie?

Bakterielle Infektionen sind eine häufige Komplikation bei Schlaganfällen. Ihre Inzidenz bei Patienten mit einem frischen schweren Mediainfarkt wurde durch die fünftägige Behandlung mit dem Fluorchinolon Moxifloxacin reduziert. Was das für die Prognose der Patienten bedeutet, soll nun in einer größeren Studie untersucht werden.

Nach einem Schlaganfall kommt es häufig (21 bis 65 %) auch zu einer schweren bakteriellen Infektion, vor allem zu Pneumonien (7 bis 22 %) oder Harnwegsinfektionen. Es gibt eine Korrelation mit der Schwere des Infarkts, und Patienten mit einer Infektion haben eine schlechtere Prognose. Eine *Pneumonie* ist für etwa ein Drittel der Todesfälle nach einem Schlaganfall verantwortlich und ist damit die häufigste Todesursache bei diesen Patienten.

Als Ursache für das erhöhte Infektionsrisiko wird ein Zusammenwirken von Immobilität, Dysphagie, Bewusstseinsstörung und reduzierten Schutzreflexen (Aspirationsrisiko!) angenommen. Tierexperimente geben außerdem Hinweise auf eine Schlaganfall-induzierte Immunsuppression. Weitere Tierexperimente deuten darauf hin, dass mit einer *präventiven antibakteriellen Therapie* Schlaganfall-assoziierte Infektionen verhindert werden können. Dies war verbunden mit einem reduzierten Infarktvolume, einem besseren neurologischen Behandlungsergebnis und einer verringerten Letalität. Ob dieses Prinzip auch beim Menschen funktioniert, wurde in einem ersten Ansatz in der *Pantheris-Studie* (Preventive antibacterial therapy in stroke) untersucht.

An dieser doppelblinden, randomisierten Phase-IIb-Studie nahmen 80 Patienten mit einem frischen ischämischen Mediainfarkt (NIHSS-Score > 11, im Durchschnitt 16) teil. Spätestens 36 Stunden nach dem Schlaganfall wurde eine fünftägige Behandlung mit

400 mg/d *Moxifloxacin* (Avalox®) oder 20 mg/d Riboflavin als Placebo begonnen. Falls eine Infektion auftrat, wurde sie ohne Entblindung antibakteriell behandelt (Pneumonie mit Ceftazidim + Tobramycin, Harnwegsinfekte [HWI] mit Ciprofloxacin). Die Patienten wurden sechs Monate lang nachbeobachtet. Für die Intention-to-treat-Analyse standen Daten von 79 Patienten zur Verfügung, für die Per-Protocol-Analyse Daten von 66 Patienten.

Primärer Endpunkt waren Infektionen in den ersten 11 Tagen nach dem Schlaganfall. In der Placebo-Gruppe traten 13 Infektionen auf (8 Pneumonien, 5 HWI), in der Moxifloxacin-Gruppe 6 Infektionen (je 3 Pneumonien und HWI). Der Unterschied manifestierte sich vor allem drei bis fünf Tage nach dem Schlaganfall. In der Per-Protocol-Analyse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied (**Tab. 1**).

Das C-reaktive Protein stieg in der Placebo-Gruppe ab Tag 3 und war bis Tag 7 höher als in der Verum-Gruppe. Bei Pa-

Präventive Antibiotika-Gabe?

Moxifloxacin (Avalox®) ist als Infusionslösung zugelassen zur *Therapie* von ambulant erworbener Pneumonie sowie komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen. Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG) empfiehlt die 7- bis 10-tägige Therapie mit Moxifloxacin i. v. unter anderem als eine Alternative zu Beta-lactam plus Makrolid bei hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie.

Für den *präventiven* Einsatz liegt keine Zulassung vor. Grundsätzlich ist der breite Einsatz von Antibiotika ohne therapeutische Indikation mit einem erhöhten Risiko der Resistenzentwicklung bei den Zielorganismen behaftet. Ob dieses Risiko durch den erhofften günstigen Einfluss auf die Prognose von Schlaganfallpatienten aufgewogen wird, wird im Rahmen der Phase-III-Studien sorgfältig zu prüfen sein.

ho

tienten, die eine Infektion erlitten, trat bereits einen Tag nach dem Schlaganfall eine *Deaktivierung der Monozyten* (verminderte HLA-DR-Expression) auf. Dabei war eine HLA-DR-Abnahme auf < 20000 Moleküle/Monozyt einen Tag nach dem Schlaganfall prädiktiv für eine Infektion innerhalb der nächsten 10 Tage. Diese Beobachtung stützt die Vermutung, dass auch beim Menschen eine

Tab. 1. Primärer Endpunkt Infektion in den ersten 11 Tagen

	Infektion [n]	Keine Infektion [n]	Gesamt [n]	Statistik
Intention-to-treat-Analyse				
Placebo	13	27	40	Fisher-exact-Test: p = 0,114 Odds-Ratio: 2,86 (0,95–9,45)
Moxifloxacin-Prävention	6	33	39	
Gesamt	19	60	79	
Per-Protocol-Analyse				
Placebo	13	18	31	Fisher-exact-Test: p = 0,032 Odds-Ratio: 3,45 (1,11–11,52)
Moxifloxacin-Prävention	6	29	35	
Gesamt	19	47	66	

