Immer mehr resistente Gonokokken

Nach Ländern in Asien und Europa werden nun auch aus Kanada erhöhte Raten an Therapieversagen bei der Behandlung von Gonorrhö-Patienten mit Cefixim gemeldet. Assoziiert sind die erhöhten Versagerraten mit vergleichsweise hohen minimalen Hemmkonzentrationen.

Kanadische Labormediziner haben in einer retrospektiven Studie Testergebnisse von 133 von 291 Patienten analysiert, die wegen einer Infektion mit *Neisseria gonorrhoeae* in einer Klinik in Toronto mit einmal 400 mg Cefixim oral behandelt worden waren. Ob die Therapie angeschlagen hatte, wurde nach zwei bis vier Wochen überprüft. Als Therapieversagen galt, wenn nach der Behandlung derselbe Keim molekularbiologisch nachweisbar war und eine erneute Infektion ausgeschlossen werden konnte.

Die Rate der Therapieversager betrug 6,77 % (95 %-CI 3,14–12,45 %). Das liegt über dem Grenzwert von 5 %, den sowohl die US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) als auch die Weltgesundheitsorganisation für eine empirische Therapie noch für akzeptabel halten.

Das Therapieversagen war je nach Wert der minimalen Hemmkonzentration

(MIC) unterschiedlich groß. Betrug er bei den Isolaten mindestens 0,12 µg/ml, lag die Versagerquote bei 25 % (7 von 28 Patienten). Bei weniger als 0,12 µg/ml lag die Quote nur bei 1,9 % (2 von 105 Patienten). Aus den Ergebnissen pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Studien schließen Infektiologen generell, dass *Neisseria* mit einer MIC von mindestens 0,12 µg/ml bei einer oralen Therapie mit einmal 400 mg Cefixim nicht erfolgreich bekämpft werden können. Deshalb wird dieser Grenzwert auch vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) mit Resistenz gleichgesetzt.

Die Daten stammen jedoch nur von einer einzigen Klinik in Toronto, an der zudem vor allem Männer, die Sex mit Männern haben, behandelt werden. In der Studie waren es 261 der insgesamt 291 Teilnehmer. Von dieser Patientengruppe

ist bekannt, dass bei einer Infektion mit *Neisseria* die Isolate weniger empfindlich für Cephalosporine sind. Außerdem liegt an der Klinik die Rate der Isolate, die eine MIC über 0,12 µg/ml haben, mit über 20 % recht hoch. Gegen eine Verallgemeinerung des Ergebnisses spricht auch, dass sich einige Patienten erneut angesteckt haben könnten, einen Sexualkontakt nach der Behandlung und vor dem erneuten Test aber möglicherweise aus Scham nicht angegeben haben.

Fazit: Auch in Kanada gibt es zunehmend Cefixim-Resistenzen. Diese stützen die Bewertung der CDC, dass Cefixim als Ersttherapie bei Gonorrhö keine optimale Option mehr ist. Die CDC empfehlen neuerdings bei unkomplizierten Infektionen mit *Neisseria gonorrhoeae* von Zervix, Urethra und Rektum einmal 250 mg Ceftriaxon intramuskulär plus einmal 1g Azithromycin oral oder plus zweimal täglich 100 mg Doxycyclin für sieben Tage. Orale Cephalosporine werden zur Ersttherapie nicht mehr empfohlen. *Peter Leiner*

Allen VG et al. *Neisseria gonorrhoeae* Treatment Failure and Susceptibility to Cefixime in Toronto, Canada. *JAMA* 2013; 309: 163–70

Verkürzt intermittierende ADT das Leben?

Intermittierende Androgendeprivation könnte helfen, unerwünschten Folgen kontinuierlichen Hormonentzugs vorzubauen. Erkauft wird dies aber möglicherweise mit einer verkürzten Überlebenszeit.

Für eine Studie wurden die Daten von 1.535 Patienten mit metastasiertem, hormonsensiblen Prostatakarzinom ausgewertet. Alle Männer hatten zunächst eine siebenmonatige Dauertherapie erhalten. Probanden, deren PSA-Wert danach bei höchstens 4 ng/ml lag, wurden randomisiert auf zwei Gruppen verteilt. 765 wurden kontinuierlich, 770 intermittierend mit einem GnRH-Analogen (Goserelin) und einem Antiandrogen (Bicalutamid) behandelt. Monatlich wurde der PSA-Spiegel bestimmt. Sobald er auf den Ausgangswert zu Beginn der Studie oder auf 20 ng/ml gestiegen war, setzte die Androgendeprivation in der zweiten Gruppe wieder ein. War die Konzentration nach

weiteren sieben Monaten wieder auf 4 ng/ml oder darunter gesunken, wurde der Entzug erneut ausgesetzt.

Männer unter intermittierender Deprivation berichteten nach drei Monaten – später aber nicht mehr – über eine bessere Lebensqualität, gemessen an psychischer Gesundheit, Erektionsfunktion und Libido. Die Unterschiede, obschon signifikant, waren aber nur gering ausgeprägt. Ein Hauptziel der Studie war es, die Nicht-Unterlegenheit der intermittierenden gegenüber der kontinuierlichen Androgendeprivation hinsichtlich des Überlebens der Patienten zu zeigen. Das misslang. Die mediane Überlebenszeit in Gruppe eins betrug 5,8 Jahre, in Gruppe zwei 5,1 Jahre.

Das Sterberisiko während der Nachbeobachtungszeit (median 9,8 Jahre) war unter intermittierender Deprivation um 10 % erhöht. Diese Steigerung unterschritt zwar die definierte Schwelle von 20 % für die Nicht-Inferiorität. Das 90 %-Konfidenzintervall jedoch reichte von –1 % bis +23 %, das 95 %-Intervall von –3 % bis +25 %. Damit ließ sich weder die Nicht-Inferiorität der intermittierenden Therapie noch ihre Unterlegenheit statistisch sicher belegen.

Fazit: Eine intermittierende Androgendeprivation wirkt sich positiv auf die Lebensqualität der Patienten aus. Ob die Therapie mit Unterbrechungen einem kontinuierlichen Androgenentzug unterlegen oder nicht unterlegen ist, konnte statistisch nicht zweifelsfrei belegt werden. *Dr. Robert Bublak*

Hussain M et al. Intermittent versus Continuous Androgen Deprivation in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 1326–34