Schlaganfall-induzierte Immunsuppression auftreten kann, die zum erhöhten Infektionsrisiko beiträgt. Eine Abnahme der HLA-DR-Expression auf < 10 000 Moleküle/Monozyt drei Tage nach dem Schlaganfall sagte ein Versterben innerhalb der nächsten sechs Monate voraus. Die Monozytendeaktivierung korrelierte allerdings nicht mit der Schwere des Schlaganfalls (wobei zu berücksichtigen ist, dass alle Patienten mindestens einen NIHSS-Score von 12 aufwiesen). Die Studie bestätigte, dass Infektionen

die Überlebensprognose von Schlaganfall-Patienten verschlechtern: Nach sechs Monaten waren gut 40 % der Patienten, die eine Infektion erlitten hatten, verstorben, aber nur etwa 20 % der Patienten ohne Infektion. In einer größeren Phase-III-Studie soll nun geprüft werden, ob die präventive Antibiotika-Behandlung sich günstig auf die klinisch-neurologische Prognose und das Überleben von Schlaganfallpatienten auswirkt.

Antiepileptika

Ansprechen auf Levetiracetam vorhersagbar?

Möglicherweise kann in Zukunft die Epilepsie-Therapie mit Levetiracetam gezielter durchgeführt werden, indem schon frühzeitig Patienten identifiziert werden, die auf die Substanz mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht ansprechen. Grundlage ist ein Polymorphismus im Gen für das *synaptische Vesikelprotein SV2A*. SV2A ist eine, möglicherweise die wirkungsentscheidende, Bindungs-

stelle für Levetiracetam. Das dazugehörige Gen auf Chromosom 1 weist zwischen Exon 6 und Exon 7 einen G/A-Polymorphismus auf. Von 224 Epilepsie-Patienten, die auf Levetiracetam ansprachen, wiesen 92 % den Genotyp G/G auf, 8 % den Genotyp G/A. Von 140 Patienten, die nicht auf Levetiracetam ansprachen, waren nur 61 % homozygot für das G-Allel, die Genotypen G/

Depressionen

Scopolamin wirkt antidepressiv

Bei depressiven Patienten mit schlechter Prognose erwies sich der Muscarin-Rezeptorantagonist Scopolamin als schnell und anhaltend wirksames Antidepressivum mit guter Verträglichkeit. So das Ergebnis einer kleinen, randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie.

Obwohl heute eine Reihe antidepressiver Wirkstoffe zur Verfügung steht, sprechen viele depressive Patienten nicht auf eine Therapie an. Selbst bei Patienten, deren Symptome mit Hilfe konventioneller Antidepressiva gelindert werden können, tritt die Besserung im Allgemeinen erst nach drei bis vier Wochen ein. Der Bedarf an neuen Therapeutika, welche die Depressionen schneller und wirksamer behandeln, ist deshalb groß. Das *cholinerge System* gehört zu den Neurotransmittersystemen, die vermutlich am pathophysiologischen

Mechanismus der Stimmungsstörungen beteiligt sind. Eine Erhöhung der cholinergen Aktivität durch den Cholinesterase-Hemmer Physostigmin ruft beispielsweise bei manischen Patienten mit bipolarer Störung Symptome einer Depression hervor und verstärkt diese bei Patienten mit unipolarer Depression. Verschiedene Tiermodelle weisen auch auf eine Beteiligung des *Muscarin-Systems* bei Depressionen hin. Die Übertragung dieser Ergebnisse auf den Menschen erschien bislang jedoch äußerst fragwürdig.

Quellen

- Meisel C. Präventive antiinfektive Therapie nach akutem Schlaganfall: Die klinischen Ergebnisse der Pantheris-Studie. Neurowoche 2006, Mannheim, 21. September 2006.
- Meisel A. Schlaganfallinduzierte Immunsuppression als Ursache Schlaganfall-assoziiertes Infektionen: Die immunologischen Ergebnisse der Pantheris-Studie. Neurowoche 2006, Mannheim, 22. September 2006, Poster P448.
- Harms H, et al. Preventive antibacterial therapy in stroke – the Pantheris trial [Poster]. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 27. bis 30. September 2006.

ho

A oder A/A fanden sich bei 36 % bzw. 3 % dieser Patienten. Daraus lässt sich errechnen, dass das Vorhandensein des A-Allels für 32 % der Fälle von Nichtansprechen ursächlich ist (attributives Risiko). Träger dieses Allels wären demnach keine geeigneten Kandidaten für eine Levetiracetam-Behandlung.

Prof. Dr. Christian Elger, Bonn, Satellitensymposium „Neue Möglichkeiten und Ergebnisse: ein Update zu Levetiracetam“, veranstaltet von UCB GmbH im Rahmen des 79. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Mannheim, 20. September 2006.

ho

In einer doppelblind, randomisiert und Plazebo-kontrolliert durchgeführten Pilotstudie, in der die Rolle des cholinergen Neurotransmittersystems bei kognitiven Symptomen in Verbindung mit einer Depression untersucht wurde, zeigte sich bei den depressiven Patienten unerwartet eine antidepressive Wirkung des Muscarin-Rezeptorantagonisten Scopolamin. Deshalb wurde in einer zweiten Studie die antidepressive Wirkung von Scopolamin näher untersucht.

Studiendesign

Durchgeführt wurde die doppelblinde, randomisierte, Plazebo-kontrollierte Cross-over-Studie zwischen Mai 2004 und Juni 2005 mit ambulanten depressiven Patienten der Klinik des National Institute of Mental Health in Bethesda. Die Patienten im Alter zwischen 18 und 50 Jahren erfüllten die Kriterien für eine